

ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
им. акад. И. П. ПАВЛОВА

# УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ

Санкт-Петербургского государственного  
медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Главный редактор  
С. Ф. БАГНЕНКО

Том XXII · № 3 · 2015

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ  
2015

## РЕДКОЛЛЕГИЯ

Главный редактор –  
С. Ф. Багненко – акад. РАН

Зам. главного редактора –  
Э. Э. Звартау – д. м. н., проф.

Зам. главного редактора –  
Ю. С. Полушин – чл.-корр. РАН

Ответственный секретарь –  
М. Б. Хрусталёв – к. м. н.

С. Х. Аль-Шукри – д. м. н., проф.  
Б. В. Афанасьев – д. м. н., проф.  
Е. И. Баранова – д. м. н., проф.  
Е. Р. Баранцевич – д. м. н., проф.  
В. Ф. Беженарь – д. м. н., проф.  
А. А. Витрищак – к. м. н.  
Н. И. Вишняков – д. м. н., проф.  
А. Я. Гриненко – акад. РАН  
М. В. Дубина – чл.-корр. РАН  
А. К. Дулаев – д. м. н., проф.  
Г. И. Заславский – д. м. н., проф.  
М. М. Илькович – д. м. н., проф.  
Е. Р. Исаева – д. п. н., проф.  
С. А. Карпищенко – д. м. н., проф.  
А. И. Крылова – к. м. н., доцент  
Н. Г. Незнанов – д. м. н., проф.  
Н. Н. Петрищев – д. м. н., проф.  
А. А. Потапчук – д. м. н., проф.  
С. Н. Пчелина – д. б. н.  
О. Н. Резник – д. м. н., проф.  
М. Г. Рыбакова – д. м. н., проф.  
Д. Ю. Семёнов – д. м. н., проф.  
А. В. Смирнов – д. м. н., проф.  
В. В. Тец – д. м. н., проф.  
В. В. Томсон – д. м. н., проф.  
А. А. Тотолян – чл.-корр. РАН  
В. И. Трофимов – д. м. н., проф.  
В. Ю. Черebilло – д. м. н., проф.  
Е. В. Шляхто – акад. РАН  
А. И. Ярёмченко – д. м. н., проф.

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Э. К. Айламазян – акад. РАН (Санкт-Петербург)  
С. Х. Аль-Шукри – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)  
Ю. С. Астахов – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)  
В. Л. Быков – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)  
А. А. Воробьев – акад. РАН (Москва)  
Г. И. Воробьев – акад. РАН (Москва)  
А. М. Дыгай – д. м. н., проф. (Томск)  
Н. В. Корнилов – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)  
М. Т. Луценко – д. м. н., проф. (Благовещенск)  
Л. В. Поташов – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)  
М. Р. Сапин – акад. РАН (Москва)  
В. М. Седов – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)  
С. Б. Середенин – акад. РАН (Москва)  
А. А. Скоромец – акад. РАН (Санкт-Петербург)  
М. М. Соловьев – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)  
А. С. Тиганов – акад. РАН (Москва)  
Г. Б. Федосеев – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)  
И. С. Фрейдлин – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)  
Н. А. Яицкий – акад. РАН (Санкт-Петербург)  
Г. Г. Лежава – д. м. н., проф. (Тбилиси)  
Jan M. van Ree (Нидерланды)  
F. De Rosa (Италия)  
George E. Woody (США)  
James A. Hoxie (США)  
Ian Frank (США)  
A. Zander (Германия)

Решением Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

## EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief –

S. F. Bagnenko, MD, PhD, DMSc,  
academician of RAS, professor

Deputy Editor –

E. E. Zvartau, MD, PhD, DMSc, professor

Deputy Editor –

Yu. S. Polushin, MD, PhD, DMSc, professor,  
corresponding member of RAS

Executive Secretary –

M. B. Khrustalev, MD, PhD, DMSc

S. Kh. Al-Shukri – MD, PhD, DMSc, professor

B. V. Afanasiev – MD, PhD, DMSc, professor

E. I. Baranova – MD, PhD, DMSc, professor

E. R. Barantsevich – MD, PhD, DMSc, professor

V. F. Bezhenar – MD, PhD, DMSc, professor

A. A. Vitrischak – MD, PhD, DMSc

N. I. Vishniakov – MD, PhD, DMSc, professor

A. Ya. Grinenko – MD, PhD, DMSc, professor

M. V. Dubina – MD, PhD, DMSc, professor,  
corresponding member of RAS

A. K. Dulaev – MD, PhD, DMSc, professor

G. I. Zaslavsky – MD, PhD, DMSc, professor

M. M. Ilkovich – MD, PhD, DMSc, professor

E. R. Isaeva – MD, PhD, DMSc, professor

S. A. Karpischenko – MD, PhD, DMSc, professor

A. I. Krylova – MD, PhD, DMSc

N. G. Neznanov – MD, PhD, DMSc, professor

N. N. Petrishchev – MD, PhD, DMSc, professor

A. A. Potapchuk – MD, PhD, DMSc, professor

S. N. Pchelina – PhD, DSci

O. N. Reznik – MD, PhD, DMSc, professor

M. G. Rybakova – MD, PhD, DMSc, professor

D. Yu. Semjonov – MD, PhD, DMSc, professor

A. V. Smirnov – MD, PhD, DMSc, professor

V. V. Tez – MD, PhD, DMSc, professor

V. V. Tomson – MD, PhD, DMSc, professor

A. A. Totolian – MD, PhD, DMSc, professor,  
corresponding member of RAS

V. I. Trofimov – MD, PhD, DMSc, professor

V. U. Cherebillo – MD, PhD, DMSc, professor

E. V. Shliakhto – MD, PhD, DMSc, professor,  
academician RAS

A. I. Yarjomenko – MD, PhD, DMSc, professor

## EDITORIAL COUNCIL OF THE JOURNAL «RECORDS»

E. K. Ailamazyan – academician RAS

(St. Petersburg)

S. Kh. Al-Shukri – professor (St. Petersburg)

Yu. S. Astakhov – professor (St. Petersburg)

V. L. Bykov – professor (St. Petersburg)

A. A. Vorobjov – academician RAS (Moscow)

G. I. Vorobjov – academician RAS (Moscow)

A. M. Dygai – professor (Tomsk)

N. V. Kornilov – corresponding member of RAS

(St. Petersburg)

M. T. Lytsenko – professor (Blagoveshchensk)

L. V. Potashov – corresponding member of RAS

(St. Petersburg)

M. R. Sapin – academician RAS (Moscow)

V. M. Sedov – professor (St. Petersburg)

S. B. Seredenin – academician RAS (Moscow)

A. A. Scoromets – academician RAS

(St. Petersburg)

M. M. Solovjov – professor (St. Petersburg)

A. S. Tiganov – academician RAS (Moscow)

G. B. Fedosejev – corresponding member of RAS

(St. Petersburg)

I. S. Freidlin – corresponding member of RAS

(St. Petersburg)

N. A. Yaitsky – academician RAS (St. Petersburg)

G. G. Lezhava – professor (Tbilisi)

Jan M. van Ree (Netherlands)

F. De Rosa (Italy)

George E. Woody (USA)

James A. Hoxie (USA)

Ian Frank (USA)

A. Zander (Germany)

In accordance with the resolution of the Supreme Attestation Commission (SAC) of the Ministry of Education and Science the journal «Record of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches for scientific degree of a Candidat of Science and of a Doctor of Science.

# СОДЕРЖАНИЕ

## Обзоры и лекции

Ли Синьхао, В. П. Москалев

ОБЗОР СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ ЛОДЫЖЕК ..... 6

Ю. В. Паршин

ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ НИЖНЕЙ БЕЗЗУБОЙ ЧЕЛЮСТИ  
ПРИ СЛОЖНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ ..... 11

О. Л. Романова

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТОКСИКОДЕРМИЯ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ..... 14

М. А. Рябова, Е. Е. Пособило

ПРИЧИНЫ РУБЦОВЫХ СТЕНОЗОВ ГОРТАНИ ..... 17

В. М. Седов, М. М. Плисс, М. Б. Фишман

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАТОНИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ  
С ХИРУРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ..... 20

## Организация здравоохранения

Н. Г. Петрова, К. Ю. Кротов, Д. Б. Вчерашний

ДИНАМИКА И ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ ..... 25

## Оригинальные работы

Б. Б. Баховадинов, Г. С. Ашурова, М. А. Кучер, А. Ю. Третьякова, А. Б. Ходжиев, Р. М. Хакбердиев

О СЛУЧАЯХ ТРАНСФУЗИОННО-АССОЦИИРОВАННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ  
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ..... 29

Н. С. Бондаренко, А. В. Каган, Т. К. Немилова

ИНВАГИНАЦИЯ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ: ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ..... 35

С. В. Васильев, Д. Е. Попов, А. И. Недозимованный, О. С. Соколова

ГЕМОРРОЙ И БЕРЕМЕННОСТЬ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ  
О ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ..... 37

А. А. Краснов

ВАРИАНТЫ ФОРМИРОВАНИЯ РАССТРОЙСТВ ПСИХОСОМАТИЧЕСКОГО СПЕКТРА ..... 40

О. Л. Петренко

ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО  
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ..... 42

Н. Н. Петрова, Е. Е. Воинкова

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ  
С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ ..... 48

С. А. Сидорова, М. И. Школьник, О. А. Богомолов, Г. М. Жаринов

ЧАСТОТА ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ,  
ПОЛУЧИВШИХ КОМБИНИРОВАННОЕ ГОРМОНОЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕ ЗАКРЫТИЯ  
ЭПИЦИСТОСТОМЫ ..... 51

Д. Г. Смолко, К. Т. Алиев, Е. В. Бондаренко, Д. А. Лобацевич, О. Т. Макарова, Г. В. Пономарев, М. В. Шумина	
К ВОПРОСУ ОБ ИШЕМИИ СТВОЛА МОЗГА И ХРОНИЗАЦИИ ЛЮМБОИШИАЛГИИ .....	54
Р. А. Фадеев, К. Ю. Галебская	
СПЕКТР ЗУБОЧЕЛЮСТНЫХ АНОМАЛИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГОРИЗОНТАЛЬНЫМ ТИПОМ РОСТА ЛИЦА .....	60
П. П. Яблонский, С. М. Яшин	
ПЕРВЫЙ ОПЫТ ОРОТОТОПИЧЕСКОЙ ИМПЛАНТАЦИИ ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗИРОВАННОГО МИТРАЛЬНОГО АЛЛОГРАФТА .....	64
С. Н. Бондаренко, И. С. Моисеев, И. А. Самородова, Т. Л. Гиндина, М. А. Кучер, О. А. Слесарчук, Л. С. Зубаровская, Б. В. Афанасьев	
СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ И АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ В ПЕРВОЙ РЕМИССИИ У ВЗРОСЛЫХ .....	66

© Ли Синьхао, В. П. Москалев, 2015 г.  
УДК 616.718-001.5-08

**Ли Синьхао, В. П. Москалев**

## ОБЗОР СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ ЛОДЫЖЕК

Кафедра травматологии и ортопедии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Переломы лодыжек, наряду с переломами лучевой кости в типичном месте, являются повреждениями, с которыми травматолог сталкивается очень часто. Их частота составляет от 12 до 25 % среди всех переломов, а среди переломов костей голени — от 40 до 57 %, при этом значительная их часть является сложными внутрисуставными или открытыми, что нередко приводит к инвалидности и снижению качества жизни пациентов [5]. Частота переломов лодыжек неразрывно связана с сезонным фактором. Распутица, гололед способствуют росту бытового травматизма.

Данной патологией с момента ее описания Поттом и Дюпюитренном занимались многие исследователи XVIII в. за рубежом и в России, однако поиск выбора оптимального лечения продолжается [4, 35].

Еще в Древнее время специальное внимание уделяли лечению переломов лодыжек такие ученые, как Гиппократ, Авиценна, а в Средние века — Амбруаз Парэ (A. Pare). В 1510 г. Амбруаз Парэ предложил для лечения этих переломов специальные шины, обеспечивающие покой и предупреждающие вторичное смещение отломков. Детальную характеристику переломов лодыжек с подвывихом и вывихом стопы кнаружи и кнутри дал Пти (Petit) в 1728 г., а Персиваль Потт (P. Pott) в 1768 г. охарактеризовал пронационный перелом лодыжек [4]. Интерес представляет исторический факт: такой перелом случился у самого Персиваля Потта. Этот случай на основании выписки из его биографии, составленной зятем Эрлем, мы приводим в нашей работе: «В 1756 г. с мистером Поттом случилось несчастье, когда он ехал верхом по Кент-стрит в Соутварке, то был сброшен лошастью и получил оскольчатый перелом голени, перелом был открытый, и кость выстояла через мягкие ткани. Зная об опасностях, присущих таким повреждениям, насколько они могут быть усугублены неправильным лечением и транспортировкой, он не позволил себя трогать, пока не сделал необходимых распоряжений. Он послал за двумя носильщиками, приказал им принести свои шесты, сам терпеливо лежал на холодном тротуаре, а это была середина января, и ждал их прибытия. Он дал распоряжение купить дверь, к которой прибили шесты, приказал переложить себя на это сооружение и на руках доставить

домой. Таким образом его перенесли через Соутварг по Лондонскому мосту на Ватлинг-стрит, вблизи собора св. Павла, где он в это время жил. Для транспортировки в подобном состоянии это было огромное расстояние! Следует заметить, что обычно в таких случаях нанимают экипаж, но тряска и трудности, связанные с тем, чтобы сесть и выйти из него, приводят к тяжелейшим, часто фатальным осложнениям.

Хирурги, консультировавшие Потта, сказали, что случай требует срочной ампутации, однако мистер Норс, который пришел позже, осмотрев ногу, пришел к заключению, что есть возможность ее сохранить. Такая попытка была предпринята, и она оказалась успешной».

Это классическое описание дает почву для размышления всем травматологам, предпочитающим оперативные методы лечения.

Подробно научное описание этого типа переломов дал Гийом Дюпюитрен (Guillaume Dupuytren) (1819), спустя 50 лет после П. Потта, и его стали называть «дюпюитреновским». В настоящей терминологии, когда имеется перелом лодыжек, повреждение связочного аппарата голеностопного сустава и отделов большеберцовой кости, независимо от механизма повреждения, применяют термин «по типу Дюпюитрена» [4, 21, 32].

Нередко внутрисуставные переломы лодыжек усугубляются переломом заднего отдела большеберцовой кости. Впервые они описаны Ирлем в 1828 г. как усложняющие тактику выбора лечения и дающие наибольший процент неблагоприятных исходов [4].

Исторический экскурс будет неполным, если не отметить работы российских и советских ученых. Значительным вкладом в лечение переломов лодыжек были предложения по усовершенствованию иммобилизационного метода русскими учеными XVIII — XIX вв. [1, 22]. Н. М. Волкович предложил U-образную гипсовую повязку, которая в усовершенствованном виде применяется и по настоящее время [5]. Другие авторы предложили для лечения переломов костей голени в нижней трети гипсовую повязку с металлическим стременем, но приоритет получила такая же повязка, предложенная Л. Белером [2]. Русские ученые И. П. Гравировский, С. И. Спасокукоцкий создали длительную иммобилизацию при переломах лодыжек не менее 7 — 8 недель [8, 27]. Вопрос о повреждениях голеностопного сустава и методах их лечения неоднократно был предметом обсуждения на съездах хирургов-травматологов и в настоящее время является актуальным.

Анатомическое строение голеностопного сустава, особенно его костная и связочная составляющие, изучено подробно многими исследователями [22].

Для лечения необходимо классифицировать повреждения так, чтобы они были доступны для по-

нимания. В России широко применяется классификация АО/ASIF [34], но многие научные школы используют для постановки диагноза и лечения свои рабочие классификации.

При открытых переломах лодыжек травматологи пользуются международной классификацией по Gustilo&Anderson, в России – классификацией Каплана – Марковой. Принципиальной разницы они не имеют [10, 11, 31, 33].

При лечении переломов в области голеностопного сустава применяют консервативный и оперативный методы лечения.

*Консервативный метод* включает ручную или аппаратную репозицию с последующей фиксацией в гипсовой повязке [6, 10 – 12, 19]. Попытки лечения переломов в области голеностопного сустава без иммобилизации в настоящее время оставлены, а функциональные методы, заключающиеся в применении укороченных гипсовых повязок, сокращении сроков иммобилизации или без ее применения у оперированных больных, в силу различных причин широкого распространения не получили [20].

Принципы закрытой ручной репозиции различаются в зависимости от механизма перелома. При пронационно-абдукционных переломах эти принципы изложены Лоренцом Белером. Несмотря на изменения в процессе совершенствования методики, по своей сути они остаются неизменными: перераспределение отека с обеспечением щадящей пальпируемости отломков путем массажа конечности; расслабление мышц с помощью обезболивания и сгибания конечности в коленном и тазобедренном суставах; тяга по оси, перемещение внутрь задней части стопы, упор в головки плюсневых костей для удержания средней части в среднем положении; осуществление репозиции до, а не одновременно с наложением гипсовой повязки; иммобилизация бесподкладочной гипсовой повязкой [2].

При супинационно-аддукционных переломах вправление осуществляется путем тракции стопы по продольной оси голени, и, не ослабляя тяги, устраняется внутреннее смещение, затем стопа устанавливается в положение среднефизиологическое или незначительного внутреннего смещения.

Указанная методика закрытой репозиции при различных механизмах повреждения, как правило, позволяет достичь вправления, при неудаче следует помнить об универсальном принципе репозиции.

Вправление производят путем обратного повторения механизма повреждения, т. е. ликвидируя

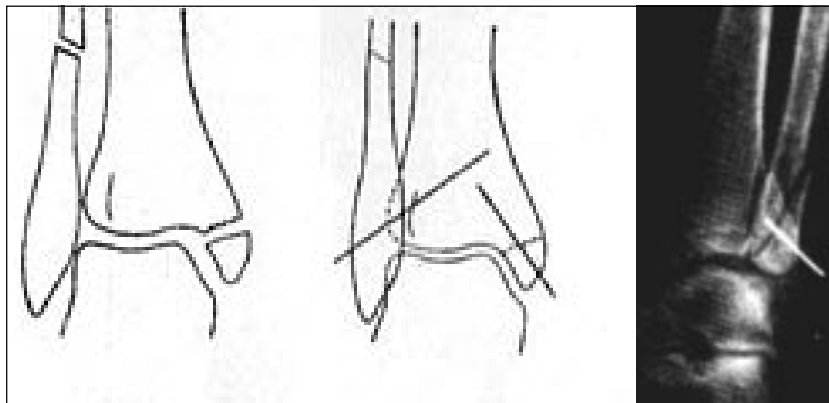


Рис. 1. Спица Киршнера: схема и рентгенограмма [6]

виды смещения в порядке, обратном их возникновению в момент перелома.

Поэтому в репозицию должны быть включены:

- 1) тракция за стопу по оси голени с сохранением положения наружно-эверсионного подвывиха стопы;
- 2) перемещение стопы внутрь или кнаружи (в зависимости от ее смещения), внутренняя ротация без ослабления тракции;
- 3) фиксация гипсовой лонгетой, обязательно под рентгенологическим контролем.

Очень важным моментом искусства репозиции переломов лодыжек является уровень и усилие поперечного давления на лодыжки при завершающем этапе репозиции. Указанное воздействие должно обеспечивать восстановление «вилки» сустава, устранение подвывиха стопы, репозицию внутренней и наружной лодыжек, нужное сближение синдесмоза.

Определенные трудности для закрытой репозиции создает отек, нарастающий с течением времени. Он не является противопоказанием к репозиции, однако, если после однократной попытки не удалось устранить смещение отломков, дальнейшие попытки в условиях отека, по мнению многих авторов, нецелесообразны [6, 7, 10 – 14, 19, 23, 26].

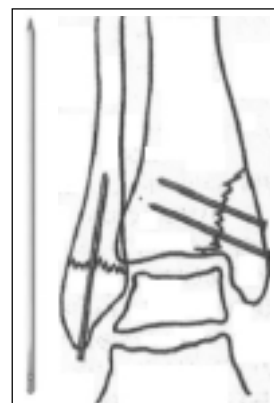


Рис. 2. Гвоздь Богданова

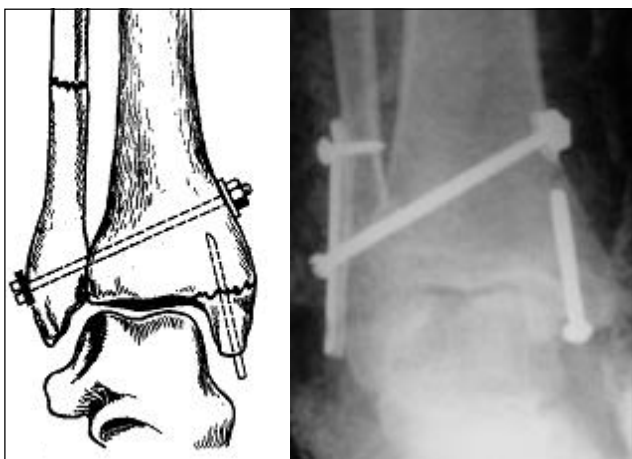


Рис. 3. Болт-стяжка [24]

Сложился и классический подход к оптимальной иммобилизации. По мнению сторонников данного способа, гипсовая повязка должна быть циркулярной, на первом этапе лечения с захватом коленного сустава, разрезной, с фиксацией стопы в небольшом подошвенном сгибании. На втором этапе повязка укорачивается до коленного сустава, стопа переводится в среднефизиологическое положение с добавлением каблучка или стремени [6].

*Скелетное вытяжение* применяется при лечении переломов лодыжек реже, поскольку не всегда удается идеально сопоставить отломки, однако этот метод имеет ряд преимуществ: возможность дозированного воздействия, поэтапного рентгеновского контроля, корректировки репозиции. Он используется при тяжелых оскольчатых переломах, трофических нарушениях кожи (эпидермальные пузыри, угроза перфорации отломками изнутри), неудачной ручной репозиции. При сочетанной и множественной травмах этот способ иногда становится единственным. В Ярославской медицин-

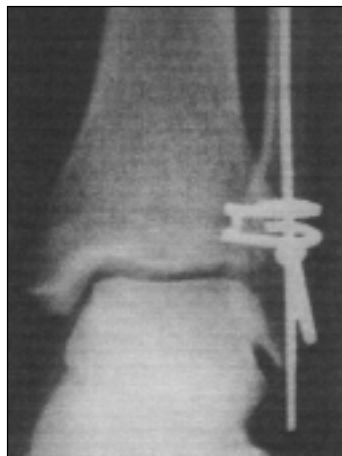


Рис. 4. Никелид титана [18]

ской академии в тяжелых случаях, сопровождаемых вывихом и подвывихом стопы, лечебную иммобилизацию осуществляют подвешиванием в сетчатом бинте к надкроватьной раме после устранения вывиха, а по истечении 3–6 дней продолжают лечение оперативным или консервативным методом, в зависимости от положения отломков [13, 29].

Подводя итоги рассмотрению консервативных методов лечения, следует сказать, что они не потеряли и, видимо, не потеряют своего значения еще длительное время, так как не везде имеются условия и возможности для проведения своевременной и квалифицированной хирургической помощи, даже по показаниям.

По мнению А. В. Каплана, *оперативное* лечение позволяет добиться более высоких результатов, чем консервативное. Современным критерием правильного лечения является достижение нормальной функции органа на его нормальной анатомической основе [10, 11].

Оперативные методы лечения при переломах лодыжек имеют давнюю историю и большое количество способов. Все операции можно разделить на следующие группы: восстановительные, реконструктивные, корригирующие и стабилизирующие.

Мы изучали результаты лечения пациентов, которым проводились восстановительные операции, к которым относятся все виды остеосинтеза переломов суставных отделов костей голени, восстановление связочного аппарата и воссоздание нормальных анатомических соотношений в голеностопном суставе. При переломах лодыжек желательна идеальная репозиция всех поврежденных костей, образующих вилку голеностопного сустава, и восстановление конгруэнтности суставных поверхностей, но при открытых и сложных переломах не следует этим увлекаться в ущерб больному, а следует руководствоваться показаниями к операции и сроками ее выполнения [6, 24].

В России до середины XX в. большинство травматологов при свежих переломах лодыжек придерживались консервативной тактики лечения. Оперативное лечение рекомендовалось при застарелых и неправильно срастающихся переломах [12, 36]. Оперативное лечение получило широкое распространение с 60-х гг. прошлого столетия, тогда же возникла необходимость разработки научно обоснованных общих принципов и правил, но единой точки зрения не существует до сих пор [7]. Идут споры о сроках проведения операции, показаниях, методиках и видах, способах реабилитации. Следует согласиться с В. А. Рейзнером в том, что применять оперативное лечение следует по строгим показаниям, а не во всех случаях, когда имеется смещение отломков, или после безуспешного применения всех консервативных способов [24].



Идеальная репозиция всех костных элементов голеностопного сустава желательна для обеспечения конгруэнтности суставных поверхностей. Тем не менее не стоит подвергать больного длительному оперативному вмешательству ради устранения всех видов смещения отломков, а следует руководствоваться состоянием суставной щели [23].

Для стабильной фиксации отломков применяли различные металлоконструкции: спицы Киршнера, титановые шпильки, стержни Богданова, болт-стяжки, пластины Лена, аппараты наружной фиксации Ю. М. Свердлова и Г. А. Илизарова. Многие авторы разрабатывали свои конструкции, получали патент на изобретение и разрабатывали методы их применения, перечислить их все не представляется возможным [3, 9 – 11, 16, 17, 25, 28, 30].

Оперативный метод лечения переломов лодыжек с наиболее тяжелыми анатомическими повреждениями является единственным путем достижения благоприятного исхода. Хирургическое вмешательство позволяет восстановить правильные анатомические соотношения в голеностопном суставе и с помощью внутренних фиксаторов удержать отломки в состоянии полной неподвижности до образования прочной костной мозоли [7].

Нами прослежены пути усовершенствования хирургии голеностопного сустава с применением различных средств и методик: шов-связок и костных фрагментов О. А. Корзун; спицы Киршнера (рис. 1); гвоздь Богданова (рис. 2) [6, 15, 24]. Долгое время многие авторы применяли для восстановления разорванного дистального синдесмоза болт-стяжку (рис. 3) [24]. Широко применяли различные комбинации металлоконструкций: пластинка + винт; гвоздь Богданова + винт + болт-стяжка; металлическая пластинка + винт и т. д. Некоторые авторы применяли конструкции из никелида-титана (NiTi) (рис. 4) [18], другие – костные трансплантаты в лечении застарелых переломов голеностопного сустава [14].

Попытки применения для лечения переломов лодыжек аппаратов наружной фиксации не получили широкого распространения, и этот метод ждет своего исследователя (рис. 5; 6).

Важное место в лечении занимает восстановление после периода сращения. Независимо от метода лечения, пациенты после перелома нуждаются в реабилитации. Длительное вынужденное обездвиживание приводит к атрофии мышц, потере эластичности связочного аппарата, снижению массы костной ткани (остеопорозу). Оперативное вмеша-



Рис. 5. Металлическая пластинка с винтами



Рис. 6. Монолатеральный аппарат для временной фиксации

тельство, даже самое малое, не способствует быстрому восстановлению нарушенных функций организма и может снижать репаративные возможности тканей. В связи с этим физиотерапия, массаж, лечебная физкультура, использование природных физических факторов занимают важное место в реабилитации ортопедо-травматологических больных. Все эти средства с большим успехом использовались в лечении больных с переломами костей на протяжении всей истории.

Данная статья поможет молодым врачам расширить знания об одном из частых переломов и напомнить квалифицированным травматологам-ортопедам о целях улучшения качества лечения больных, предупреждении осложнений и инвалидности.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Басов В. А. О значении хирургии в кругу врачебных наук // Военно-мед. журн. – СПб., 1848. – 34 с.
2. Белер Л. Техника лечения переломов костей. – М.; Л.: Биомедгиз, 1937. – 502 с.
3. Богданов Ф. Р. Хирургическое лечение повреждений и заболеваний стопы. – М.: Медгиз, 1953. – 222 с.
4. Башуров З. К. Переломы лодыжек типа Потга и Дюпюитрена // Травматол. и ортопедия России. – СПб., 1994. – С. 170 – 180.
5. Волкович Н. М. Повреждение костей и суставов. – Киев: Киев. мед. ин-т, 1928. – 607 с.
6. Волчеквич П. Л. Переломы лодыжек и их лечение: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 1972. – 23 с.
7. Вольнская Л. Б. Осложненные переломы лодыжек и их оперативное лечение: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 1966. – 25 с.
8. Гравировский Н. П. К лечению перелома нижних мыщелков костей голени // Военно-мед. журн. – 1910. – Кн. 8. – С. 654 – 666.
9. Ерецькая М. Ф. Внутрисуставные переломы костей голеностопного сустава. – Л.: Медгиз, 1958. – С. 180 – 207.
10. Каплан А. В. Повреждения костей и суставов. – М.: Медицина, 1979. – 568 с.
11. Каплан А. В., Маркова О. Н. Открытые переломы длинных трубчатых костей не осложненные и осложненные инфекцией. – Ташкент: Медицина, 1975. – 195 с.

12. Кегрова А. Н. Переломы лодыжек и их лечение: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1964. — 16 с.
13. Ключевский В. В. Биологический метод лечения повреждений голеностопного сустава // Материалы III пленума правления Ассоциации ортопедов и травматол. России. — СПб.; Уфа, 1998. — С. 72–73.
14. Комова И. М. Лечение повреждений синдесмоза в сочетании с переломами лодыжек: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 1967. — 19 с.
15. Корзун О. А. Хирургическое лечение переломов лодыжек с подвывихом и вывихом стопы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Минск, 2008. — 19 с.
16. Крупко И. А. Руководство по травматологии и ортопедии. Т. 1. — Л.: Медицина, 1974. — 424 с.
17. Крупко И. А. Металлический остеосинтез при лечении переломов в области голеностопного сустава (отдаленные результаты 500 операций) // Материалы первого съезда травматол.-ортопедов. — Рига, 1964. — С. 242–244.
18. Куликов М. В. Возможности оптимизации оперативного лечения больных с переломами конечностей применением имплантатов из никелида титана с памятью формы в практике врача хирургического профиля: дис. ... канд. мед. наук. — Тверь, 2012. — 155 с.
19. Кучегурова М. М. Переломы лодыжек механизм, клиника, лечение и отдаленные результаты: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1952. — 11 с.
20. Охотский В. П., Клопов А. Г. Применение метода вакуумирования при первичной хирургической обработке открытых повреждений конечности: метод. — М., 1973. — 7 с.
21. Петровский Б. В. Энциклопедический словарь медицинских терминов. Т. II // Сов. энцикл. — М., 1982. — 373 с.
22. Пирогов Н. И. Иллюстрированная топографическая анатомия распилов, произведенных в трех измерениях через замороженное человеческое тело. — Пб., 1852. — 287 с.
23. Плоткин Г. Л. Имплантация пористого никелида титана в эксперименте // Человек и здоровье: Материалы II конгр. — СПб., 2006. — С. 126.
24. Рейзнер В. А. Оперативное лечение переломов лодыжек: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Киев, 1964. — 16 с.
25. Свердлов Ю. М. Переломы лодыжек и их лечение: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1959. — 24 с.
26. Семенистый А. Ю., Фролов А. В. Оперативное лечение открытых переломов лодыжек // Первая международ. конф. по хирургии стопы и голеностопного сустава. — М., 2006. — 88 с.
27. Спасокукоцкий С. П. Повреждения и заболевания. — СПб., 1916. — 137 с.
28. Ткаченко С. Перелом лодыжек, переднего и заднего краев большеберцовой кости // Ортопедия, травматол. — 1976. — № 5. — С. 83–90.
29. Филимендигов Ю. А. Лечение переломовывихов голеностопного сустава: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ярославль, 2003. — 33 с.
30. Чаплин В. Д. Перелом костей и их лечение. — Свердловск: Свердлов. област. гос. изд-во, 1936. — 377 с.
31. Anderson J. T., Gustilo R. B. Immediate internal fixation in open fractures // Orthop. Clin. North. Am. — 1980. — Vol. 11. — № 3. — P. 359–378.
32. Bonnin J. G. Injuries to the ankle. — N.-Y.: Hienmenn Medical Press, 1950. — 219 p.
33. Gustilo R. B., Merkow R. L., Templeman D. The management of open fractures // J. Bone Joint Surg. Am. — 1990. — Vol. 72. — P. 299.
34. Muller M. E. Manual of internal fixation. Techniques recommended by the AO-ASIF group. — Berlin: Springer Verlag, 1992. — 750 p.
35. Pott P. The chirurgical works of Percivall Pott. — London: Wood a. Innes, 1808. — 883 p.
36. Watson J. R. Fractures and joint injuries. — Baltimore: Williams Wilkins, 1955. — 672 p.

## РЕЗЮМЕ

Ли Синьхао, В. П. Москалев

## Обзор способов лечения переломов лодыжек

Частота переломов лодыжек, по имеющимся литературным данным, составляет около 40 % среди переломов костей голени, большинство из них — тяжелые внутрисуставные или открытые переломы. В статье отражен опыт, накопленный поколениями ортопедов, по диагностике, выбору квалифицированного лечения, снижению инвалидности и улучшению качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** переломы лодыжек, консервативное лечение, оперативное лечение, реабилитация.

## РЕЗЮМЕ

Li Xinhao, V. P. Moskaliou

## Review of treatment modalities of malleolar fractures

The frequency of malleolar fractures according to available literature data is about 40% of bone fractures, the majority of them are severe articular or compound fractures. The article covers the experience, accumulated by the generations of orthopedists concerning diagnostics, choice of efficient treatment, decrease of disability and improvement of patients' living standards.

**Keywords:** malleolar fractures, conservative treatment, surgical treatment, rehabilitation.

© Ю. В. Паршин, 2015 г.  
УДК 616.314-089.23

**Ю. В. Паршин**

## **ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ НИЖНЕЙ БЕЗЗУБОЙ ЧЕЛЮСТИ ПРИ СЛОЖНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ**

Кафедра ортопедической стоматологии и материаловедения с курсом ортодонтии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Реабилитация больных с полной потерей зубов является весьма трудным и ответственным разделом в работе врача-стоматолога-ортопеда [8, 9]. По данным ВОЗ, данная патология выявлена у 15 % взрослого населения планеты. Средние показатели частоты встречаемости полной потери зубов у населения России составляют 8,4 – 18,0 %, а в возрастной группе от 60 лет – 25,2 – 46,7 % [2].

Актуальность совершенствования реабилитации беззубых пациентов определяется также неразрешенностью большинства ее проблем [10]. Наибольшие трудности возникают при лечении пациентов с полной потерей зубов на нижней челюсти, особенно при неблагоприятной клинической картине полости рта, которая наблюдается у 30 – 35 % больных. Это существенно ухудшает фиксацию полных съемных протезов, порой являясь причиной отказа от пользования ими или ограничений их применения лишь для представительских функций [9].

Предложено три пути решения проблем реабилитации пациентов с полной потерей зубов: совершенствование протетических материалов, методов клинического приема и технологии указанных конструкций, проведение мероприятий по предупреждению атрофических изменений альвеолярных частей челюстей и применение хирургического пособия перед протезированием [8, 9].

Для улучшения состояния протезного ложа предложен ряд хирургических методов [7]. Применяются операции по устранению анатомических образований, препятствующих фиксации съемных протезов: удаление острых костных выступов, пластика уздечек губ и языка, иссечение тяжей и рубцов слизистой оболочки. В. Н. Трезубов, М. М. Соловьев (2009) предложили способ альвеолопластики нижней челюсти при помощи имплантата из политетрафторэтилена [7]. Способ позволяет восстанавливать анатомическую форму при выраженной атрофии, уменьшить травматичность хирургического вмешательства.

Однако операции, направленные на увеличение площади протезного ложа, носят временный эффект (3 – 5 лет) [13]. Вследствие большого количества противопоказаний к хирургическим методам увеличения размеров альвеолярных отростков, высокой вероятности осложнений, многие из них не нашли широкого клинического применения [1].

Г. Л. Саввиди (1992), В. Н. Трезубов (1993), К. Г. Саввиди (2011), В. В. Трезубов, Л. Я. Кусевицкий, Е. А. Федотова (2011) рекомендуют для пациентов пожилого и старческого возраста с полной потерей зубов применять методику модифицированного объемного моделирования поверхностей базисов протеза [5, 6]. Это позволяет формировать все поверхности протеза с помощью функциональных проб под жевательным давлением и при закрытом рте в условиях, максимально приближенных к тем, какие будут во время функционирования готового протеза.

В. Н. Трезубов и др. (2011) предложили антибактериальный материал для базисов съемных зубных протезов, состоящий из акриловых полимеров, содержащих 0,0005 – 0,03 мас. % наносеребра, равномерно распределенного по всему объему полимера. Введение в состав пластмасс нанодисперсного серебра в указанных количествах обеспечивает создание длительного антимикробного эффекта, как по всей поверхности изделия, так и в его объеме, и исключает снижение эстетических свойств зубных протезов.

Подойти к проблеме реабилитации пациентов в настоящее время на качественно новом уровне позволяют возможности несъемных и съемных имплантационных протезов [10]. Такой метод имеет ряд функциональных преимуществ по сравнению с полными съемными пластиночными протезами, фиксируемыми за счет адгезии, анатомической ретенции и стабилизации, краевого замыкающего клапана. Он позволяет значительно улучшить фиксацию протеза, равномерно распределить нагрузку на ткани протезного ложа, осуществить постановку искусственных зубов при сложной картине соотношения челюстей, в том числе «старческой прогении», увеличить срок функционирования протеза [4].

На основании проведенных исследований В. Р. Шашмурина (2008) разработала показания к выбору количества имплантатов для опоры съемного протеза нижней беззубой челюсти. При лечении пациентов с полной потерей зубов, атрофией челюсти типа А и В, плотностью костной ткани более 350 ед. Н (Хаунсфилда) показано внедрение двух внутрикостных имплантатов на нижней челюсти для фиксации съемного протеза сферическими замковыми креплениями. При начальной или средней равномерной атрофии альвеолярной части нижней челюсти (атрофия типа А, В) в сочета-

нии с минеральной плотностью кости более 350 ед. Н предпочтительна установка трех винтовых имплантатов с внутриальвеолярной частью длиной 13–16 мм для полулабильной или «жесткой» балочной фиксации съемных протезов. При значительной равномерной атрофии (атрофия типа С) в сочетании с минеральной плотностью более 850 ед. Н показана установка трех, а в сочетании с минеральной плотностью 350–850 ед. Н — четырех имплантатов с внутриальвеолярной частью длиной 10 мм [10].

Полные съемные протезы, укрепленные на 3–4 имплантатах, объединенных балочной конструкцией с полулабильным соединением, и несъемные протезы, крепящиеся на 5–6 имплантатах, являются наиболее адекватным и эффективным способом реабилитации больных с полной потерей зубов на нижней челюсти [10]. По данным В. Р. Шашмуриной (2008), через 5 лет сохранен положительный результат имплантации при протезировании полными съемными конструкциями, крепящимися на шаровидных замках, у 77,5 %, с использованием балочной фиксации — у 86,7 %, несъемными конструкциями — у 88,3 % больных.

Многие клиницисты [1, 9] утверждают, что полная потеря зубов является сложной медико-социальной проблемой, создающей серьезные препятствия для восстановления функций жевательно-речевого аппарата при помощи имплантатов. Это связано с тем, что, во-первых, подавляющее большинство лиц с полной потерей зубов являются социально незащищенной частью населения; во-вторых, пожилые люди относятся к любой хирургической операции настороженно; в-третьих, использование имплантатов сильно затрудняет часто имеющаяся у пожилых пациентов выраженная атрофия альвеолярного края беззубой челюсти, низкая минеральная плотность костной ткани челюстей, многочисленные сопутствующие хронические соматические заболевания.

Поэтому внедрение большого количества имплантатов при полной потере зубов для протезирования с использованием несъемных конструкций часто затруднительно [1]. Потребность в разработке методов лечения с использованием малого количества имплантатов высока, так как имеются противопоказания к применению имплантационных несъемных протезов у 73 % больных с полной потерей зубов из-за анатомических условий и у 33–50 % — из-за местного остеопороза [3]. Следует учитывать, что пациенты с полной потерей зубов — это категория населения, нуждающаяся в социальной имплантологической поддержке (М. З. Миргазизов, 2007).

В связи с этим стал актуальным вопрос об уменьшении инвазивности вмешательства на нижней

беззубой челюсти у данной категории пациентов. Установка одиночного имплантата может стать альтернативой для пожилого пациента при сложной клинической картине.

Впервые этой проблемой занялись итальянские ученые [11] в 1997 г., которые провели 5-летнюю исследовательскую работу по изучению фиксации нижнего полного съемного протеза на одиночном имплантате у лиц пожилого возраста. По результатам исследования, за 60 месяцев средний показатель потери костной массы вокруг имплантата составил  $1,42 \pm 0,56$  мм. Глубина костного кармана вокруг имплантата составила в среднем  $2,41 \pm 0,17$  мм для всего периода наблюдения. Исследователи пришли к выводу, что реабилитация пациентов с беззубой нижней челюстью при помощи съемного протеза, фиксированного на одиночном имплантате, может быть хорошей альтернативой для пожилых пациентов, испытывающих дискомфорт и функциональные трудности с традиционными полными съемными протезами нижней челюсти [11].

G. J. Liddelow, P. J. Henry (2007) изучили немедленную нагрузку съемного протеза, фиксированного шаровидной замковой головкой, на одиночном имплантате. По результатам исследования, в течение 12 месяцев стабильность в костной ткани сохранили все 28 имплантатов. Все пациенты были удовлетворены качеством полученного лечения [14].

T. Gonda, Y. Maeda, M. Horisaka, K. Yagi (2008) провели исследование *in vitro* по изучению биомеханических свойств съемного протеза, фиксированного на одном или двух имплантатах. Исследователи не выявили особенных различий в функционировании как съемного протеза, так и имплантационной головки, при воздействии биомеханических (боковых и вертикальных) нагрузок при сравнении одного и двух опорных имплантатов [12].

Анализ специальной литературы позволил определить, что одним из рациональных способов протезирования нижней беззубой челюсти у пациентов является использование имплантатов для опоры съемного протеза. Однако использование даже малого количества (2–4) имплантатов, как рекомендуют многие клиницисты, отрицательно воспринимается пациентами пожилого и старческого возраста в силу инвазивности и затратности, что приводит к отказу от имплантации и использованию традиционных методов протезирования. Поэтому уменьшение инвазивности вмешательства на нижней беззубой челюсти и применение одиночного имплантата являются актуальными при сложной клинической картине у данной категории пациентов. В отечественной практике отсутствуют как опыт использования, так и анализ данной методики. Имеет смысл при-

менить этот метод лечения и провести анализ ближайших и отдаленных результатов протезирования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Безруков В. М., Кулаков А. А. Субпериостальная имплантация — как метод хирургической реабилитации пациентов со значительной атрофией челюстей // Росс. вестн. дентальной имплантол. — 2003. — № 1. — С. 60–64.
2. Малый А. Ю. Проблемы стандартизации в стоматологии // Экономика и менеджмент в стоматол. — 2006. — № 2 (19). — С. 86–98.
3. Параскевич В. Л. Разработка системы дентальных имплантатов для реабилитации больных с полным отсутствием зубов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2008.
4. Перевезенцев А. П. Замещение дефектов зубных рядов с использованием малого количества имплантатов // Современ. ортопед. стоматол. — 2004. — № 2. — С. 50–53.
5. Саввиди Г. Л., Саввиди К. Г. Значение объемного моделирования базисов полных съемных протезов в решении задачи ортопедического реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста // Современ. методы диагностики и лечения основных стоматолог. заболеваний: сб. работ областной науч.-практ. конф. / под. ред. А. С. Щербакова, В. П. Пантелеева. — Тверь, 2004. — С. 43–44.
6. Трезубов В. В., Кусевицкий Л. Я., Феготова Е. А. Способ изготовления полных съемных зубных протезов. Патент РФ № 2448665. — 2012.
7. Трезубов В. Н., Соловьев М. М., Галяпин И. А., Галяпин А. С. Способ альвеолопластики нижней челюсти. Патент РФ № 2364356. — 2009.
8. Трезубов В. Н., Щербаков А. С., Мишнев Л. М. Ортопедическая стоматология. Пропедевтика и основы частного курса: учеб. для мед. вузов / под ред. проф. В. Н. Трезубова. — СПб.: СпецЛит, 2014. — 480 с.
9. Феготова Е. А. Ретроспективная оценка результатов протезирования при полной потере зубов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2011. — 20 с.
10. Шашмурина В. Р. Механизмы адаптации пациентов к протезам с опорой на имплантаты при полном отсутствии зубов на нижней челюсти: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2008. — 23 с.
11. Cordioli G., Majzoub Z., Castagna S. Mandibular overdentures anchored to single implants: A five-year prospective study // Journal of Prosthetic Dentistry. — 1997. — № 78. — P. 159–165.
12. Gonda T., Maeda Y., Walton J. N., MacEntee M. I. Fracture incidence in mandibular overdentures retained by one or two implants // Journal of Prosthetic Dentistry. — 2010. — Vol. 103. — Is. 3. — P. 178–181. [http://www.thejpd.org/article/S0022-3913\(10\)60026-1/abstract-article-footnote](http://www.thejpd.org/article/S0022-3913(10)60026-1/abstract-article-footnote).

13. Kent J., Misiak D. Biomaterials for cranial, facial, mandibular and TMJ reconstruction // Oral and maxillofacial trauma/eds by R. Fonseca. R. Walker. — Philadelphia, 1991. — P. 781–1026.

14. Liddelow G. J., Henry P. J. A prospective study of immediately loaded single implant-retained mandibular overdentures: Preliminary one-year results // Journal of Prosthetic Dentistry. — 2007. — Vol. 97. — Is. 6, suppl. — P. S126–S137.

## РЕЗЮМЕ

Ю. В. Паршин

**Особенности протезирования нижней беззубой челюсти при сложной клинической картине**

Наибольшие трудности возникают при лечении пациентов с полной потерей зубов на нижней челюсти. Одним из рациональных способов протезирования нижней беззубой челюсти у пациентов является использование имплантатов для опоры съемного протеза. Однако использование даже малого количества (2–4) имплантатов, как рекомендуют многие клиницисты, отрицательно воспринимается пациентами пожилого и старческого возраста в силу инвазивности и затратности, что приводит к отказу от имплантации и использованию традиционных методов протезирования. Поэтому уменьшение инвазивности вмешательства на нижней беззубой челюсти и применение одиночного имплантата являются актуальными при сложной клинической картине у данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** полная потеря зубов, имплантационный протез.

## SUMMARY

Yu. Parshin

**Features of prosthetic of lower edentulous jaw with a complex clinical picture**

The greatest difficulties arise in the treatment of patients with complete loss of teeth on the lower jaw. One of the rational methods of prosthetics of the lower edentulous jaw in patients is the use of implants to support a removable denture. However, using even a small number (2–4) of the implants, as recommended by many clinicians, is negatively perceived by patients of elderly and senile age, because of the invasiveness and cost, which leads to a failure of implantation and use of traditional methods of prosthetics. Therefore, reducing the invasiveness of the intervention on the lower edentulous jaw and the use of a single implant is relevant in a complex clinical picture in this category of patients.

**Keywords:** complete loss of teeth, implant prosthesis.

© О. Л. Романова, 2015 г.  
УДК 615.099:615.065

**О. Л. Романова**

## ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТОКСИКО- ДЕРМИЯ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

«Лекарственная болезнь» — понятие, объединяющее широкий круг патологических эффектов лекарственных средств (ЛС), как правило, не зависящих от дозы, которые возникают при их применении с терапевтической целью. Побочные действия лекарственных средств могут быть разнообразными, отличаясь фармакологическими и патогенетическими механизмами развития, а также могут иметь различные последствия. По мнению ряда авторов, эти состояния более правильно называть нежелательными реакциями организма на лекарственные средства [4, 5, 7, 10].

*Побочное действие* — реакция организма, возникающая в связи с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации (Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»).

*Нежелательная реакция* — непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, которая может быть связана с применением лекарственного препарата (п. 50.1 введен Федеральным законом от 22 декабря 2014 г. № 429-ФЗ).

С лекарственной болезнью сталкиваются врачи абсолютно всех специальностей и лечебных учреждений любого профиля (терапевтического, хирургического, гинекологического, стоматологического). Увеличение риска возникновения нежелательных побочных реакций связано с ростом числа лекарственных средств, применения некачественных и фальсифицированных препаратов. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения проводится Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Одной из основополагающих классификаций, используемой в системе фармаконадзора в России, является разделение побочных реакций по механизму развития, что позволяет дифференцировать рациональное и нерациональное использование препаратов, дозозависимые и дозо-

независимые побочные реакции (тип А — дозозависимые реакции; тип В — индивидуальные реакции пациента в ответ на применение лекарства; тип С — статистические нежелательные эффекты). Росту медикаментозных осложнений также способствует широко распространенное самолечение, прием одновременно нескольких лекарственных препаратов без учета их возможного взаимодействия в организме [1, 2].

Лекарственная токсидермия представляет собой один из вариантов или симптомов лекарственной болезни с многообразными поражениями кожи, слизистых оболочек, нервной и сосудистой систем, внутренних органов и составляет до 20 % всех лекарственных осложнений. По современным представлениям, в патогенезе лекарственной болезни сочетаются аллергический и токсический компоненты. Предсказать заранее развитие токсико-аллергической реакции у конкретного больного невозможно. Аллергическое повреждение кожи происходит через иммунологические механизмы (Т- и В-иммунитет) по типу аллергических реакций замедленного и немедленного типа со специфическим профилем цитокинов (ФНО- $\alpha$ ; интерликинов IL4, IL6, IL10, IL19, IL20, IL21, IL24, IL25 и др.) [3, 5, 7, 10]. Токсический механизм развития токсидермий, как правило, обусловлен побочным действием лекарственных препаратов на мембраны клеток организма, приводящим к выбросу биологически активных веществ (цитокинов, ферментов, гистамина, ацетилхолина). В развитии токсидермий выделяют также метаболические нарушения, кумуляцию, передозировку, медикаментозный синергизм при одновременном назначении нескольких лекарственных препаратов [3, 5, 7].

Клинические проявления при токсидермиях отличаются чрезвычайным разнообразием и полиморфизмом (истинным и ложным). Токсидермии могут проявляться любыми типами первичных высыпаний (пятна, папулы, волдыри, пузыри и др.), кроме буторков. Симптоматика токсидермий неспецифична. Одно и то же химическое вещество может вызывать даже у одного и того же человека различные клинические проявления, и в то же время одинаковые высыпания могут быть связаны с влиянием разных химических веществ [1, 2, 8].

Самой частой формой лекарственной токсидермии (95 % кожных реакций) является *лекарственная сыпь* (синонимы: *eruptio medicamentosa*, токсическая экзантема), для которой характерны пятнисто-папулезные высыпания, напоминающие коревую сыпь. Высыпания преимущественно локализируются на туловище и конечностях, могут поражаться ладони и подошвы. Пятна или папулы ярко-красного цвета, диаметром от нескольких миллиметров до 1 см. По мере разрешения высы-

пания приобретают коричневатый или лиловый оттенок. Высыпания сопровождаются зудом и лихорадкой. Иногда отмечается геморрагическая сыпь на голенях и стопах, а при сопутствующей тромбоцитопении – пальпируемая пурпура (как при геморрагическом васкулите). У сенсibilизированных больных сыпь возникает через 2–3-е суток после начала приема лекарственного препарата. У несенсibilизированных больных сыпь, как правило, чаще всего возникает на 9-е сутки. Лекарственная сыпь может появиться как во время лечения, так и после его окончания (с 1-х по 21-е сутки от начала лечения). Реакция на пенициллин может наблюдаться через 2 недели и более после его отмены. Если препарат не был отменен, у больных может развиваться *эксфолиативная эритродермия* [6, 8, 9].

*Фиксированная токсидермия* чаще вызывается тетрациклиновыми антибиотиками, сульфаниламидами. Через несколько часов после приема препарата (через 30 мин – 8 ч) появляется четко очерченное круглое или овальное отечное пятно диаметром от нескольких миллиметров до 10–20 см, ярко-красного, которое со временем становится темно-красного или фиолетового цвета. В центре пятна возможно образование пузыря и эрозии. Высыпания держатся во время приема препарата и регрессируют через несколько суток или недель после его отмены, оставляя после себя стойкую послевоспалительную гиперпигментацию. Больные обычно жалуются на реци-

дивирующие однотипные высыпания на одном и том же месте.

*Острая узловатая эритема* представляет собой узловатый аллергический васкулит с поражением сосудов гиподермы, развивающийся на фоне приема сульфаниламидов, препаратов йода, брома, мышьяка, салицилатов, вакцин и др. В области передненаружной поверхности голеней быстро развиваются симметричные болезненные ярко-розовые горячие узлы от 1 до 4–6 см в диаметре с перифокальным отеком, болезненные при пальпации и в покое. Кожа над ними меняет окраску на синюшную, затем желтовато-зеленоватую. Через 2–3 недели узлы бесследно исчезают. Может сохраняться пигментация. Развитию заболевания могут предшествовать продромальные явления [6, 8].

*Лекарственные дисхромии*. Лекарственные препараты могут стимулировать продукцию меланина меланоцитами, либо откладываются в коже, приводя к изменению ее цвета [6, 8].

Клинические проявления лекарственных дисхромий приведены в таблице.

*Варфариновый некроз* развивается чаще у женщин через 3–10 суток после начала лечения непрямыми антикоагулянтами. Наиболее высок риск при наследственном дефиците протейна-С (витамин-К-зависимого противосвертывающего белка). Сначала появляется красная плотная бляшка с четкими границами, которая быстро превращается в четко очерченный участок некроза лилового, фиолетового, иссиня-черного цвета. На пораженной

Клинические проявления лекарственных дисхромий

Лекарственное средство	Клинические проявления
Амиодарон (антиаритмический препарат)	Цвет кожи открытых участков (лица, рук) сначала становится темно-красным, затем серо-синим. Фотосенсибилизация исчезает через 12–24 месяца после отмены
Миноциклин	Коричневый пигмент, содержащий железо, накапливаясь в гистиоцитах дермы, меняет цвет кожи разгибательной поверхности ног, лодыжек, тыльной поверхности стоп; лица, особенно вокруг глаз; в области рубцов; твердом небе на серо-синий. Также изменяется цвет зубов и ногтей пластинок
Блеомицин	Цвет кожи спины, локтей, кожи над мелкими суставами и ногтей пластинок становится желто-коричневым, коричневым, черным; на месте расчесов появляются параллельные гиперпигментированные полосы, напоминающие шрамы от ударов хлыстом
Циклофосфамид (противоопухолевый препарат)	На коже локтей и ладоней появляются отдельные пятна или сплошная гиперпигментация коричневого цвета
Бусульфан (алкилирующее средство)	Кожа лица, подкожных впадин, груди, живота и слизистой рта приобретает коричневый цвет
Хлорпромазин и другие фенотиазины (нейролептики)	Открытые участки тела (подбородок, щеки) приобретают серый, серо-синий, коричневатый цвет
Зидовудин (противовирусный препарат, активный в отношении ВИЧ)	Цвет кожи становится коричневым. На красной кайме и слизистой рта появляются коричневые пятна; на ногтях пластинок – продольные коричневые полосы
Клофазимин (противолепрозный препарат)	Цвет открытых участков тела, конъюнктивы становится красновато-коричневым. Характерна красная окраска пота, мочи, кала. Подкожная жировая клетчатка становится оранжевого цвета
Хлорохин, гидроксихлорохин, мелакин (противомалярийные средства)	Цвет кожи приобретает желтый, желто-зеленый, коричневый, серо-коричневый, темно-синий оттенок из-за отложения меланина и гемосидерина. Окрашивается кожа голеней, лица, задней поверхности шеи; склеры. При осмотре под лампой Вуда отмечается желто-зеленое свечение ногтевого ложа
Препараты серебра	Цвет кожи становится серо-синим (аргироз)
Препараты золота	Цвет кожи меняется от серо-синего до фиолетового. Дисхромия (хризиаз) сохраняется долгое время после отмены препаратов
Препараты железа	Цвет кожи становится коричневым или серо-синим. Отмечается поражение всей кожи или локальная гиперпигментация в местах в/м-инъекций

коже возникают пузыри с геморрагическим содержанием, глубокие язвенные дефекты. Пораженные участки уплотнены и болезненны. Чаще страдает кожа молочных желез, живота, бедер и ягодиц. После появления высыпаний отмена препарата уже не влияет на течение варфаринового некроза. Риск варфаринового некроза не зависит от характера основного заболевания и дозы непрямого коагулянта. Возможно самостоятельное заживление очага образованием грануляционной ткани, однако в тяжелых случаях необходимо хирургическое вмешательство (некрэктомия). У ослабленных и пожилых больных обширный некроз кожи может угрожать жизни [8].

Для токсидермий характерно острое течение. По степени тяжести их подразделяют на легкие, тяжелые и крайне тяжелые. *Показателями тяжести течения токсидермии* являются тенденция к генерализации высыпаний и развитие эритродермии, поражение слизистых оболочек, отек лица, отек языка, наличие геморрагических высыпаний, болезненность кожи при пальпации в зоне высыпаний, появление пузырных сыпей с отслойкой эпидермиса, нарастание признаков интоксикации с вовлечением в процесс внутренних органов (артралгии, миалгии, гематурия, признаки ДВС-синдрома и др.), изменения показателей периферической крови (повышение СОЭ, лейкоцитоз с эозинофилией, анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз). При констатации тяжелого течения токсидермии больных необходимо госпитализировать в обязательном порядке.

Таким образом, сбор аллергологического анамнеза является основным этапом профилактики лекарственной токсидермии. Больные с отягощенным анамнезом требуют обследования с целью диагностики скрытой или явной аллергии на предмет переносимости лекарственных средств, необходимых для лечения. Следует фиксировать данные о развитии лекарственной аллергии в медицинской документации, а больному рекомендуется всегда иметь при себе список противопоказанных ему лекарственных средств (карточка в бумажнике или опознавательный браслет) [8].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Горячкина А. Л., Передкова Е. В., Астафьева Н. Г. Лекарственная токсикодермия // *Клин. аллергол. и иммунол.: рук-во для практикующих врачей* / под ред. А. Л. Горячкиной, К. П. Кашкина. — М.: Миклош, 2011. — С. 363–381.
2. Елесютина О. Г., Фегенко Е. С. Кожная сыпь при аллергических заболеваниях // *Аллергол. и иммунол.: нац. рук-во* / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2009. — С. 215–227.
3. Жукова Д. Г., Фегенко Е. С., Югин А. А и др. Современные представления о классификации и патогенезе реакций гиперчувствительности к лекарственным средствам // *Росс. аллерголог. журн.* — 2013. — № 3. — С. 11–16.
4. Косорукова И. М. Токсикодермия // *Русс. мед. журн.* — 1999. — № 14 (96). — С. 652–657.
5. Овчинникова Е. А., Овчинникова Л. К. Основные механизмы развития неблагоприятных побочных реакций // *Качествен. клин. практика.* — 2004. — № 1. — С. 57–66.
6. Ревуз Дж. Лекарственная токсидермия: европей. рук-во / под ред. А. Д. Кацамба, Т. М. Лотти. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — С. 286–289.
7. Тузлукова Е. Б. Лекарственная аллергия // *Аллергол. и иммунол.: нац. рук-во* / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2009. — С. 518–541.
8. Шер Н. Х., Кноуэлс С. Р., Шапиро Л. Кожные лекарственные реакции (токсикодермии) // *Дерматол. Фицпатрика в клин. практике: в 3 т.* / Клаус Вольф, Лоуэлл А. Голдмит, Стивен И. Кац [и др.]; пер. с англ.; общ. ред. акад. А. А. Кубановой. — М.: Изд-во Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. — С. 386–393.
9. Hunter J. A. A., Savin J. A., Dahl M. V. *Clinical dermatology.* — 3<sup>rd</sup> ed. — Blackwell Science, 2002. — P. 376.
10. Posadas S. J., Pichler W. J. Delayed drug hypersensitivity reactions — new concepts // *Clinical & Experimental Allergy.* — 2007. — Vol. 37. — Is. 7. — P. 989–999.

## РЕЗЮМЕ

О. Л. Романова

### Лекарственная токсидермия как проявление лекарственной болезни

Токсидермия относится к распространенным и серьезным видам побочных реакций на лекарственные средства, затрагивает врачей всех специальностей и лечебных учреждений любого профиля. Риск развития токсидермии для большинства лекарственных препаратов составляет 20 % всех лекарственных осложнений.

**Ключевые слова:** токсидермия, лекарственная сыпь, лекарственные средства, побочная реакция, аллергическая реакция.

## SUMMARY

O. L. Romanova

### Drug-induced toxicodermia as implication of a drug disease

Toxicodermia belongs to the widespread and serious types of adverse reactions to medicines, affects doctors of all specialties and medical institutions of any profile. The risk of development of a toxicodermia for the majority of medicinal preparations makes 20% of all medicinal complications.

**Keywords:** toxicodermia, drug rashes, medicines, adverse reaction, allergic reaction.



© М. А. Рябова, Е. Е. Пособило, 2015 г.  
УДК 616.22-007.271-02

**М. А. Рябова, Е. Е. Пособило**

## ПРИЧИНЫ РУБЦОВЫХ СТЕНОЗОВ ГОРТАНИ

Кафедра оториноларингологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Из общего числа оториноларингологических больных больные с рубцовым стенозом гортани (РСГ) составляют наиболее сложную для лечения и реабилитации группу, что обусловлено сложностью восстановления анатомической структуры гортани и нормализации ее функций. С развитием медицины, увеличением возможностей оказания медицинской помощи тяжелым категориям пациентов возрастает и количество больных РСГ, при этом меняется структура этиологических факторов РСГ. Понимание возможных предпосылок и причин развития РСГ необходимо для разработки обоснованных мер профилактики развития РСГ.

Одной из наиболее частых причин развития РСГ на протяжении многих лет является продленная эндотрахеальная интубация [2, 18]. В настоящее время стало возможным выполнение хирургических операций у исходно тяжелой группы больных, что чаще всего в послеоперационном периоде требует проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), либо трахеостомии. В отделениях реанимации и интенсивной терапии трахеостомия является одной из наиболее часто проводимых хирургических вмешательств у больных. При этом самое распространенное показание для проведения трахеостомии — длительная дыхательная недостаточность. Так, С. G. Durbin в своем исследовании приходит к выводу, что не менее чем у 10 % больных, нуждающихся, по крайней мере, в 3 днях ИВЛ, в конечном счете, выполняется трахеостомия с целью обеспечения проходимости дыхательных путей и длительной механической вентиляции [17]. Однако до сих пор нет единого мнения о сроках проведения продленной интубации, очень часто меры профилактики стенозов малоэффективны. В изученной нами литературе сроки проведения трахеостомии варьируют в пределах от 1 — 3 дней до 3 недель. При этом в большинстве работ существуют понятия «ранней» и «поздней» трахеостомии, данные по которым разнятся от 1 до 10 дней и от 10 дней до 3 недель. А. L. Plummer et al. в своей работе говорят, что больным, нуждающимся в проведении ИВЛ в сроки до 10 дней, предпочтительна трансларингеальная интубация трахеи, в то время как больным, нуждающимся в проведении ИВЛ больше 21 дня, рекомендована трахеостомия [20]. Другая группа врачей ре-

шение о проведении трахеостомии принимает только в том случае, когда предполагает, что больной не может быть экстубирован в течение 7 — 10 дней или больше [21]. Ряд авторов в последнее время считают, что вопрос о трахеостомии должен быть рассмотрен в зависимости от клинической ситуации уже в 1 — 2-е сутки после интубации [14], не позже 3-х суток интубации [9]. Некоторые авторы считают, что частота развития осложнений после трахеостомии зависит только от опыта хирурга [8, 13]. В. В. Кривонос и др. указывают, что для профилактики осложнений во время трахеостомии важно рассекать сразу все слои стенки трахеи, чтобы не отслоить слизистую оболочку; величина разреза трахеи должна соответствовать размеру канюли, так как увеличение длины разреза может привести к развитию подкожной эмфиземы, а уменьшение — к некрозу слизистой оболочки и прилегающих хрящей трахеи [13]. Убедительных данных о преимуществах того или иного способа трахеостомии в плане частоты поздних осложнений нет. В исследованиях, сравнивающих трахеостомию и чрескожную дилатационную трахеостомию (ЧДТ), говорится о превалирующем количестве ранних осложнений и меньшем количестве поздних осложнений при ЧДТ [15, 19]. После наложения ЧДТ отмечалось меньшее число случаев раневой инфекции в области трахеостомы и меньше стенозов гортани и трахеи [16]. Однако А. Koitschev et al. считают, что проведение ЧДТ, наоборот, связано с высоким риском развития стенозов гортани трахеи по сравнению с хирургической методикой трахеостомии [23].

Эндоларингеальные эндоскопические вмешательства могут в ряде случаев привести к рубцовым сужениям просвета гортани в случае удаления эпителия на большом протяжении [3, 10]. В частности, многократное удаление папиллом приводит к развитию рубцовых изменений и рубцовому стенозу гортани [1, 7]. В работе М. С. Плужникова и др. были проанализированы результаты 52 операций у 33 больных по поводу папилломатоза гортани. Выявлено, что при удалении папиллом гортани эндоскопическим доступом при помощи полупроводникового лазера контактным путем на мощности 5 Вт в постоянном режиме ни в одном случае не было формирования рубцов в просвете гортани [10]. Высокоэнергетическое лазерное излучение позволяет уменьшить частоту развития рубцовых стенозов гортани после эндоскопических вмешательств, что говорит о преимуществах лазерной хирургии перед использованием традиционного «холодного» инструментария. Сама по себе лазерная техника удаления рубцов гортани не предотвращает рестенозирование, но правильно подобранный режим лазерного воздействия позволяет оперировать бескровно, с минимальной затратой времени, а также сохранять анатомические осо-

бенности. Бескровность вмешательства позволяет экономно прецизионно удалять патологические участки слизистой, оставляя минимальную раневую поверхность. Отсутствие выраженных воспалительных явлений в гортани после лазерного удаления рубцов способствует быстрой эпителизации, что является профилактикой рестенозирования [4, 10].

При проведении резекций гортани по поводу рака гортани в 20 – 33 % случаев возникают рубцовые стенозы в послеоперационном периоде, делающие гортань функционально непригодной [3]. При комбинации хирургического и лучевого лечения опухолевых заболеваний гортани неизбежно развивается лучевой эпителиит гортани, который не только усугубляет течение хронического стеноза гортани, но и накладывает определенный отпечаток на лечебную тактику – на выбор сроков хирургического лечения стеноза гортани. Отек гортани в результате воздействия проникающей радиации на межтканевые, клеточные и сосудистые элементы соединительной ткани, эпителия вокруг опухоли сохраняется длительно, иногда пожизненно. Вряде случаев такие отеки сочетаются с нарушением подвижности перстне-черпаловидных суставов вследствие рубцовых изменений в зоне излеченной опухоли [10].

Некоторые соматические заболевания могут быть предпосылкой к развитию РСГ. Так, D. Volpi et al. считают, что наличие сопутствующих заболеваний влияет на развитие РСГ во время продленной эндотрахеальной интубации. По их мнению, пациенты с сахарным диабетом больше подвержены риску развития стеноза гортани при длительной интубации и, в отличие от других пациентов, требуют более ранней трахеостомии [22].

Фаринголарингеальный рефлюкс вследствие наличия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни также является предпосылкой развития РСГ [5, 6, 11]. При лечении данной группы больных  $H_2$ -блокаторами и ингибиторами протонной помпы в предоперационном и послеоперационных периодах удается достичь отсутствия рестенозирования. У пациентов отделений интенсивной терапии, находящихся на продленной интубации для профилактики хронического РСГ, в схему ведения рекомендуется включать прием ингибиторов протонной помпы, внутривенной формы омепразола [6].

Рубцовый стеноз гортани формируется после химической или термической травмы (дым на по-

жаре, пар, производственные травмы в горячих цехах). При термических ожогах стеноз гортани нарастает в течение первых 12 часов, далее всегда присоединяется бактериальное воспаление. Отек тканей сохраняется до 7 дней. Даже при применении антибактериальной и противовоспалительной терапии есть риск развития хондроперихондрита гортани и РСГ [10].

Наличие системных аутоиммунных заболеваний соединительной ткани у больного (системная красная волчанка, болезнь Бехчета, гранулематоз Вегенера) может являться этиологическим фактором в развитии РСГ [24, 25].

К редким формам относятся идиопатические рубцовые стенозы гортани, этиология которых остается неизвестной. Данным заболеванием страдают чаще женщины, у которых в анамнезе отсутствует факт интубации, травмы, операции на верхних дыхательных путях [11].

**Цель исследования:** провести ретроспективный анализ причин развития РСГ у больных, находившихся на лечении в клинике оториноларингологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова в период с 1992 по 2003 г. и в период с 2003 по 2013 г.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Был проведен ретроспективный анализ историй болезни больных РСГ за 1992 – 2003 гг. и за 2003 – 2013 гг., находившихся на лечении в клинике оториноларингологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

В период с 1992 по 2003 г. в клинике оториноларингологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова находились на лечении 36 больных (22 женщины и 14 мужчин) в возрасте от 15 до 71 года с диагнозом РСГ. Причины рубцовых стенозов следующие: у 10 больных сужение просвета дыхательных путей развилось после продленной или травматичной интубации гортани; у 12 больных – после эндоскопических хирургических вмешательств на гортани, в том числе и под местной анестезией при непрямой ларингоскопии; у 6 – после операций на гортани наружным доступом по поводу рака гортани; у 2 – после травматичной бронхоскопии; у 2 – в результате высоко наложенной трахеостомии; у 4 рубцовые стенозы гортани развились в результате немедицинской травмы (в 1 случае – последствие огнестрельного ранения шеи, у 2 – тупой травмы шеи, у 1 – химического ожога гортаноглотки уксусной кислотой) [10]. В период с 2003 по 2013 г. находились на лечении 78 первичных больных с РСГ, 37 женщин и 41 мужчина в возрасте от 17 до 73 лет. Причины рубцовых стенозов следующие: у 30 больных сужение просвета дыхательных путей развилось после операций на гортани и трахее (14 – после резекций

Таблица 1

Структура причин РСГ

Причины РСГ	1992-2003 гг.		2003-2013 гг.	
	абс.	%	абс.	%
Ятрогенные	32	88,9	71	91,0
Неятрогенные	4	11,1	7	9,0
Всего	36	100	79	100

гортани по поводу рака и 16 – после эндоскопического хирургического лечения рецидивирующего папилломатоза гортани), у 24 – постинтубационные стенозы гортани и трахеи, у 17 больных – вследствие трахеотомии, у 4 больных – после механической немедицинской травмы гортани (во всех 4 случаях в результате наезда мотоциклистов на натянутый тросс), у 3 больных – в результате ожога дыхательных путей на пожаре [12].

За последние 10 лет (2003–2013 гг.) в структуре причин развития РСГ доля ятрогенных причин остается доминирующей (табл. 1).

В структуре причин РСГ продленная или травматичная интубация в период 2003–2013 гг. по сравнению с периодом 1992–2003 гг. составили примерно одинаковый процент. Отмечается тенденция роста РСГ после эндоскопических хирургических вмешательств на гортани. В период 2003–2013 гг. по сравнению с периодом 1992–2003 гг. количество больных с РСГ по данной причине увеличилось на 4,6 %. Возможно, это связано с распространением методик эндоскопической хирургии гортани с несовершенной хирургической техникой, неправильным использованием лазерного излучения, отсутствием стандартизированного лечения данной группы пациентов в дооперационном и послеоперационном периодах. По сравнению с 1992–2003 гг. за последние 10 лет на 15,9 % увеличилось количество больных РСГ в результате трахеотомии. Нельзя исключить, что неправильная техника наложения трахеостомы может являться одним из наиболее важных факторов. Надо понимать, что чаще всего погрешности техники наложения трахеостомы возникают при экстренном вмешательстве, но в анализируемой группе больных во всех случаях трахеостома накладывалась на фоне продленной интубации или у больных с паралитическими стенозами гортани, что стратегически позволяло оперировать в плановом порядке. Более того, в половине случаев отсутствие доступности квалифицированной медицинской помощи на местах, отсутствие адекватного наблюдения и ухода за больными, перенесшими трахеотомию, внесло особую лепту в увеличение посттрахеостомических РСГ. За период с 2003 по 2013 г. нам не встретился ни один больной с развитием РСГ после проведения бронхоскопии, тогда как за период с 1992–2003 гг. было 2 таких больных. Структура развития РСГ в результате ятрогенных причин отражена в табл. 2.

Таблица 2

Структура ятрогенных причин развития РСГ

Этиологический фактор развития РСГ	1992–2003 гг.		2003–2013 гг.	
	абс.	%	абс.	%
После продленной или травматичной интубации гортани	10	27,8	24	30,3
После эндоскопических хирургических вмешательств на гортани, в том числе и под местной анестезией при непрямой ларингоскопии	12	33,3	30	37,9
После операций на гортани наружным доступом	6	16,7	0	0
После травматичной бронхоскопии	2	5,6	0	0
Вследствие трахеотомии	2	5,6	17	21,5
Итого	32	88,9	71	89,9

Увеличения количества больных в результате механической немедицинской травмы гортани за последние 10 лет не отмечено. Структура немедицинской травмы гортани как причины развития РСГ существенно не изменилась (табл. 3).

### ВЫВОДЫ

1. Ятрогенные причины остаются основными в развитии РСГ.
2. Существенно увеличилось количество больных РСГ в результате технически плохо наложенной трахеостомии, что свидетельствует о низком уровне подготовки врачей, проводивших это вмешательство.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Врожденный ювенильный папилломатоз гортани / М. Р. Богомилский [и др.] // Вестн. оториноларингол. – 1998. – № 6. – С. 28–29.
2. Гюсан А. О. Этиология стеноза гортани и трахеи у больных реанимационного отделения // Росс. оторинолар. – 2004. – № 5. – С. 64.
3. Злокачественные опухоли полости рта, глотки и гортани / А. И. Пачес [и др.]. – М.: Медицина, 1988. – 303 с.
4. Карпищенко С. А., Рябова М. А., Шумилова Н. А. Сравнительная оценка биологических эффектов лазерного излучения, радиоволновой аппаратуры и электроножа // *Folia Otorhinolaryngologica*. – 2011. – Vol. 17. – № 2. – С. 55–64.
5. Кислотозависимые заболевания желудочно-кишечного тракта в практике оториноларинголога / К. И. Нестерова [и др.] // *Folia Otorhinolaryngologica*. – 2014. – № 20. – С. 81–85.
6. Кокорина В. Э. Диагностика и лечение заболеваний ЛОР-органов, обусловленных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Хабаровск, 2010. – 34 с.

Таблица 3

Структура неятрогенных причин развития РСГ

Этиологический фактор развития РСГ	1992–2003 гг.		2003–2013 гг.	
	абс.	%	абс.	%
Последствие огнестрельного ранения шеи	1	2,7	0	0
В результате механической травмы гортани	2	5,6	4	5,1
В результате химического ожога гортаноглотки уксусной кислотой	1	2,7	0	0
В результате ожога дыхательных путей на пожаре	0	0	3	3,9
Итого	4	11,1	7	8,7

7. Опыт лечения респираторного папилломатоза у детей. Обструкция гортани и трахеи у детей / В. Г. Зенгер [и др.] // Сб. науч. тр. — СПб., 1996. — С. 55–59.
8. Паршин В. Д. Трахеостомия. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2008. — 69 — 72 с.
9. Пересмотр классических представлений о трахеостомии / А. И. Крюков [и др.] // РМЖ. — 2011. — Т. 19. — № 6. — С. 381–385.
10. Плушников М. С., Рябова М. А., Карпищенко С. А. Хронические стенозы гортани. — СПб.: Эскулап, 2004. — С. 14; 16; 65–67; 124–126; 155–160.
11. Пособило Е. Е., Портнов Г. В., Голланд В. А. Идиопатический рубцовый стеноз подголосового отдела гортани // Росс. оториноларингол. — 2014. — № 1 (68). — С. 184–186.
12. Рябова М. А., Портнов Г. В. Лазерная эндоскопическая хирургия при рубцовых стенозах гортани // Врач. — 2014. — № 11. — С. 39–41.
13. Современный взгляд на проблему трахеостомии / В. В. Кривонос [и др.] // Общая реаниматол. — 2012. — № 8 (2). — С. 52–57.
14. Фокин М. С., Горячев А. С., Савин И. А. Трахеостомия у нейрохирургических больных (показания к операции, методика трахеостомии, уход): пособие для врачей. — М., 2010. — 21 с.
15. A metaanalysis of prospectivetrials comparing percutaneous and surgical tracheostomy in critically ill patients / B. D. Freeman [et al.] // Chest. — 2000. — Vol. 118 (5). — P. 1412–1418.
16. Delaney A., Bagshaw S. M., Nalos M. Percutaneous dilatational tracheostomy versus surgical tracheostomy in critically ill patients: a systematic review and metaanalysis // Crit. Care. — 2006. — Vol. 10 (2). — P. 55.
17. Durbin C. G. Tracheostomy: why, when, and how? // Respir. Care. — 2010. — Vol. 55. — P. 1056–1068.
18. Herrington H. C., Weber S. M., Andersen P. E. Modern management of laryngotracheal stenosis // Laryngoscope. — 2006. — № 116. — P. 1553–1557.
19. Percutaneous or surgical tracheostomy: a metaanalysis / P. Dulguerov P. [et al.] // Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 27 (8). — P. 1617–1625.
20. Plummer A. L., Gracey D. R. Consensus conference on artificial airways in patients receiving mechanical ventilation // Chest. — 1989. — Vol. 96. — P. 178–180.
21. Prediction and timing of tracheostomy in patients with infratentorial lesions requiring mechanical ventilatory support / A. I. Qureshi [et al.] // Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 28 (5). — P. 1383–1387.
22. Risk factors for intubation injury of the larynx / D. Volpi [et al.] // Ann Otol. Rhinol. Laryngol. — 1987. — Vol. 96. — P. 684.
23. Suprastomal tracheal stenosis after dilatational and surgical tracheostomy in critically ill patients / A. Koitshev [et al.] // Anaesth. — 2006. — Vol. 61. — P. 832–837.
24. Wahren-Herlenius M., Dorner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease // The Lancet. — 2013. — Vol. 98. — № 94. — P. 819–831.
25. Webb C. J., Moots R. J., Swift A. C. Ear, nose and throat manifestations of Behcet diseases: a review // J. Laryngol. Otol. — 2008. — Vol. 122. — P. 1279–1283.

## РЕЗЮМЕ

М. А. Рябова, Е. Е. Пособило

## Причины рубцовых стенозов гортани

Проведен ретроспективный анализ причин развития рубцового стеноза гортани среди больных, находившихся на лечении в клинике оториноларингологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова в период с 1992 по 2003 г. и в период с 2003 по 2013 г.

**Ключевые слова:** гортань, стеноз гортани, рубцовый стеноз гортани.

## SUMMARY

М. А. Ryabova, E. E. Posobilo

## Causes of development of cicatricial laryngeal stenosis

There is the retrospective analysis of cicatricial laryngeal stenosis causes in the patients who were treated in the ENT Department First Pavlov State Medical University of St. Petersburg from 1992 to 2003 and from 2003 to 2013.

**Keywords:** larynx, stenosis of the larynx, cicatricial stenosis of the larynx.

© В. М. Седов, М. М. Плисс, М. Б. Фишман, 2015 г.  
УДК 617-089-08:577.17

**В. М. Седов, М. М. Плисс,  
М. Б. Фишман**

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАТОНИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХИРУРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Кафедра факультетской хирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; НИИ хирургии и неотложной медицины, Санкт-Петербург

Со времени начала широкого внедрения малоинвазивных лапароскопических технологий в абдоминальной хирургии возник вопрос: «В чем заключаются

их физиологические отличия от операций с традиционным лапаротомным доступом?» [14]. Клинические результаты малоинвазивного доступа описаны достаточно широко — меньшая степень выраженности болевого синдрома, меньший период послеоперационного пареза кишечника, меньшее количество ранних послеоперационных осложнений. В то же время эндовидеохирургический доступ не всегда применим (например, спаечный процесс в брюшной полости после перенесенных операций, объемные опухолевые образования брюшной полости). Для группы пациентов, оперированных лапаротомным доступом, также актуальны методы ускорения реабилитации в раннем послеоперационном периоде.

### МЕХАНИЗМ ОТВЕТА НА ОПЕРАТИВНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО

Механизм ответа на оперативную травму известен — это цепочка физиологических и иммунных

изменений, в том числе иммуносупрессии, как гуморального, так и клеточного иммунитета [5]. Лучшая переносимость пациентами операции, как правило, обусловлена уменьшением травмы, наносимой непосредственно во время этапа оперативного доступа [14].

В результате повреждения большого количества рецепторов брюшины развиваются циркуляторные расстройства в органах желудочно-кишечного тракта, повышается общий тонус симпатической нервной системы, что сопровождается выбросом в кровь значительного количества катехоламинов, активирующих калликреин-кининовую систему, вызывая поступление в кровоток гистамина, брадикинина, протеолитических ферментов. Массивный выброс ферментной фракции вызывает снижение биологической активности клеток APUD-системы (серотонин, субстанция P), что влечет за собой нарушение в работе миоэлектрического комплекса кишки. Экспериментальные и клинические исследования показали, что по мере стихания остроты патологического процесса — медиаторная буря сменяется медиаторным истощением — уровень медиаторов падает ниже нормальных значений, снижается мышечный тонус желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. В ходе оперативного вмешательства неизбежно возникает «феномен трансминерализации», который заключается в перемещении ионов натрия вместе с молекулами воды внутрь клеток, а ионов калия — из клеток [3]. Известно, что при нарастании снижения концентрации калия ниже 2,5 ммоль/л данная концентрация нарушает механизм гладкомышечного сокращения, что ведет к неизбежному возникновению пареза кишечника [11]. Подобные реакции всегда сопровождаются высвобождением большого количества медиаторов воспаления TNF- $\alpha$ , IL-1, IFN- $\gamma$ , увеличение продукции NO угнетает двигательную активность ЖКТ (NO является тормозным неадренергическим нехолинэргическим нейромедиатором) [2].

Воспалительные процессы мобилизуют макрофаги и нейтрофилы в область травмы тканей, происходит высвобождение провоспалительных цитокинов и факторов роста с целью заживления раневой поверхности, происходит активация Т-клеток (клеточный), В-клеток (гуморальный) — иммунитета. Экспериментальные модели показывают различные степени выраженности иммунного ответа — макрофагального, нейтрофильного, лимфоцитарного, а также в популяции Т-клеток и степени секреции провоспалительных цитокинов IL-6, TNF в случае сравнения открытых операций и лапароскопических [23].

Со времени внедрения эндовидеохирургических технологий, с середины 1980-х гг., было предложено несколько методов уменьшения степени оперативной травмы — это и мини-лапароскопический

инструментарий, и системы единого доступа SinglePort, и NOTES-доступ. Однако вопрос непосредственного системного воздействия, позволяющего коррегировать реакцию организма на хирургические манипуляции, остается нерешенным. Можно сказать, что методы инструментального улучшения результатов оперативного лечения пациентов к настоящему моменту можно считать почти исчерпанными. В связи с этим перспективным представляется поиск и использование препаратов, позволяющих задействовать естественные ауторегуляторные механизмы организма, как на клеточном, так и на системном уровнях. Одним из таких препаратов, по нашим представлениям, может стать мелатонин — вещество, к которому из-за множества биологических эффектов в последнее время привлечено внимание исследователей.

### МЕЛАТОНИН

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамиин), выделенный в организме человека около 50 лет назад, является гормоном, вырабатываемым в шишковидной железе, в ЖКТ, сетчатке, эпителии дыхательных путей, костном мозге, тимусе и коже [24]. Синтезируется из триптофана в несколько ступеней: триптофан первоначально конвертируется в серотонин, затем происходит синтез мелатонина. По источнику синтеза мелатонина выделяют пинеальный (синтезируется в шишковидной железе) и экстрапинеальный мелатонин.

Регуляция синтеза в шишковидной железе подвержена влиянию циркадных циклов, которые активируются гипоталамусом [7]. Уровень серотонина и синтез мелатонина изменяются в течение суток таким образом, что уровень серотонина в шишковидной железе заметно выше днем, чем ночью, в то время как уровни его производных — N-ацетил-серотонина и мелатонина — имеют «пиковое» значение ночью. В то же время уровень синтеза экстрапинеального (в том числе в ЖКТ) мелатонина остается в течение суток на стабильном уровне.

Основной физиологической функцией мелатонина традиционно считалось регулирование циркадного ритма, но со времени открытия экстрапинеальной секреции представления о значении в организме и, главное, регуляторной роли значительно расширились (также выявлено, что сыровоточный уровень мелатонина и фазы сна, как правило, не коррелируют [28]). Эндогенный мелатонин и содержащие его препараты оказывают действие на специфические мембранные и ядерные рецепторы MT1 и MT2 [26]. Он играет важную роль в регуляции иммунного ответа, массы тела, репродуктивной системы; оказывает ингибирующее действие на рост опухолей, индуцирует апоптоз [18].

В последнее время было доказано значимое антиоксидантное действие мелатонина, что нашло применение в трансплантологии — при трансплантации печени [26]. Экспериментальные исследования показали, что при экзогенном введении мелатонин оказывает защитное действие, заключающееся в уменьшении объема нейродегенерации головного мозга (особенно в коре головного мозга и передней доле таламуса) экспериментальных животных (крыс), подвергающихся наркозу, что также представляется перспективным в плане использования препарата как премедиканта с целью уменьшения негативных последствий наркоза [31].

*Фармакодинамика, дозировки и побочные эффекты мелатонина.* Экзогенный мелатонин подвергается биораспаду при первом же попадании в кровь [10]. Он хорошо проникает в ткани, так как обладает липофильными свойствами [24]. При этом 70 % вещества в плазме крови связывается с альбумином [10]; 99 % его метаболизируется в печени, 1 % неизмененного мелатонина экскретируется с мочой. Время полураспада составляет приблизительно 45 мин [10]. В 2006 г. по результатам мета-анализа N. Buscemi et al. (2006) определили безопасность применения мелатонина в краткосрочном режиме [6]. Обнаружено, что наиболее распространенными побочными эффектами, возникающими при кратковременном применении мелатонина, были головная боль, головокружение, тошнота и сонливость. Наиболее распространенная форма выпуска мелатонина — таблетированная.

В РФ мелатонин доступен как снотворное средство, отпускается безрецептурно в дозировке 3 мг — в таблетированной форме.

*Мелатонин в качестве дополнения к обезболивающим препаратам.* Мелатонин обладает седативным и обезболивающим действием. Экспериментальные и клинические исследования показали потенцирование анестезирующих эффектов тиопентала, пропофола и кетамина [21]. Антиноцицептивные эффекты мелатонина были хорошо продемонстрированы во многих экспериментальных исследованиях на животных [29].

По данным W. Caumo et al. (2007), предоперационное пероральное введение мелатонина 5 мг — в ночное время и за 1 час до операции — приводит к клинически значимому анксиолитическому и обезболивающему эффекту, особенно в первые 24 часа после операции [9]. Пациенты, которые получали мелатонин, требуют меньших доз морфина в послеоперационном периоде.

*Мелатонин как антиоксидант.* Мелатонин поддерживает митохондриальную функцию в условиях оксидативного стресса [16]. Механизм действия заключается в уменьшении степени выраженности оксидативного стресса путем действия на нескольких ферментных уровнях [15]. Мелатонин

взаимодействует с оксидом азота (NO) и уменьшает активность лимитирующего фермента нитритоксидсинтазы (NOS) и так же, как непрямой антиоксидант, стимулирует экспрессию генов и активность супероксиддисмутазы, в свою очередь, активируя быстрое превращение  $O_2$  в менее токсичную форму  $H_2O_2$ . Активность такого фермента, как глутатиназа пероксидаза, также стимулируется мелатонином [15]. Отмечена активация  $\gamma$ -глутамил-цистеин-синтазы, что повышает уровень сниженного глутатиона (GSH).

*Мелатонин и опухолевый рост.* Мелатонин обладает онкостатическим действием и обеспечивает противоопухолевую активность организма [27]. Противоопухолевый эффект максимально выражен при гормонозависимых опухолях (рак молочной железы, цервикальный рак, рак яичников, рак простаты). В физиологических концентрациях мелатонин обладает цитостатическим в отношении опухолевых клеток действием и ингибирует их деление путем активации апоптоза [18, 19]. В фармакологических концентрациях действует как фактор дифференцировки, уменьшая инфильтративный и метастатический потенциал путем восстановления связей между соединительными молекулами и ингибируя существующие межклеточные связи [27]. У крыс, получивших индуцирующий агент (DMBA), пинеалэктомия повысила интенсивность роста опухоли, тогда как введение экзогенного мелатонина понизило интенсивность роста [19].

*Иммуностимулирующее действие.* Ряд экспериментальных работ показал, что существует тесная связь между продукцией мелатонина (как пинеального, так и экстрапинеального) и уровнями активности иммунной системы [8]. В эксперименте пинеалэктомия индуцирует процессы иммуносупрессии, которые восстанавливаются после введения в организм экзогенного мелатонина. Иммуностимулирующий эффект реализуется путем активации Т-лимфоцитов, моноцитов, натуральных киллеров и даже гранулоцитов, активирующих клеточную цитотоксичность и индуцирующих антителозависимый ответ [8]. Действие глюкокортикоидов на иммунную систему также опосредовано мелатонином и зависит от его физиологических и фармакологических концентраций. Мелатонин также вовлечен в систему контроля за числом лимфоцитов [17]. Мембранными рецепторами к мелатонину обладают Т-лимфоциты. Активация вышеуказанных рецепторов мелатонином вызывает секрецию цитокинов, таких как интерферон- $\gamma$  и интерлейкин-2, а также опиоидных цитокинов [12]. В экспериментальном исследовании G. J. Maestroni (1999) показано защитное действие мелатонина против вирусной, бактериальной нагрузки у мышей — вирусного энцефалита, бактериальных воздействий и септического шока [18].

## ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Хирургическое вмешательство и непосредственно анестезиологическое пособие, как известно, оказывают влияние на изменение интенсивности секреции мелатонина. M. Vician et al. (1999) описали более высокие послеоперационные ночные уровни мелатонина у больных с колоректальным раком, перенесших операцию [30]. Они предположили, что это ответ на хирургическое вмешательство, который непосредственно связан с секрецией мелатонина в кишечнике либо с секрецией его в эпифизе [30]. Однако S. Nimisura et al. (1998) не смогли показать никаких значительных изменений в секреции мелатонина у больных, перенесших оперативные вмешательства [22]. Различные препараты, обычно используемые в анестезии, также обладают влияющими на синтез мелатонина действиями — бензодиазепины, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), клонидин, кортикостероиды, бета-блокаторы снижают уровень мелатонина в плазме крови [30]. F. Anton-Tay et al. (1971) впервые показали, что экзогенно введенный мелатонин обладает седирующим воздействием [4]. Клинические исследования, посвященные изучению предоперационных анксиолитических эффектов мелатонина, показали значительное снижение тревожности в плацебо-контролируемых протоколах. D. Ionescu et al. (2008) отметили, что мелатонин 3 мг может быть успешно использован как разовая премедикация благодаря своим анксиолитическим, анальгетическим действиям [13].

Таким образом, на сегодняшний день использование мелатонина в хирургической практике в основном базируется на его функциях как нейромедиатора, способного потенцировать естественные защитные реакции организма [25]. Активируемые мелатонином адаптационные механизмы в ответ на операционную травму и опухолевые процессы могут быть с успехом применены для улучшения результатов оперативного лечения пациентов с хирургическими заболеваниями. Примеры клинического внедрения, доступные к настоящему моменту в литературе, — в предоперационный период за сутки до оперативного вмешательства и непосредственно за час до наркоза [31]. Известен опыт длительного применения мелатонина в предоперационном периоде — прием препарата в дозировке 3 мг в течение 7 дней перед оперативным вмешательством. Исследования проводились у больных с опухолями толстого кишечника в предоперационном периоде. Далее осуществлялась операция лапароскопическим или открытым доступом по удалению опухоли. Оценивались как клинические (период послеоперационного пареза кишечника, время отхождения газов, наступления первой де-

фекации), так и лабораторные — иммунологические показатели — уровни интерлейкинов 1, 2, 6, 10. Было выявлено укорочение периода реабилитации в послеоперационном периоде — по результатам оценки как клинических параметров, так и лабораторных данных — послеоперационного изменения уровня интерлейкинов [25]. В группах с прекодиционированием мелатонином лапаротомного доступа результаты приближаются к группе оперированных эндохирургическим доступом.

Таким образом, на сегодняшний день использование мелатонина в хирургической практике в основном базируется на его функциях как нейромедиатора, способного потенцировать естественные защитные, в том числе иммунные, реакции организма в ответ на операционную травму; представляется перспективным применение параллельно с оперативным лечением непосредственно противоопухолево-онкостатического действия мелатонина, что требует проведения дальнейших лабораторных и клинических исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцев О. С., Царенко С. В. Нейрореаниматология. Выход из комы (терапия посткоматозных состояний). — М.: Литасс, 2012. — 120 с.
2. Киселева А. В., Чурляев Ю. А., Григорьев Е. В. Роль оксида азота в повреждении нейронов при критических состояниях // Общая реаниматол. — 2009. — Т. 5. — С. 80—83.
3. Мороз В. В., Бобринская И. Г., Васильев В. Ю. *и др.* Шок. — М., 2011. — 31 с.
4. Anto'n-Tay F., Diaz J. L., Fernandez-Guardiola A. On the effect of melatonin upon human brain. Its possible therapeutic implications // *Life Sci.* — 1971. — Vol. 10. — P. 841—850.
5. Btaiche I. F., Chan L. N., Pleva M., Kraft M. D. Critical illness, gastrointestinal complications, and medication therapy during enteral feeding in critically ill adult patients // *Nutr. Clin. Pract.* — 2010. — Vol. 25. — № 1. — P. 32—49.
6. Buscemi N., Vandermeer B., Hooton N. et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: Meta-analysis // *BMJ.* — 2006. — Vol. 332. — P. 385—393.
7. Carpentieri A., Diaz de Barboza G., Areco V. et al. New perspectives in melatonin uses // *Pharmacol. Res.* — 2012. — Vol. 65. — P. 437—444.
8. Carrillo-Vico A., Guerrero J. M., Lardone P. J., Reiter R. J. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system // *Endocrine.* — 2005. — Vol. 27 (2). — P. 189—200.
9. Caumo W., Levandovski R., Hidalgo M. P. Preoperative anxiolytic effect of melatonin and clonidine on postoperative pain and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy: A double-blind, randomized, placebo-controlled study // *J. Pain.* — 2009. — Vol. 10. — P. 100—108.
10. Di W. L., Kadva A., Johnston A., Silman R. Varying bioavailability of oral melatonin // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 336. — P. 1028—1029.
11. Fruhwald S., Holzner P., Metzler H. Gastrointestinal motility acute illness // *Wien. Klin. Wochenschr.* — 2008. — Vol. 120. — P. 1—2; 6—17.
12. Govitrapong P., Pariyanonth M., Ebadi M. The presence and actions of opioid receptors in bovine pineal gland // *J. Pineal. Res.* — 1992. — Vol. 13. — P. 124—132.

13. Ionescu D., Badescu C., Ilie A., Acalovschi I. Melatonin as premedication for laparoscopic cholecystectomy A double-blind, placebo-controlled study: Scientific letter // SAJAA. — 2008. — Vol. 57. — P. 8–11.
14. Jacobs M., Verdeja J. C., Goldstein H. S. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy) // Surg. Laparosc. Endosc. — 1991. — Vol. 1. — P. 144–150.
15. Kucukakin B., Gogenur I., Reiter R. J., Rosenberg J. Oxidative stress in relation to surgery: Is there a role for the antioxidant melatonin? // J. Surg. Re. — 2009. — Vol. 152. — P. 338–347.
16. Leon J., Acuna-Castroviejo D., Escames G. et al. Melatonin mitigates mitochondrial malfunction // J. Pineal. Res. — 2005. — Vol. 38. — P. 1–9.
17. Lissoni P., Rovelli F., Brivio F. et al. A study of immunomodulatory strategies with pineal indoles and interleukin-2 to prevent radiotherapy-induced lymphocytopenia in cancer patients // *In Vivo*. 2008. — Vol. 22 (3). — P. 397–400.
18. Maestroni G. J. Therapeutic potential of melatonin in immunodeficiency states, viral diseases, and cancer // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1999. — Vol. 467. — P. 217–226.
19. Mcikova-Kalicka K. L., Bojkova B., Adamekova E. et al. Preventive effect of indomethacin and melatonin on 7, 12-dimethylbenz/a/anthracene-induced mammary carcinogenesis in female Sprague-Dawley rats. A preliminary report // *Folia Biol (Praha)*. — 2001. — Vol. 47 (2). — P. 75–79.
20. McIntyre I. M., Norman T. R., Burrows G. D., Armstrong S. M. Alterations to plasma melatonin and cortisol after evening alprazolam administration in humans // *Chronobiol. Int.* — 1993. — Vol. 10. — P. 205–213.
21. Naguib M., Samarkandi A., Moniem M. A. et al. Effects of melatonin premedication on propofol and thiopental induction dose-response curves: A prospective, randomized, double blind study // *Anesth. Analg.* — 2006. — Vol. 103. — P. 1448–1452.
22. Nishimura S., Fujino Y., Shimaoka M. et al. Circadian secretion patterns of melatonin after major surgery // *J. Pineal. Res.* — 1998. — Vol. 25. — P. 73–77.
23. Nq C. S. H., Whelan R. L., Lacy A. M., Yim A. P. Is minimal access surgery for cancer associated with immunologic benefits? // *World J. Surg.* — 2005. — Vol. 29 (8). — P. 975–981.
24. Pandi-Perumal S. R., Srinivasan V., Maestroni G. J. et al. Melatonin: Nature's most versatile biological signal // *FEBS J.* — 2006. — Vol. 273. — P. 2813–2838.
25. Pliss M. M., Pliss M. G. Enchancing recovery period in patients with colon cancer by Melatonin preconditioning ERAS congress 2014 materials., Valencia, Spain. URL: <http://www.eras.org>.
26. Reiter R. J., Tan D. X., Manchester L. C. et al. Medical implications of melatonin: Receptor-mediated and receptor-independent actions // *Adv. Med. Sci.* — 2007. — Vol. 52. — P. 11–28.
27. Santoro R., Marani M., Blandino G. et al. Melatonin triggers p53Ser phosphorylation and prevents DNA damage accumulation // *Oncogene.* — 2012. — Vol. 14. — № 31 (24). — P. 2931–2942.
28. Shilo L., Dagan Y., Smorjick Y. et al. Patients in the intensive care unit suffer from severe lack of sleep associated with loss of normal melatonin secretion pattern // *Am. J. Med. Sci.* — 1999. — Vol. 317. — P. 278–281.
29. Srinivasan V., Lauterbach E. C., Ho K. Y. et al. Melatonin in antinociception: Its therapeutic applications // *Curr. Neuropharmacol.* — 2012. — Vol. 10. — P. 167–178.
30. Vician M., Zeman M., Herichova I. et al. Melatonin content in plasma and large intestine of patients with colorectal carcinoma before and after surgery // *J. Pineal. Res.* — 1999. — Vol. 27. — P. 164–169.
31. Wilhelmsen M., Amirian I., Reiter R. J. et al. Analgesic effects of melatonin: A review of current evidence from experimental and clinical studies // *J. Pineal. Res.* — 2011. — Vol. 51. — P. 270–277.

## РЕЗЮМЕ

В. М. Седов, М. М. Плисс, М. Б. Фишман

## Возможности применения мелатонина в лечении больных с хирургическими заболеваниями

Со времени начала широкого внедрения малоинвазивных лапароскопических технологий в абдоминальной хирургии возник вопрос — в чем заключаются их физиологические отличия от операций с лапаротомным доступом. Исследование таких различий, механизмов и их коррекции позволяет приблизить результаты операций с открытым доступом к лапароскопическим. Однако возможности эффективного системного воздействия, позволяющего коррегировать реакцию организма на хирургические манипуляции, остаются неизученными. На сегодняшний день использование мелатонина в хирургической практике базируется на его функциях как нейромедиатора, способного потенцировать некоторые естественные защитные реакции организма. В работе анализируются эффекты мелатонина, позволяющие использовать его как биологический адаптогенный регулятор, который в целом выполняет роль триггера в запуске разнообразных, в том числе репаративных процессов в организме. Использование адаптационных механизмов, инициируемых мелатонином в ответ на операционную травму и опухолевые процессы, может быть с успехом применено для улучшения результатов оперативного лечения пациентов с хирургическими заболеваниями оперируемых как открытым так и лапароскопическим доступом.

**Ключевые слова:** мелатонин, хирургические болезни, предоперационный период, иммунологическая коррекция, интерлейкины.

## SUMMARY

V. M. Sedov, M. M. Pliss, M. B. Fishman

## Possible applications of melatonin in the treatment of patients with surgical diseases

Since the widespread introduction of minimally invasive laparoscopic techniques in abdominal surgery there was a question — what are their physiological differences from operations with approach by laparotomy. The study of these differences, mechanisms and their correction allows you to bring the results of operations with open approach to the laparoscopic. However, the possibility of an effective systemic exposure, allowing adapting body reaction to surgical procedures remains unresolved. To date, the use of melatonin in surgical practice is based on its functions as a neurotransmitter that can potentiate some natural protective reaction of the body. The paper analyzes the effects of melatonin, you can use as a biological adaptogenic control which generally acts as a trigger to launch a diverse processes, including reparative ones in the body. The use of adaptive mechanisms initiated by melatonin in response to surgical trauma and tumor processes can be successfully applied to improve the results of surgical treatment of patients with surgical diseases operated as open and laparoscopic access.

**Keywords:** melatonin, surgical disease, preoperative period, immunological correction, interleukins.



© Н. Г. Петрова, К. Ю. Кротов, Д. Б. Вчерашний, 2015 г.  
УДК 616.6-006.6-002-036(470.23-2)

**Н. Г. Петрова, К. Ю. Кротов,  
Д. Б. Вчерашний**

## ДИНАМИКА И ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТ- НОСТИ ОТ РАКА ПРЕДСТА- ТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В САНКТ- ПЕТЕРБУРГЕ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Санкт-Петербургский государственный университет

### ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы является достаточно актуальной медико-социальной проблемой как в силу своей значимости в структуре заболеваемости и смертности мужского населения, так и вследствие весьма неблагоприятной динамики за последние 20 лет [2, 8]. В мире ежегодно выявляется 396 тысяч новых случаев рака предстательной железы. По величине прироста рак простаты занимает 2-е место после меланомы (причем он значительно выше, чем при раке легких и желудка). Ежегодный прирост заболеваемости составляет 63,9 %. В структуре смертности от злокачественных новообразований рак предстательной железы в ряде стран мира занимает 2–3-е место, а в США и Норвегии — 1-е; среди мужчин он занимает 2-е место после смертности от рака легких [4, 7]. Летальность на первом году жизни у лиц с данным заболеванием составляет около 30 %.

В России в структуре заболеваемости онкопатологией рак простаты занимает 4-е место. Причем у 60–80 % обратившихся при первичном обследовании выявляются метастазы или местно-распространенные формы опухоли [5, 9]. В России средний возраст больных с раком предстательной железы — 69 лет, умерших — 70 лет, а в США — соответственно 72 и 77 лет.

Неблагоприятны тенденции заболеваемости и смертности от данного заболевания и в Санкт-Петербурге [3, 10]. Поэтому анализ динамики и оценка (на основании этого анализа) прогноза эпидемиологических показателей имеют важное значение и с точки зрения организации адекватной медицинской помощи, и для оптимизации профилактических мероприятий. При этом, поскольку механизмы развития рака предстательной железы до настоящего времени не до

конца ясны [6, 11], эти мероприятия должны иметь общесистемный характер.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки эпидемиологической ситуации по данному заболеванию в Санкт-Петербурге нами были проанализированы данные городского популяционного ракового регистра [1]. Были изучены в динамике за 20 лет показатели первичной заболеваемости, распространенности, смертности — общие, повозрастные, стандартизированные (был использован рекомендованный ВОЗ общемировой возрастной стандарт населения), рассчитаны традиционные показатели динамического ряда (включая показатель роста и темп прироста). Для расчета возможного тренда показателей использовался метод аппроксимации. «Линия тренда» строилась с использованием логарифмических функций.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В структуре первичной заболеваемости мужского населения Санкт-Петербурга злокачественными новообразованиями рак предстательной железы занимает 2-е место (после рака трахеи, бронхов и легких), составляя 12,3 %. Как видно из рис. 1, в динамике (за период с 1994 по 2011 г.) удельный вес этой патологии увеличился в 2,6 раза. При некоторых несущественных колебаниях за отдельные годы общей является тенденция к росту показателя. Темпы прироста были максимальными в 1998 и 2000 г.

Уровень заболеваемости за период с 1990 по 2010 г. увеличился в 4,4 раза (рис. 2): с 10,4 (на 100 тыс. населения) до 45,4. Темп прироста показателя был

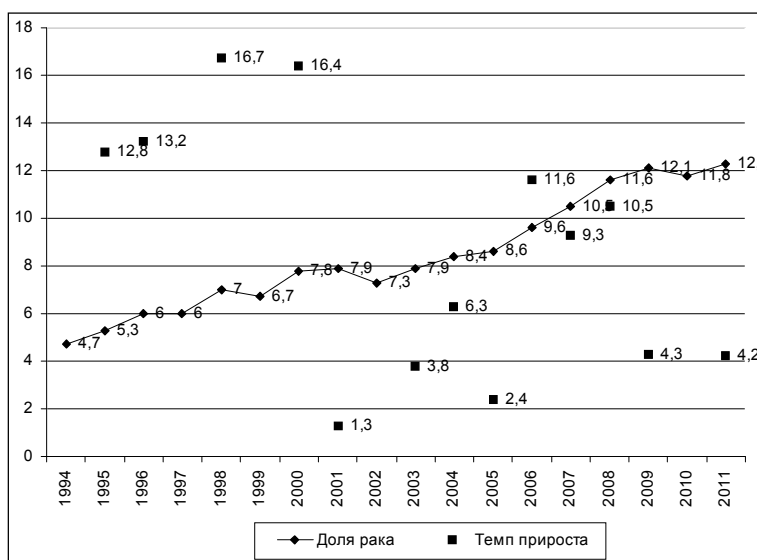


Рис. 1. Динамика доли рака предстательной железы в структуре заболеваемости мужчин злокачественными новообразованиями, %

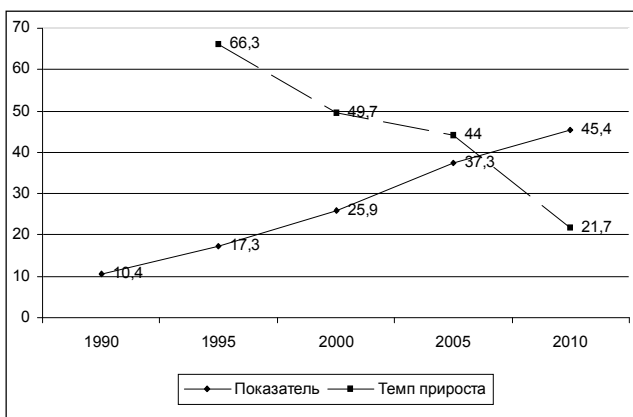


Рис. 2. Динамика «грубых» показателей заболеваемости мужского населения раком предстательной железы (на 100 тыс. населения)



Рис. 3. Динамика стандартизованных (мировой стандарт) показателей заболеваемости мужского населения Санкт-Петербурга раком предстательной железы (на 100 тыс. населения)

максимальным (66,3 %) за период с 1990 по 1995 г. с последующим снижением.

Абсолютный (не связанный с возрастной структурой населения) характер тенденции к росту показателей заболеваемости подтверждается динамикой стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости (рис. 3). За период с 1990 по 2009 г. они увеличились в 3,1 раза.

Анализ тенденций указанных показателей свидетельствует о том, что тенденция к увеличению доли РПЖ продолжится (рис. 4), однако темп этого увеличения в динамике будет снижаться (рис. 5). Аналогичны тенденции первичной заболеваемости: при сохраняющемся увеличении их частоты (рис. 6) темп этого увеличения в динамике будет снижаться (рис. 7).

Наряду с увеличением первичной заболеваемости, увеличивается и частота распространенности патологии (т. е. контингент больных). Так, показатель болезненности вырос с 1990 по 2010 г. почти в 5 раз (с 23,2 на 100 тыс. населения до 104,9). Данная тенденция продолжится в ближайшие годы (рис. 8),

причем темпы прироста показателя также будут увеличиваться в динамике (рис. 9).

В структуре смертности мужчин Санкт-Петербурга от злокачественных новообразований рак предстательной железы занимает 4-е место с удельным весом 7,0 %. За 15 лет (с 1990 г.) показатель увеличился вдвое (в 1990 г. он составлял 3,3 %; в 1995 г. — 5 %; в 2000 г. — 5,1 %; в 2005 г. — 6,3 %).

Общий показатель смертности увеличился за данный период более чем вдвое (с 9,5 до 19,7 на 100 тыс. населения), при этом темп прироста был максимальным (36,0 %) за период 1995 — 2000 гг. Стандартизованный показатель смертности с 1990 по 2010 г. увеличился с 8,9 до 11,8 (на 100 тыс. населения). Однако с 2005 г. имеет место недостоверное ( $p > 0,05$ ) снижение показателя. В перспективе уровень смертности от анализируемой патологии будет увеличиваться (рис. 10), хотя темпы этого явления будут замедляться (рис. 11). Стандартизованный показатель смертности также будет увеличиваться (рис. 12), хотя темпы этого явления будут снижаться (рис. 13).

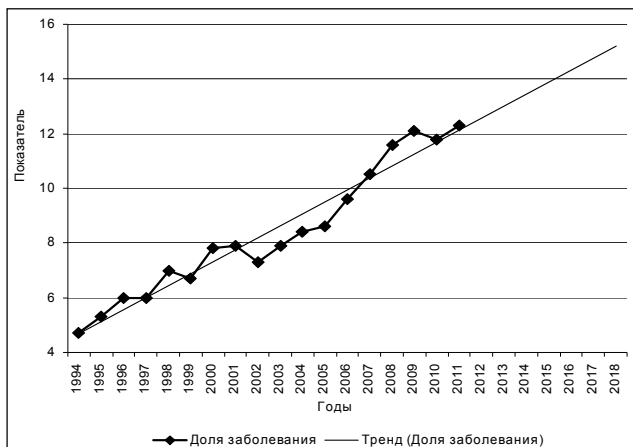


Рис. 4. Тренд доли рака предстательной железы в структуре онкологической заболеваемости мужчин, %

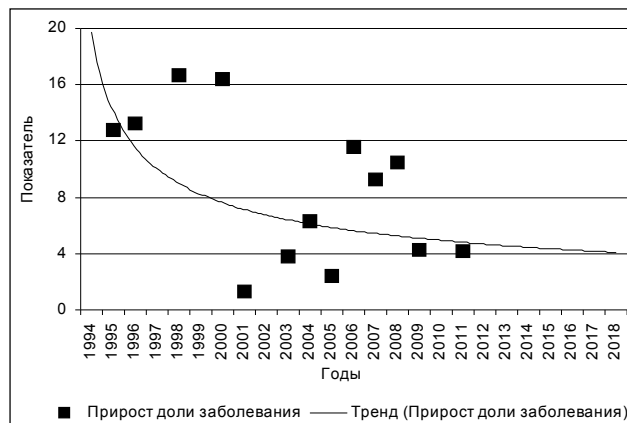


Рис. 5. Тренд темпа прироста доли рака предстательной железы в структуре онкологической заболеваемости мужчин, %

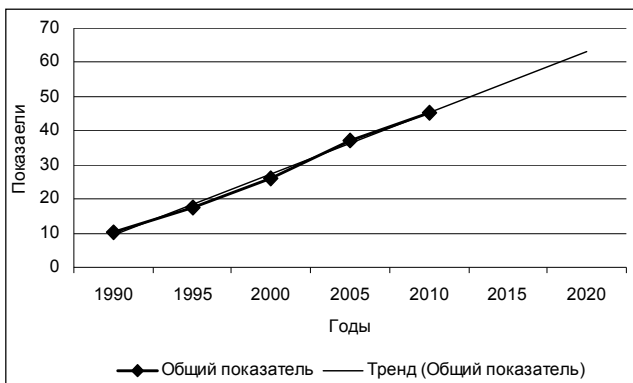


Рис. 6. Тренд первичной заболеваемости раком предстательной железы (на 100 тыс. мужского населения)

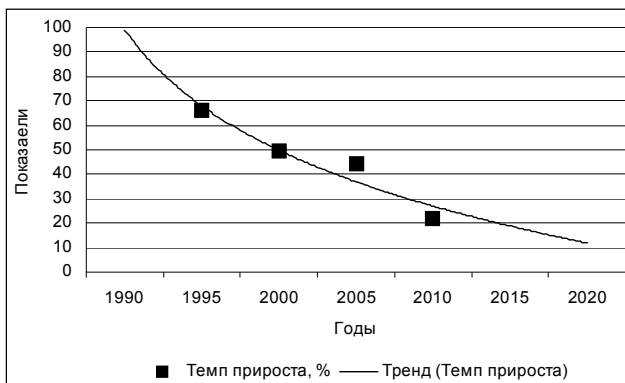


Рис. 7. Тренд динамики темпа прироста первичной заболеваемости раком предстательной железы, %

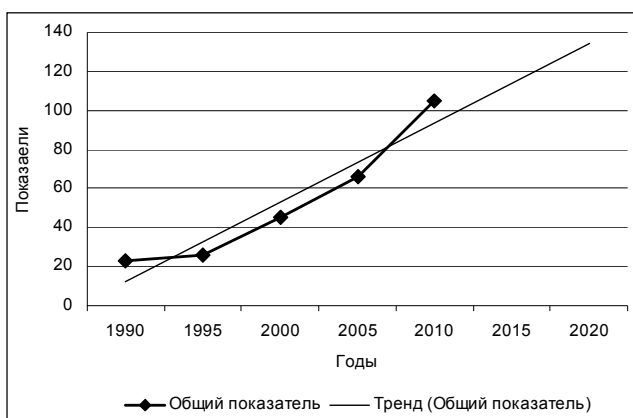


Рис. 8. Тренд показателя распространенности рака предстательной железы в Санкт-Петербурге (на 100 тыс. населения)

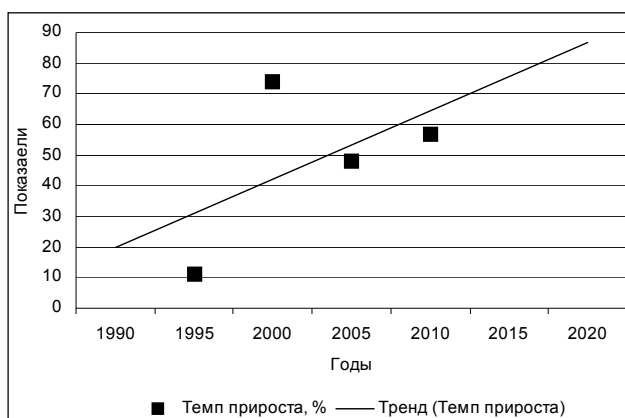


Рис. 9. Тренд темпа прироста показателя распространенности рака предстательной железы в Санкт-Петербурге, %

**ВЫВОДЫ**

Таким образом, рак предстательной железы продолжает оставаться серьезной медико-социальной проблемой. Начиная с 1990 г., первичная, общая заболеваемость и смертность от данной патологии

нарастают, причем данная тенденция в ближайшие годы сохранится. Увеличение стандартизированных показателей свидетельствует об абсолютном (т. е., не связанном с постарением населения) росте. При замедлении темпов увеличения первичной за-

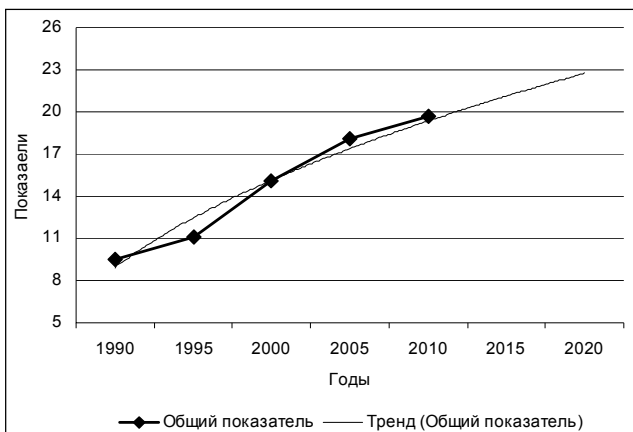


Рис. 10. Тренд смертности мужского населения Санкт-Петербурга от рака предстательной железы (на 100 тыс. населения)

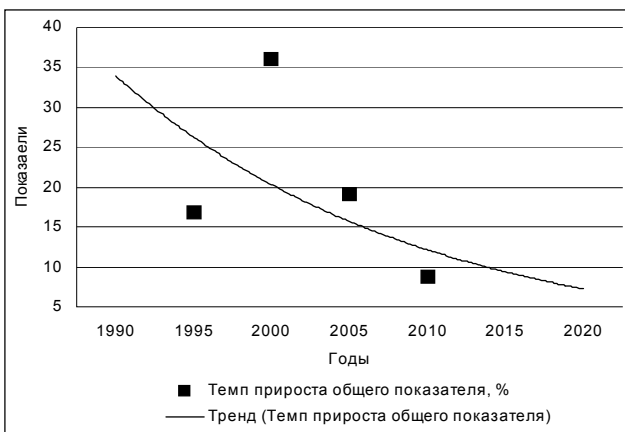


Рис. 11. Тренд темпа прироста показателя смертности мужского населения Санкт-Петербурга от рака предстательной железы, %



Рис. 12. Тренд стандартизованного показателя смертности мужского населения Санкт-Петербурга от рака предстательной железы (на 100 тыс. населения)

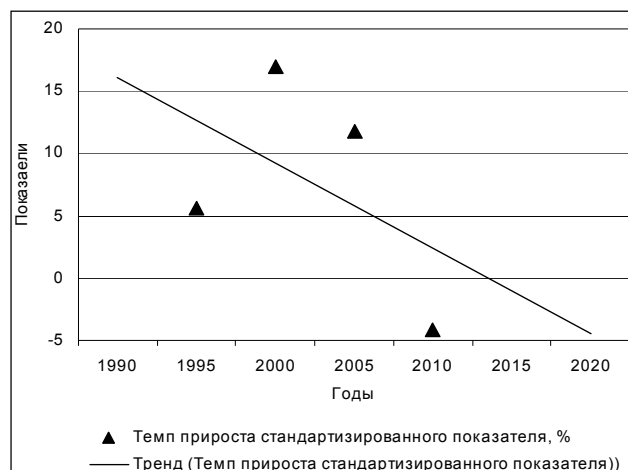


Рис. 13. Тренд темпа прироста стандартизованного показателя смертности мужского населения Санкт-Петербурга от рака предстательной железы, %

болеваемости и смертности темп прироста распространенности патологии будет увеличиваться. То есть будет происходить дальнейшее накопление контингента пациентов, что обусловит возрастающую потребность в оказании специализированной медицинской помощи. Соответственно, при перспективном планировании необходимо предусмотреть соответствующее увеличение числа структурных подразделений, участвующих в ее оказании, штатов специалистов финансового обеспечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мерabiшвили В. М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии) - рук-во для врачей. Ч. II. — СПб., 2011. — 247 с.
2. Онкология: учебник / под ред. В. И. Чиссова, С. Л. Дарьялова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 350 с.
3. Петрова Н. Г., Кротов К. Ю., Балохина С. А. Рак предстательной железы как актуальная медико-социальная проблема // Врач-аспирант. — 2014. — № 1(62). — С. 83–89.
4. Рак на пяти континентах: науч. публ. 3150. — Лион, 2008. — 230 с.
5. Чиссов В. И., Мерabiшвили В. М., Старинский В. В. и др. Злокачественные новообразования в России (1955–2005) // Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. — СПб., 2007. — С. 69–102.
6. Al-Shukri S. H., Valdman A., Boravets S. Impact of genetic factors on prostate cancer progression in patients treated by radical prostatectomy // International Fr. — Russian symposium of oncurology: abstracts. — SPb., 2005. — P. 2.
7. American cancer society (ACS). Cancer facts and figures. — 2003. — 650 p.
8. Jemal A., Siegel R., Ward E. Cancer Statistics, 2009 // Cancer J. Clin. — 2009. — Vol. 59. — № 4. — P. 25–249.

9. Merabishvili V. M. Cancer incidence in the world, Russia, St. Petersburg. — SPb., 2007. — 423 p.

10. Petrova N. G., Balokhina S. A., Merabishvili V. M. Epidemiology of the Cancer of the Prostate Gland // International Conference on European Science and Technology: materials of the 4 international research and practice conference. Vol. 2. — Munich, Germany, 2013. — P. 517–524.

11. Schalken J. New development in the pathobiology of prostate disease // Eur. Urol. — 2006. — Vol. 5 (suppl.). — P. 729–736.

## РЕЗЮМЕ

Н. Г. Петрова, К. Ю. Кротов, Д. Б. Вчерашний

### Динамика и прогноз заболеваемости и смертности от рака предстательной железы в Санкт-Петербурге

Дана характеристика первичной заболеваемости, распространенности и смертности от рака предстательной железы мужчин Санкт-Петербурга (обычные и стандартизованные по возрасту показатели); проанализирована их динамика за 20 лет; представлены результаты расчета тренда этих показателей до 2020 г.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, заболеваемость, смертность.

## SUMMARY

N. G. Petrova, K. Yu. Krotov, D. B. Vcherashniy

### Dynamics and forecast of morbidity and mortality from prostate cancer in St. Petersburg

The paper presents the characteristics of primary disease incidence, prevalence and mortality from prostate cancer among men's population of St. Petersburg (normal and age-standardized rates); analyzed their dynamics for 20 years; shows the calculated trend of these indicators up to 2020.

**Keywords:** prostate cancer, morbidity, mortality.

© Коллектив авторов, 2015 г.  
УДК 616.24-08.38-06-001

**Б. Б. Баховадинов, Г. С. Ашурова,  
М. А. Кучер, А. Ю. Третьякова,  
А. Б. Ходжиев, Р. М. Хакбердиев**

## **О СЛУЧАЯХ ТРАНСФУЗИОННО- АССОЦИИРОВАННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Республиканский научный Центр крови, г. Душанбе, Республика Таджикистан

### **ВВЕДЕНИЕ**

У больных в критических состояниях в рамках интенсивной терапии тяжелых травм, шоковых состояний, массивных кровотечений, анемии, а также при восполнении операционной кровопотери применяются компоненты крови. Гемотрансфузионные среды используются у каждого 3-го больного, госпитализированного в отделение интенсивной терапии [5]. Установлено, что трансфузия свежезамороженной плазмы (СЗП), эритроцитной массы (ЭМ), тромбоцитного концентрата (ТК), криопреципитата может инициировать развитие трансфузионно-ассоциированного повреждения легких (transfusion-related acute lung injury – TRALI) в течение первых 6 часов после начала трансфузии. TRALI проявляется как сочетание респираторного дистресс-синдрома, гипоксемии и двустороннего симметричного интерстициального отека легких [21]. По данным FDA (США), с 2005 по 2011 г. в США было зарегистрировано 155 случаев летальных исходов от TRALI, что составляет 46 % всех смертельных исходов, вызванных осложнениями гемотрансфузии. Летальность от TRALI колеблется в пределах от 5 до 10 % [6].

Несмотря на то, что отек легких, вызванный трансфузией крови или ее компонентов, был описан относительно давно, как самостоятельный синдром TRALI стали рассматривать лишь в последнее десятилетие [28]. TRALI является одной из серьезных проблем современной реаниматологии и трансфузиологии. Так, согласно данным Р. М. Корко [19], TRALI занимает 3-е место по смертельным исходам, связанным с осложнениями аллотрансфузии, после гемотрансфузионного шока и инфекционных осложнений. Среди посттрансфузионных летальных исходов, по данным FDA (Управление по пищевым и лекарственным продуктам США), на TRALI приходится от 10,5 до 14,1 % случаев, т. е. оно стоит на 1-м месте как причина летальных исходов от посттрансфузионных осложнений [5].

Нужно подчеркнуть, что, в отличие от ОРДС (острый респираторный дистресс-синдром), для которого характерно тяжелое и длительное течение с высоким уровнем летальности, достигающим 60 %, клиническое течение TRALI, как правило, транзиторное и менее тяжелое, хорошо поддающееся лечению, с уровнем летальности 5 – 13 % [3, 4].

Внимание исследователей к проблемам, связанным с TRALI, за последние два десятилетия прогрессивно растет, о чем свидетельствует рост публикаций в базе данных PubMed [8]. Впервые острое осложнение в ответ на гемотрансфузию описано в 1951 г. [12]. В последующие годы были описаны другие клинические случаи с подобной картиной [13]. В 80-е гг. прошлого века стала понятна определяющая роль антигенов HLA в развитии повреждений в легких пациентов в ответ на переливание донорской крови [28, 32]. Десятилетие спустя М. А. Popovsky и S. В. Moore продемонстрировали, что TRALI является наиболее вероятным осложнением, которое приводит к смерти, но, как правило, не диагностируется [21, 23, 24].

Установлено, что в 90 % случаев возникновения TRALI так или иначе связано с наличием в переливаемых компонентах крови донора специфических антител к антигенам HLA I и II классов. Взаимодействие этих антител с соответствующими антигенами лейкоцитов реципиента является основным патогенетическим фактором, приводящим к TRALI. Кроме того, в ряде случаев развитие TRALI было обусловлено взаимодействием антител донора с антигенами системы HNA (Human Neutrophil Antigen) – в частности, HNA-1a, HNA-1b, HNA-1c и HNA-2, экспрессированными на поверхности лейкоцитов реципиента. В некоторых случаях причиной развития TRALI является наличие в трансфузионных средах активированных липидов (лизофосфатилхолина). Согласно данным М. А. Popovsky [24], большее значение при TRALI имеет наличие в донорской крови антител к нейтрофилам, нежели к HLA, поскольку антитела к нейтрофилам встречались в 41 % случаев, а к HLA – в 28 %.

Эксперты FDA отмечают, что действительная распространенность TRALI в значительной степени занижена, поскольку наличие одышки, гипоксемии, гипотензии, лихорадки и двусторонней инфльтрации, как правило, связывают с основной патологией пациента, а не с проводимой терапией [27]. Действительно, как показало единственное проведенное на сегодняшний день проспективное исследование, TRALI развивается у 8 % пациентов, поступающих в палаты интенсивной терапии [30]. С другой стороны, трансфузии компонентов крови при интенсивной терапии получают свыше 30 % больных [31]. Отсюда следует, что реальный вклад TRALI в статистические показатели внутрибольничной смертности остается неизвестным.

Выделяют два механизма развития TRALI — иммунного и неиммунного генеза. В основе развития TRALI иммунного генеза лежит иммунологический конфликт «донор — реципиент»: выработка антител к HLA или наличие антилейкоцитарных антител в трансфузируемых препаратах крови. Антитела, которые содержатся в плазмасодержащих препаратах крови, активируют комплемент, который, в свою очередь, вызывает агрегацию нейтрофилов и их секвестрацию в системе микроциркуляции. Активированные комплементом нейтрофилы являются источником протеаз и кислородных радикалов, которые вызывают повреждение эндотелия сосудов, в том числе легочных капилляров, с последующим повышением сосудистой проницаемости, развитием капиллярной утечки и отека легких. Донорские антитела могут непосредственно взаимодействовать с легочным эндотелием и моноцитами с прямой активацией этих клеток. Редкими вариантами иммунологической агрессии являются взаимодействие антител реципиента с лейкоцитами доноров или антител и лейкоцитов разных доноров при массивных гемотрансфузиях. Лейкоцитарные антигены I и II классов — основные точки приложения трансфузируемых антител [1, 24].

TRALI является диагнозом исключения, часто остающимся нераспознанным из-за отсутствия специфических клинических и лабораторных критериев [5]. Согласно заключению Канадской консенсус-конференции (2004), TRALI — это новый эпизод острого повреждения легких (ALI), развившийся в течение 6 часов после завершения трансфузии, не связанный с другой этиологией ALI. При наличии одновременно и трансфузии, и другого фактора развития ALI эксперты рекомендовали использовать термин «возможное TRALI» [18]. По определению Национального института сердца, легких и крови США, под TRALI понимают «остро возникающую гипоксемию в первые 6 часов после гемотрансфузии, при обязательном развитии инфильтратов в легких и отсутствии левожелудочковой недостаточности или других причин развития отека легких» [29]. P. Toy et al. предложили диагностические критерии TRALI:

- 1) острое начало, отсутствие клинических признаков острого повреждения легких до момента проведения гемотрансфузии;
- 2) гипоксемия,  $PaO_2 < 300$  мм рт. ст.,  $SaO_2 < 90$  % при дыхании воздухом ( $FiO_2 0,21$ );
- 3) билатеральная легочная инфильтрация на фронтальной рентгенограмме грудной клетки;
- 4) отсутствие признаков гипертензии левого предсердия (инфузионной перегрузки), давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛК)  $< 18$  мм рт. ст.

Важным положением является регистрация TRALI как трансфузионного осложнения, с последующим обследованием доноров перелитых ком-

понентов крови на наличие у них в крови анти-HLA и анти-HNA. По данным различных авторов, частота TRALI составляет 0,02 — 0,09 % на дозу переливаемого компонента крови с летальностью 10,5 — 14,1 %. По другим данным, от 1:300 до 1:5000 и 1:5000 — 1:20 000 трансфузий компонентов донорской крови [24, 33]. Однако их реальное количество, вероятно, выше, поскольку данное осложнение не всегда диагностируется и расценивается в качестве циркуляторных нарушений вследствие «перегрузки» жидкостью.

Редкими вариантами иммунологической агрессии является взаимодействие антител реципиента с лейкоцитами доноров или антител и лейкоцитов разных доноров при массивных гемотрансфузиях. Лейкоцитарные антигены I и II классов являются основными точками приложения трансфузируемых антител [1]. В последние годы существенная важность антител еще раз доказана клинической эффективностью стратегий управления донорами, о чем упоминали в некоторых публикациях [19]. Факторами риска развития TRALI считаются сепсис, тяжелая патология и операции на печени, патология сердца и сосудов, онкологические и онкогематологические патологии, массивные трансфузии трансфузионных сред, ИВЛ, шоковые состояния перед переливанием компонентов крови [26]. В отличие от ОРДС, для которого характерно тяжелое и длительное течение с высоким уровнем летальности, достигающим 60 %, клиническое течение TRALI, как правило, транзиторное, менее тяжелое, хорошо поддающееся лечению, с уровнем летальности 5 — 13 %.

Риск развития TRALI при трансфузии значительно увеличивается, если отдельные компоненты крови получены от нескольких доноров, а также от доноров-женщин, имевших более одной беременности [28]. Известно, например, что вероятность обнаружения анти-HLA-антител в крови женщин-доноров, имевших 3 и более беременностей, достигает 23 — 25 % [30]. Результаты исследования образцов сывороток доноров женщин, не имевших в анамнезе беременности, показали наличие антител у 2 %, имевших 1 — 3 беременности — у 21,2 %, 4 и более беременностей — у 34 % [9]. У сенсibilизированных кардиохирургических пациентов выявлены анти-HLA-антитела в 84,2 % случаев. Наиболее часто встречались антитела к антигенам HLA I класса (A2, B8, B27, B35). Сочетание HLA-антител и анти-HPA-антител обнаружено у 22 % сенсibilизированных больных. У 3,5 % больных были обнаружены антитела к антигенам гранулоцитов [11]. Согласно данным M. A. Popovskiy, большее значение при TRALI имеет наличие в донорской крови антител к нейтрофилам (анти-HNA), чем анти-HLA, поскольку антитела к нейтрофилам встречались в 41 % случаев, а к HLA — в 28 % [20]. В связи с нали-

чием факторов риска развития TRALI у пациенток с гестозами, акушерскими кровотечениями, высоким индексом сенсибилизации, предшествующими беременностями, неоднократными трансфузиями компонентов крови, в том числе массивными, в первую очередь, больших объемов СЗП, развитие TRALI в акушерской практике, возможно, встречается чаще, чем у пациентов других профилей [2]. Описан случай развития TRALI у трех пациентов в критических состояниях. При обследовании доноров, компоненты крови которых были перелиты данным пациентам, у одного донора были выявлены специфические HLA I и II классов, у другого — неспецифические антилейкоцитарные антитела [17].

Предполагается, что при развитии TRALI немунного генеза основную роль в запуске повреждения легких играют два независимых фактора без вовлечения антител [3]:

1) изменение реактивности гранулоцитов и/или эндотелия у пациентов, которым проводились гемотрансфузии на фоне критических состояний — сепсиса, политравмы, кровопотери, обширных хирургических вмешательств, лейкозов, проведения химиотерапии и пр.;

2) переливание компонентов консервированной крови, содержащих липиды и/или цитокины, которые приводят к активации гранулоцитов. Так, при хранении заготовленной эритроцитарной массы происходит накопление продуктов распада клеточных мембран, содержащих биологически активные липиды (в частности, лизофосфатидилхолин), способствующие активации нейтрофилов с образованием провоспалительных медиаторов.

По данным А. Н. Афонина и др. [1], патоморфологически при аутопсии в легких пациентов, умерших от TRALI, обнаруживаются изменения, сходные с таковыми при ранних стадиях ОРДС, в виде диффузной лейкоцитарной инфильтрации, интерстициального и альвеолярного отека легких, расширения капилляров.

Особенностью интенсивной терапии у пациентов с установленным диагнозом TRALI является недопустимость применения фуросемида, вызывающего развитие тяжелой гипотензии. Целесообразно проведение инфузионной терапии на фоне мониторинга показателей центральной гемодинамики и осуществление респираторной поддержки.

**Цель исследования** — изучить распространенность трансфузионно-ассоциированного повреждения легких (TRALI) у пациентов с хирургическими, акушерско-гинекологическими, онкологическими патологиями, политравмами, получивших трансфузии компонентов крови по поводу кровотечений, преимущественно связанных с нарушениями системы гемостаза.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективно анализированы результаты инфузионно-трансфузионной терапии у 2100 пациентов, в том числе 1500 рожениц, родильниц в родовспомогательных учреждениях Республики Таджикистан с массивными акушерскими кровотечениями, связанными с нарушениями в системе гемостаза; 300 больных хирургического профиля с желудочно-кишечными и пищеводными кровотечениями; 200 пациенток гинекологического, онкологического профилей; 200 с политравмами за период 1989 — 2013 гг. Значительной части пациентов была оказана лечебно-консультативная помощь специализированными реанимационно-трансфузиологическими бригадами Центров крови в диагностике и коррекции нарушений системы гемостаза, посттрансфузионных осложнений, а также в осуществлении инфузионно-трансфузионной терапии. В диагностике TRALI руководствовались рекомендациями «Canadian consensus panel of TRALI»: анализировали клинические признаки острой дыхательной недостаточности, данные рентгенографии органов грудной клетки. Оценивали также показатели центральной гемодинамики, снижение  $SpO_2$  менее 90 % при  $FiO_2$  0,21 в первые 6 часов после трансфузии гемокомпонентов, реакцию реципиентов на проведенную терапию. Поиск анти-HLA, анти-HNA в сыворотках крови 6 реципиентов и 12 доноров плазмы осуществлен на базе зарубежного научно-исследовательского центра.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всем реципиентам в общей сложности было перелито 26 194 доз гемотрансфузионных сред, в том числе 1100 доз сухой антигемофильной плазмы, 2260 доз сухого и замороженного криопреципитата, 14 919 доз СЗП, 510 доз свежечитратной крови, 4200 доз эритроцитарной массы, 1450 доз эритроцитарной взвеси, 750 доз отмытой эритроцитарной взвеси, 160 доз концентрата тромбоцитов, 595 доз 10–20 %-го растворов альбумина, 250 доз протеина. В среднем одному реципиенту было перелито 11,90 дозы компонентов и препаратов крови. Анализ позволил выделить 17 реципиентов (13 женщин и 4 мужчин) с подозрением на наличие TRALI. У 12 реципиентов из 17 были явные клинические и рентгенологические признаки TRALI. У остальных 5, ввиду недостаточности объема диагностических исследований, установлено наличие «возможно TRALI». Частота TRALI и «возможно TRALI» составила 1 на трансфузию 1540,8 дозы гемотрансфузионных сред, что соответствует 0,064 % на дозу гемотрансфузионной среды (0,0458 и 0,019 % соответственно), что сопоставимо с данными других авторов. В 3 случаях TRALI развилась после тран-

сфузии двух компонентов крови: 500 – 900 мл СЗП и 6 – 12 доз криопреципитата.

В одном случае больному, 65 лет, с запущенной стадией рака желудка, было перелито 600 мл СЗП от донора-женщины, в анамнезе которой было 6 беременностей, 4 родов. Первые клинические признаки осложнения появились через 2 ч 35 мин после завершения трансфузии в виде одышки, выделения пенистой розового цвета мокроты, повышения температуры тела до 37,8 °С, снижения SaO<sub>2</sub> до 74 % при дыхании воздухом (FiO<sub>2</sub> 0,21), умеренного повышения артериального давления. Врачами состояние было ошибочно расценено как отек легкого в результате волемиической перегрузки, после введения фуросемида артериальное давление снизилось до 90/50 мм рт. ст.

В другом случае клинические проявления осложнения в виде одышки, цианоза (SaO<sub>2</sub> 82 %), умеренного снижения артериального давления появились у реципиента-мужчины, 29 лет, с диагнозом «Цирроз печени в стадии декомпенсации» через 1,5 ч после трансфузии 3 доз СЗП, 8 доз криопреципитата, 1 дозы отмытой эритроцитной взвеси. Две дозы перелитой СЗП были от доноров-женщин с беременностями в анамнезе. На рентгенографии грудной клетки симметричные отеки легкого. Признаков гиперволемии и сердечной недостаточности у реципиента не было, ЦВД было в пределах 4 см вод. ст.

Третье осложнение было у родильницы на трансфузию 900 мл СЗП от 4 доноров, в том числе от двух доноров-женщин. Клинические признаки TRALI появились во время завершения трансфузии четвертой дозы СЗП. У пациентки осложнение проявилось в виде одышки (ЧД 32 в минуту), цианоза, повышения температуры тела до 38,1 °С. На рентгенограмме грудной клетки, которая была сделана после стабилизации состояния, картина симметричного отека легкого, которого не было до трансфузий.

В остальных случаях осложнения развились после одновременной трансфузии нескольких гемотрансфузионных сред (СЗП, ЭМ, сухой АГП, консервированной свежечитратной крови, криопреципитата), поэтому установить, какой конкретный компонент крови вызвал осложнение, не представлялось возможным, не были выполнены необходимые лабораторные исследования крови доноров и реципиентов. Из 15 случаев TRALI и «возможно TRALI» 3 случая способствовали ухудшению общего состояния пациентов, протекали в очень тяжелой форме из-за ошибок в диагностике и, соответственно, неадекватно проведенной терапии, приведшей к развитию ОРДС, полиорганной недостаточности. Вместо респираторной поддержки, кислородной, гормональной терапии и коррекции инфузионной терапии проводили терапию, показанную при циркуляторных перегрузках, в том чис-

ле стимуляцию диуреза осмо- и салуретиками. Эти 3 случая закончились летальными исходами в сроки от 5 до 16 суток после развития осложнений. В остальных случаях больным потребовалось проведение продленной вентиляционной поддержки, интенсивной корригирующей инфузионно-трансфузионной и кислородной терапии.

Все пациентки-женщины, у которых развились осложнения, имели в анамнезе от 3 до 7 беременностей и родов на фоне различных форм анемии, гестоза. Также имели место неоднократные переливания компонентов крови при предыдущих беременностях, родах и хирургических вмешательствах, а также по поводу железодефицитной анемии, тромбоцитопении, кровотечения, т. е. имелись факторы риска развития TRALI. В одном случае у реципиента-мужчины с онкологической патологией через 5 ч после трансфузии 2 доз эритроцитной массы со сроками хранения 11 и 14 дней (1 доза от донора мужчины, другая – от женщины) и 200 мл 10 %-го раствора альбумина появились клинические признаки TRALI. Проявлений признаков сердечной недостаточности или перегрузки не было выявлено.

В большинстве случаев TRALI и «возможно TRALI» ошибочно были расценены как отек легкого, связанный с циркуляторной перегрузкой, тромбоэмболией легочной артерии, анафилактическим шоком, ОРДС. В 3 случаях «возможно TRALI» у пациентов были расценены как острая левожелудочковая недостаточность на фоне инфаркта миокарда, анафилактического шока с отеком легкого. Соответственно, с лечебной целью были применены мочегонные средств, приведшие к ухудшению состояния реципиентов – резкой гипотензии, что является дополнительным доказательством наличия TRALI у этих пациентов. У 1 пациентки с TRALI и 1 «возможно TRALI» СЗП, криопреципитат были применены необоснованно, без показаний, без наличия клинических и лабораторных признаков гипокоагуляции. Также имело место отсутствие оценки эффективности применения СЗП (динамическое исследование показателей времени свертывания крови, протромбинового времени, МНО, АЧТВ) в родовспомогательных учреждениях. Особенностью интенсивной терапии у пациентов с установленным диагнозом TRALI является недопустимость применения диуретических средств, вызывающих развитие гипотензии и ухудшение состояния больных. В данных случаях было целесообразным проведение инфузионной корригирующей, глюкокортикостероидной, кислородной терапии на фоне мониторинга показателей центральной гемодинамики и осуществления респираторной поддержки.

Результаты исследования сывороток пациентов и доноров на наличие анти-HLA показали наличие



антител к антигенам I класса у 2 пациентов и 3 доноров, к антигенам II класса — у 1 пациента и 3 доноров. Анти-HLA-антитела к антигенам обоих классов были обнаружены у 5 доноров и 2 пациентов. У 2 пациентов (мужчин) и 4 доноров (3 мужчин, 1 женщина) антитела не обнаружены.

## ВЫВОДЫ

Частота TRALI и «возможно TRALI» в нашем исследовании соответствует литературным данным. Наличие среди доноров крови и плазмы Центров крови значительного контингента женщин с неоднократными беременностями и родами в анамнезе является фактором высокого риска развития TRALI. Установлено частое применение СЗП без клинико-лабораторного обоснования, наличия дефицита плазменных прокоагулянтов, требующего восполнения СЗП. На отсутствие настороженности медицинского персонала ЛПУ насчет возможного развития TRALI указывают диагностические ошибки. Предпринятые лечебные мероприятия часто были неадекватными из-за диагностических ошибок, приведших к ухудшению состояния пациентов.

В целях профилактики TRALI необходимо наладить исследование образцов крови доноров-женщин на наличие анти-HLA-, анти-HNA-антител, при выявлении антител — исключить их из рядов доноров. При отсутствии условий для таких исследований нужно отказаться от донорских услуг женщин с родами и беременностями в анамнезе. Клиническим трансфузиологам следует отказаться от практики применения СЗП, ТК, ЭМ, криопреципитата, полученных от доноров женщин. Необходимо внедрение ограничительной тактики применения гемотрансфузионных сред, особенно СЗП, альтернативных технологий аллогенным гемотрансфузиям (аутодонорство крови и ее компонентов, сбор, обработка, реинфузия операционной кровопотери, применение эритропоэтинов, гемокорректоров с функцией переноса кислорода (перфторан, гемопор), очищенных факторов свертывающей системы), особенно у пациенток акушерского профиля. Лейкофильтрация, отмывание эритроцитов являются профилактикой сенсibilизации пациентов к антигенам системы HLA, HNA, соответственно, мерой профилактики TRALI, связанного с факторами реципиентов. Аллогенные концентраты тромбоцитов должны заготавливаться не на плазме доноров-женщин, а на специальном ресуспендирующем растворе — SSP+. Рекомендуется использовать ТК доноров-мужчин, а допуск женщин к процедуре автоматического цитафереза возможен при условии регулярного обследования крови на наличие анти-HNA- и анти-HLA-антител. СЗП должна применяться только с целью коррекции тяжелой гипокоагуляции, связанной с тяжелым де-

фицитом плазменных прокоагулянтов при кровотечениях.

В целях профилактики TRALI неиммунного генеза необходимо использование эритроцитсодержащих компонентов крови с небольшими сроками хранения, переливание отмытой и размороженной отмытой эритроцитной взвеси. Нужно повысить осведомленность врачей в отношении TRALI путем их обучения высококвалифицированными педагогами с наличием клинического и лабораторного опыта.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Афонин А. Н., Мороз В. В., Карпун Н. А. Острое повреждение легких, ассоциированное с трансфузионной терапией // *Общая реаниматол.* — 2009. — № 2. — С. 70–75.
2. Баховадинов Б. Б., Назаров З. В., Хакбергдыев Р. М. Трансфузионно-ассоциированное повреждение легких в акушерской практике // *Нововведения в лечении и профилактике заболеваний системы крови и проблемы трансфузиологии: Материалы науч.-практ. конф.* — Ташкент, 2013. — С. 151–153.
3. Власенко А. В., Яковлев В. Н., Мороз В. В. и др. Острое посттрансфузионное повреждение легких (современное состояние проблемы) // *Новости анестезиол. и реаниматол.* — 2009. — № 4. — С. 15–25.
4. Власенко А. В. Острое паренхиматозное поражение легких у больных с черепно-мозговой травмой после гемотрансфузий и аспирационного синдрома // *Фундаментальные проблемы реаниматологии. Т. IV* / под ред. В. В. Мороз. — М.: НИИОР, 2005. — С. 4–30.
5. Гельфанд Б. Р., Проценко Д. Н., Игнатенко О. В., Ярошецкий А. И. Острое повреждение легких вследствие трансфузии препаратов крови // *Острый респираторный дистресс-синдром* / под ред. Б. Р. Гельфанда, В. Л. Кассиль. — М.: Литера, 2007. — С. 40–47.
6. Жибурт Е. Б. Менеджмент крови пациента при критическом кровотечении и массивной трансфузии // *Вестник Нац. медико-хирург. Центра им. Н. И. Пирогова* — 2013. — Т. 8. — № 4. — С. 71–77.
7. Жибурт Е. Б. Связанное с трансфузией острое повреждение легких (ТРАЛИ): учеб. пособие. — М., 2004. — С. 64.
8. Жибурт Е. Б. Связанное с переливанием острое повреждение легких (ТРАЛИ): трансфузиолог. слов. — М., 2010. — С. 165–168.
9. Кузнецов О. Е., Матвеев А. В., Дашкова Н. Г., Рагимов А. А. Исследование анти HLA-антител среди различных групп доноров с помощью мультиплексного анализа // *Трансфузиология.* — 2012. — Т. 13. — № 3. — С. 73.
10. Пашкова И. А. Обеспечение качества гемотрансфузионной терапии в многопрофильном стационаре при оказании больным высокотехнологической хирургической помощи: дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2014.
11. Рыжкова Т. В., Касьянов А. Д., Четчин А. В. Совершенствование иммунологической безопасности гемоконпонентной терапии у кардиохирургических больных // *Трансфузиология.* — 2012. — Т. 13. — № 3. — С. 79.
12. Barnard R. D. Indiscriminate transfusion: a critique of case reports illustrating hypersensitivity reactions // *N.-Y. State J. Med.* — 1951. — № 51. — P. 2399–2340.
13. Brittingham T. E. Immunologic studies on leukocytes // *Vox. Sang.* — 1957. — Vol. 4. — P. 242–248.
14. Chapman C. E., Staainsby D., Jones H. et al. Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of

male donor plasma // *Transfusion*. — 2009. — Vol. 49. — № 3. — P. 440–452.

15. *Connery C. P., Toumpoulis I. K., Anagostopoulos C. E.* Does leukofiltration reduce pulmonary infections in CABG patients? A prospective, randomized study with early results and mid-term survival // *Acta Cardiol*. — 2005. — Vol. 60. — № 3. — P. 285–293.

16. *Dracos S. G., Srringham J. C., Long J. W. et al.* Presence and risks of allosensitization in HeartMate left ventricular assist device recipients: the impact of leukofiltered cellular blood product transfusion // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2007. — Vol. 133. — № 6. — P. 1612–1619.

17. *Fontaine M. J., Malone J., Mullins F. M., Grument F. C.* Diagnosis of transfusion-related acute lung injury: TRALI or not TRALI? // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 2006. — Vol. 36 (1).

18. *Kleinman S., Caulfield T., Chan P. et al.* Toward an understanding of transfusion related acute lung injury: statement of a consensus panel // *Transfusion*. — 2004. — № 44. — P. 1774–1789.

19. *Kopko P. M.* Review: TRALI: pathophysiology laboratory investigation and donor management // *Immunopathol.* — 2004. — Vol. 20 (2). — P. 103–111.

20. *Kopko P. M., Marshall C. S., MacKenzie M. R.* Transfusion-related acute lung injury: report of clinical look-back investigation // *JAMA*. — 2000. — Vol. 287. — P. 1968–1971.

21. *Moore S. B.* Transfusion-related acute lung injury (TRALI): clinical presentation, treatment and prognosis // *Crit. Care Med.* — 2006. — № 5. — P. 114–117.

22. *Philipps E., Fleischner F. G.* Pulmonary edema in the course of a blood transfusion without overloading the circulation // *Dis. Chest.* — 1966. — № 6. — P. 619–623.

23. *Popovsky M. A., Chaplin H. C., Moore S. B.* Transfusion-related lung injury: a neglected serious complication of hemotherapy // *Transfusion*. — 1992. — № 32. — P. 589–592.

24. *Popovsky M. A., Abel M. D., Moore S. B.* Transfusion-related acute lung injury associated with passive transfer of antileukocyte antibodies // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1983. — Vol. 128. — P. 185–189.

25. *Pruss A., Kalus U., Radtke H. et al.* Universe leukodepletion of blood components results in a significant reduction of febrile nonhemolytic but not allergic transfusion reactions // *Transfus. Apher. Sci.* — 2004. — Vol. 30. — № 1. — P. 41–46.

26. *Sach U. J.* Recent insights into the mechanism of TRALI // *ISBT Science Series // Vox Sanguinis*. — 2013. — Vol. 8. — № 1.

27. *Shande A., Popovsky M. A.* Understanding the consequences of transfusion-related acute lung injury // *Chest*. — 2005. — № 128. — P. 598–604.

28. *Thompson J. S., Severson C. D., Parmely M. J.* Pulmonary «hypersensitivity» reactions induced by transfusion of non-HL-A leukoagglutinins // *N. Engl. J. Med.* — 1971. — № 284. — P. 1120–1125.

29. *Toy P., Popovsky M., Abracham E.* Transfusion-related acute lung injury: Definition and review // *Critical Care Medicine*. — 2005. — Vol. 33. — P. 721–726.

30. *Triulzi D. J.* Transfusion-Related Acute Lung Injury: Current Concepts for the Clinician // *Anesthesia and Analgesia*. — 2009. — № 108. — P. 770–776.

31. *Vincent J. L., Baron J. F., Reinhart K. et al.* ABC (Anemia and Blood Transfusion in Critical Care) Investigators. Anemia and blood transfusion in critically ill patients // *JAMA*. — 2002. — № 288. — P. 1525–1526.

32. *Wolf C. F., Canale V. C.* Fatal pulmonary hypersensitivity reaction to HL-A incompatible blood transfusion: report of a case and review of the literature // *Transfusion*. — 1976. — № 16. — P. 135.

33. *Zoon K. C.* Transfusion-related acute lung injury (letter) // *Center for Biologics Evaluation and Research, FDA 2001*. <http://www.fda.gov/cber/itr/trali101901.htm>.

## РЕЗЮМЕ

*Б. Б. Баховадинов, Г. С. Ашурова, М. А. Кучер, А. Ю. Третьякова, А. Б. Ходжиев, Р. М. Хакбердиев*

### О случаях трансфузионно-ассоциированного повреждения легких в клинической практике

Подготовка публикации вызвана желанием авторов представить современный взгляд на один из важнейших разделов медицины критических состояний — трансфузионную терапию и связанные с ней осложнения, в частности, трансфузионно-ассоциированное повреждение легких (transfusion-related acute lung injury — TRALI). Освещаются причины, патогенез, диагностика и лечение TRALI у пациентов в критических состояниях. Уделено внимание диагностике TRALI, ассоциированному с трансфузией компонентов крови, современным критериям установления диагноза. Рассмотрены особенности клинической картины и терапии данной патологии, предложен протокол профилактики TRALI. В целях выяснения частоты встречаемости TRALI в лечебной практике проведен анализ результатов трансфузионной терапии у 2100 пациентов. В результате анализа установлено развитие данного осложнения у 12 пациентов, у пациентов «возможно TRALI», что соответствует литературным данным. У 5 пациентов и 11 доноров при лабораторном исследовании были обнаружены антилейкоцитарные антитела. Подчеркнута важная роль профилактики, основанной на иммунном механизме патогенеза TRALI.

**Ключевые слова:** трансфузионно-ассоциированное повреждение легких, распространенность, профилактика.

## SUMMARY

*B. B. Bakhovadinov, G. S. Ashurova, M. A. Kucher, A. Y. Tretyakova, A. B. Khodzhiyev, R. M. Khakberdiyev*

### Some cases of transfusion-related acute lung injury in clinical practice

Preparation of this publication was motivated by a desire to present contemporary authors look at one of the most important branches of critical care medicine — transfusion therapy and related complications, such as transfusion-related lung injury (TRALI). The article describes the causes, pathogenesis, diagnosis and therapy of TRALI patients in critical condition. In this article attention is paid to the diagnosis of TRALI, associated with transfusion of blood components, modern diagnosis criteria. The authors describe the clinical symptoms, treatment schema and propose prevention protocol of TRALI. In order to determine the incidence of TRALI in medical practice transfusion therapy data in 1900 patients was analyzed. The development of this complication was found in 12 patients, 5 patients had «possible TRALI», which is comparable with the literature data. In 5 patients and 11 donors at a laboratory study anti-leukocyte antibodies were found. The important role of prevention, based on the immune mechanisms of the pathogenesis of TRALI is marked.

**Keywords:** transfusion-related acute lung injury, transfusion therapy.

© Н. С. Бондаренко, А. В. Каган, Т. К. Немилова, 2015 г.  
УДК 616.34-007.44-053-08

**Н. С. Бондаренко, А. В. Каган,  
Т. К. Немилова**

## **ИНВАГИНАЦИЯ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ: ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ**

Кафедра детской хирургии с курсом анестезиологии и реанимации  
Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского уни-  
верситета имени академика И. П. Павлова

### **ВВЕДЕНИЕ**

Инвагинация кишечника — наиболее частый вид приобретенной кишечной непроходимости у детей раннего возраста [1, 2, 5]. В большинстве случаев основной метод лечения кишечной инвагинации у детей — консервативный. Основными показаниями к оперативной дезинвагинации являются наличие клинической картины осложнений инвагинации, выявление анатомической причины, тонко-тонкокишечная инвагинация, тяжелое состояние ребенка.

Несмотря на достаточно большое количество публикаций, некоторые проблемы инвагинации все еще не утратили своей актуальности. До сих пор не существует единой точки зрения на тактику лечения данной патологии. В течение долгого времени показаниями к оперативному лечению считались возраст пациента старше 1 года, сроки от начала заболевания более 24 часов и рецидив инвагинации [1, 2]. Многие детские хирурги считали, что рецидив инвагинации и инвагинация у детей старше 1 года чаще возникают при наличии анатомической причины. А при значительной длительности заболевания велика вероятность нарушения кровообращения инвагината, вплоть до его некроза. В последнее время изменился подход к выбору метода лечения при инвагинации. Это связано, прежде всего, с тем, что анатомические причины инвагинации встречались крайне редко, в том числе у детей в возрасте старше 1 года и при рецидиве инвагинации. Кроме того, степень нарушений кровообращения в инвагинате не всегда соответствовала срокам, прошедшим от начала заболевания, что подтверждено большим количеством наблюдений, когда при больших сроках (более 24 ч) не было нарушений кровообращения. Тем не менее остаются не до конца решенными вопросы: в какой степени выбор тактики лечения может определяться длительностью заболевания, возрастом ребенка, а также — всегда ли рецидив инвагинации связан с анатомической причиной. С целью поиска ответов на поставленные выше вопросы прове-

ден анализ результатов лечения пациентов с инвагинацией кишечника за 15 лет. Основываясь на большом клиническом материале, мы попытались впервые обосновать рациональный выбор сроков и методов лечения пациентов с инвагинацией.

**Цель** работы — обоснование выбора метода лечения инвагинации, в частности, выделение абсолютных показаний к оперативному лечению на основе ретроспективного и проспективного анализа особенностей клинических симптомов, методов диагностики и лечения инвагинации кишечника у детей.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В ДГБ № 1 Санкт-Петербурга с 2000 по 2015 г. находились на лечении 216 детей с инвагинацией кишечника в возрасте от 2 месяцев до 15 лет, мальчиков — 146 (67 %), девочек — 70 (33 %). До 1 года было 134 (62 %) пациента, старше года — 82 (38 %). В возрасте от 1 года до 2 лет — 60 пациентов (28 %), старше 2 лет — 22 (10 %). Наиболее часто инвагинация встречалась в возрасте от 5 до 11 месяцев — 123 человека (57 %). В сроки до 12 часов от начала заболевания поступили 108 детей (50 %), от 12 до 24 часов — 55 (25,5 %), от 25 до 48 часов — 45 (20,5 %) и в сроки более 48 часов — 8 человек (4 %).

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Основными симптомами инвагинации являлись приступообразное беспокойство — у 197 пациентов (91 %), рвота — у 164 (75 %), примесь крови в стуле — у 53 (24 %), наличие опухолевидного образования в брюшной полости при пальпации — у 103 (47 %).

У 113 человек провести тщательную пальпацию живота и определить инвагинат оказалось невозможным из-за беспокойства ребенка, поэтому дети были осмотрены под масочным наркозом.

В ряде случаев произведена обзорная рентгенография брюшной полости, показаниями к которой были клиническая картина кишечной непроходимости, подозрение на наличие осложнений (перфорация), возраст менее 3 месяцев, поскольку у детей раннего грудного возраста клиническая картина, сходная с инвагинацией, может быть вызвана рядом других причин, в том числе пороками развития.

УЗИ брюшной полости выполнялось всем детям. Эффективность данного метода диагностики отмечена в 97 % случаев. По данным УЗИ у 46 детей выявлен мезаденит.

Только у 8 детей были выявлены анатомические причины: дивертикул Меккеля — 2, удвоение тонкой кишки — 1, опухоли тонкой кишки — 5. У остальных детей отчетливой причины инвагинации не выявлено, что позволяет расценивать ее как идиопатическую, которая, по всей видимости, связана

с дискоординацией перистальтики кишечника. Причиной дискоординации кишечника у 52 пациентов (24 %), вероятно, была реакция на введение прикорма. Кроме того, у 46 детей (21 %) по данным УЗИ выявлен мезаденит. Однако с уверенностью говорить, что мезаденит является причиной инвагинации, а не ее следствием, не представляется возможным.

Консервативное лечение (пневмодезинвагинация) проведено у 168 детей, среди них 104 пациента были в возрасте до 1 года.

48 пациентов были прооперированы. Интраоперационно выявлены следующие формы инвагинации: подвздошно-ободочная — у 21 ребенка, подвздошно-слепоободочная — у 12, тонко-тонкокишечная — у 11 и толсто-толстокишечная — у 2. Лапаротомия и дезинвагинация выполнены 12 пациентам, резекция кишки с наложением анастомоза «конец в конец» — у 10 и «конец в бок» — у 1 пациента; лапароскопическая дезинвагинация произведена 20 больным. У 7 пациентов во время ревизии брюшной полости сам инвагинат не был обнаружен, но имелись признаки его существования (изменение цвета кишки, кровоизлияния, что позволяет предположить, что инвагинат самостоятельно расправился).

Рецидив кишечной инвагинации наблюдался в 7 случаях. В 6 случаях — после пневмодезинвагинации. 2 пациентам была проведена повторная успешная консервативная пневмодезинвагинация. 4 детей были прооперированы без попытки консервативного лечения. Однако во время операции выявлены признаки расправившегося инвагината.

Рецидив после оперативной дезинвагинации отмечался у 1 пациента через год после вмешательства. При повторном поступлении клиническая картина расценена как проявление поздней спаечной кишечной непроходимости, что и явилось показанием к оперативному лечению. Во время операции обнаружена тонко-тонкокишечная инвагинация, которую, однако, удалось расправить. Таким образом, ни у одного ребенка рецидив инвагинации не был вызван анатомической причиной.

В связи с сомнениями в целесообразности учета давности заболевания при инвагинации и возраста ребенка как критериев при выборе лечебной тактики, мы провели сравнение двух групп пациентов: 156 детей (ранние сроки нашего исследования), лечение которых проводилось с учетом давности заболевания и возраста ребенка. Вторую группу составили 60 детей, у которых абсолютными показаниями к оперативному лечению являлись симптомы перитонита, неэффективность консервативного лечения и тяжелое состояние ребенка.

В первой группе, среди 156 детей, консервативная дезинвагинация проведена у 114 (73 %). Прооперированы были 42 ребенка (27 %). У большин-

ства детей операция заключалась в оперативной дезинвагинации — 30 случаев (71 %), в 6 случаях (14,5 %) во время операции выявлены признаки расправившегося инвагината, резекция кишки потребовалась лишь у 6 детей (14,5 %).

Во второй группе, среди 60 детей, консервативное лечение проведено успешно у 54 (90 %), оперативное лечение — у 6 (10 %). Резекция кишки выполнена у 4 пациентов (7 %).

Изменение тактики способствовало существенному уменьшению (более чем в 2 раза) числа оперативных вмешательств, которые в настоящее время мы производим лишь при наличии абсолютных показаний.

## ВЫВОДЫ

1. В большинстве случаев инвагинация кишечника у детей является идиопатической и возникает в возрасте до 1 года.

2. Анатомические причины инвагинации встречаются крайне редко и в основном у детей старшего возраста.

3. Длительность заболевания должна учитываться, но не может являться основным критерием для выбора тактики лечения.

4. Оперативное лечение целесообразно проводить по строгим абсолютным показаниям, которыми являются наличие клинической картины осложнений инвагинации (перитонит), неэффективность попытки консервативной дезинвагинации, тяжелое состояние ребенка.

5. При повторном эпизоде инвагинации, в случае отсутствия симптомов перитонита и тяжелого состояния ребенка, можно предпринимать попытку консервативной дезинвагинации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баиров Г. А. Острая инвагинация кишок // Неотложная хирургия детей. — Л.: Медицина, 1973. — С. 196 — 221.
2. Исаков Ю. Ф., Степанов Э. А., Красовская Т. В. Абдоминальная хирургия у детей. — М.: Медицина, 1988. — С. 148 — 154.
3. Морозов Д. А. Инвагинация кишечника у детей: федеральные клин. реком. — 2014.
4. Беляев М. К. Расширение показаний к консервативному лечению инвагинации кишечника у детей // Детская хирургия. — 2010. — № 4. — С. 25 — 28.
5. Пури П., Гольварт М. Атлас детской оперативной хирургии. — М., 2009. — С. 327 — 337.
6. Ашкрафт К. У., Холгер Т. М. Детская хирургия. Т. 2. — СПб., 1997. — С. 93 — 98.
7. Young D. G. Intussusception // Pediatric Surgery / eds by O'Neill, J. A. Jr. et al. — 5<sup>th</sup>ed. — St. Louis: Mosby, 1998. — P. 1185 — 1198.
8. Ravitch M. M. Intussusception in infancy and childhood: an analysis of seventyseven cases treated by barium enema // N. Engl. J. Med. — 1958. — № 259. — P. 1058.
9. Sondheimer J. M. Intussusception // Current Pediatric Diagnosis and Treatment / eds by W. W. Hay, M. Levin, J. M. Sondheimer. — 16<sup>th</sup> ed. — N.-Y.: McGraw-Hill Company, 2003. — P. 616 — 617.

## РЕЗЮМЕ

*Н. С. Бондаренко, А. В. Каган, Т. К. Немилова*  
**Инвагинация кишечника у детей: выбор тактики лечения**

Проанализированы результаты лечения 216 пациентов с инвагинацией кишечника в 2000–2015 гг. Анализ результатов показал, что при правильно выбранной лечебной тактике консервативное лечение может являться основным методом лечения в большинстве случаев.

**Ключевые слова:** инвагинация, дети, лечение.

## SUMMARY

*N. S. Bondarenko, A. V. Kagan, T. K. Nemilova*  
**Intussusception in children: choice of treatment tactics**

The paper analyzes the results of treatment of 216 patients with intussusception in 2000–2015. Analyze the results indicated that the correct choice of medical treatment, conservative treatment might be the main method of treatment in the most cases.

**Keywords:** intussusception, children, treatment.

© Коллектив авторов, 2015 г.  
УДК 616.352+618.3

**С. В. Васильев, Д. Е. Попов,  
А. И. Недозимованый, О. С. Соколова**

## ГЕМОРРОЙ И БЕРЕМЕННОСТЬ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ

Кафедра хирургических болезней с курсом колопроктологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

### ВВЕДЕНИЕ

Беременность и роды являются одним из основных провоцирующих факторов развития геморроя у женщин. По статистике, более 50% беременных страдают данным заболеванием, в послеродовом периоде их число возрастает до 80% [1, 3, 8]. В I триместре беременности заболевание выявляют у 33% беременных, во II триместре — у 35%, в III триместре — у 42%, после родов — у 41% родильниц, причем с увеличением возраста беременных женщин частота диагностирования геморроя достоверно возрастает [6, 7]. Родовой акт, даже проведенный по всем правилам, у женщин, имевших до родов геморрой, вызывает его обострение. Примерно у половины женщин, имеющих геморрой во время беременности, после родов наступает сильное обострение заболевания. Несмотря на то, что данная проблема давно и хорошо изучена, с ее решением существуют определенные сложности, что нередко при мультидисциплинарной патологии в медицине. Акушеры-гинекологи, занимающиеся ведением беременности, «боятся» разбираться с хирургическими заболеваниями, в том числе с геморроем, направляя пациенток к профильным специалистам. Хирурги и колопроктологи, в свою очередь, «боятся» беременных, причем эти страхи подогреваются фармкомпаниями, поскольку практически во всех инструкциях к препаратам для лечения геморроя есть пункт

о том, что он не рекомендован к применению у беременных, либо рекомендован с осторожностью, на усмотрение лечащего врача. В связи с этим изучение особенностей протекания геморроидальной болезни у беременных женщин представляется крайне актуальным, что и послужило поводом к началу проведения работы.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось кафедрой хирургических болезней с курсом колопроктологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Для оценки эффективности профилактики обострений геморроя нами были сформированы 3 группы пациенток, обратившихся в клинику на этапе обследования и подготовки к беременности и имеющих в анамнезе жалобы на периодические обострения геморроя. Они направлялись на консультацию проктолога для проведения стандартного обследования в объеме пальцевого обследования, аноскопии, ректороманоскопии. После подтверждения диагноза хронического геморроя и уточнения его стадии пациенткам предлагалось принять участие в программе превентивного лечения. В зависимости от согласия либо отказа пациентки от предложенного лечения они были разделены на две группы.

В 1-ю группу вошли 57 женщин, давших информированное согласие и получивших курс превентивного лечения геморроя до беременности. В контрольную (3-я) группу вошли 58 женщин, по тем или иным причинам не получивших или отказавшихся от превентивного лечения и обратившихся в клинику после родов. В процессе проведения работы мы дополнительно выделили еще одну (2-я) группу из 58 женщин, обратившихся с обострением геморроя на фоне беременности, пролеченных и получивших в дальнейшем курс пред- и послеродовой поздней профилактики. Средний возраст пациенток составил 32,5 года (средний возраст пациенток 1-й группы — 32,89±0,67 года, 2-й группы — 31,87±0,56 года, 3-й группы — 34,68±0,99 года). Критериями включения была 1–2, 2–3 стадии хронического геморроя. При выявлении геморроя 3

Таблица 1

Характеристика групп по стадиям геморроя				
Стадия геморроя	Группа			Всего
	1-я	2-я	3-я	
1-2	30	32	5	67
2	14	15	27	56
2-3	13	11	20	44
3	-	-	6	6
4	-	-	-	-
Всего	57	58	58	73

Таблица 2

Сравнение частоты и выраженности тромбозов на фоне беременности в 1-й группе и контрольной				
Степень тромбоза	1-я (основная) группа		3-я (контрольная) группа	
	абс.	%	абс.	%
1 степень	4	7,0	8	13,8
2 степень	9	15,8	24	41,3
3 степень	0	0	8	13,8
Всего	13	22,8	40	68,9

и 3–4 степеней до беременности пациенткам было рекомендовано оперативное лечение — геморроидэктомия, и в дальнейшем они не включались в исследование (табл. 1). Дополнительным критерием исключения из исследования являлось наличие сопутствующей патологии анального канала — анальные трещины и гнойно-воспалительные процессы в аноректальной зоне.

Превентивные мероприятия проводились по стандартному протоколу и включали два этапа:

1) ранние (до беременности) — с целью профилактики обострений геморроя во время беременности;

2) поздние (с 35-й недели беременности) — с целью профилактики ранних послеродовых обострений геморроя.

В качестве раннего превентивного лечения мы проводили процедуру последовательного лигирования трех основных геморроидальных узлов на 3, 7, 11 ч. Поздние превентивные мероприятия включали 2-недельный курс лечения, начиная с 35-й недели беременности. Использовались препараты группы флавоноидов и местные противовоспалительные

препараты в виде свечей и мазей. Дополнительно проводился курс превентивного лечения в течение первых 3-х суток после родов (до начала периода активной лактации): местные противовоспалительные препараты в виде свечей и мазей, далее свечи с глицерином на ночь еще 3 дня, регулярный прием пищевых волокон 1–2 месяца после родов. С учетом того, что пациенты 2-й группы попали в поле нашего зрения уже во время беременности, ранняя профилактика была проведена только пациенткам 1-й группы. Поздняя профилактика была проведена пациенткам и 1-й и 2-й групп.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Критерием оценки эффективности раннего превентивного лечения являлись результаты сравнения частоты и выраженности эпизодов геморроидальных тромбозов в основной и контрольной группах на фоне беременности.

Как видно из приведенных в табл. 2 данных, у пациентов 1-й группы эпизоды тромбозов отмечались статистически значимо реже ( $\chi^2 - 10,3, p = 0,03$ ) и в более легких формах.

Оценка эффективности поздней профилактики проводилась по следующим критериям:

— сравнение частоты и выраженности эпизодов геморроидальных тромбозов в раннем послеродовом периоде в основных и контрольной группах;

— анкетирование пациенток по анкете собственной разработки, включающей оценку наличия болевого синдрома, кровотечений, зуда и дискомфорта в анусе в раннем послеродовом периоде и через 3 месяца после родов.

Учитывая комплексную, многокомпонентную характеристику состояния пациенток, нами была использована анкета собственной разработки, которая включает шкалу от 0 до 10, ранжированную на интервалы. Каждому из интервалов было присвоено соответствующее значение категории жалоб: 1 — нет жалоб; 2 — умеренные жалобы; 3 — выраженные жалобы. По данной шкале проводилась оценка интенсивности зуда, интенсивности отека, интенсивности кровотечения и интенсивности боли (табл. 3).

Таблица 3

Результаты анкетирования исследуемых групп						
Степень тромбоза	Группа					
	1-я		2-я		3-я	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Через 1 неделю после родов</i>						
1 интервал	29	50,9	34	58,6	3	5,2
2 интервал	28	49,1	24	41,4	20	34,5
3 интервал	-	-	-	-	35	60,3
Всего	57	100,0	58	100,0	58	100,0
<i>Через 3 месяца после родов</i>						
1 интервал	38	66,7	31	53,4	7	12,1
2 интервал	19	33,3	27	46,6	18	31,0
3 интервал	-	-	-	-	33	56,9
Всего	57	100,0	58	100,0	58	100,0

Третий интервал жалоб отмечается только в контрольной группе. Пациентки 1-й и 2-й групп, получившие позднюю профилактику, статистически значимо меньше ( $\chi^2 - 10,37$ , степень свободы = 4,  $p = 0,035$ ) страдали от проявлений геморроя по сравнению с группой контроля, как в раннем послеродовом периоде, так и в течение 3 месяцев после родов (табл. 4).

Таблица 4

**Оценка эффективности позднего превентивного лечения:  
частота и выраженность послеродовых тромбозов  
в основных и контрольной группах**

Степень тромбоза	Группа					
	1-я		2-я		3-я	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я	2	3,5	5	8,6	11	18,9
2-я	5	8,8	16	27,6	20	34,5
3-я	–	–	1	1,7	6	10,3
Всего	7	12,3	22	37,9	37	63,7

У пациенток контрольной группы эпизоды тромбозов отмечались статистически значимо чаще ( $\chi^2 = 10,37$ ,  $p = 0,035$ ) и в более тяжелых формах. Самые хорошие результаты отмечены в группе пациенток, прошедших оба этапа превентивного лечения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы пришли к выводам, что геморрой при беременности представляет собой комплексную проблему, решать которую должны совместно акушер-гинеколог и проктолог. Необходимость проведения профилактических мероприятий, своевременное выявление и медикаментозное лечение заболевания у беременных являются важным звеном обеспечения нормального течения беременности и снижения риска развития послеродовых осложнений. В ходе нашего исследования был разработан комплекс мероприятий по профилактике обострений геморроидальной болезни и возникновения тромбозов во время беременности и в раннем послеродовом периоде:

- в план подготовки к беременности необходимо включить проктологическое обследование;
- активно использовать малоинвазивные методики с целью уменьшения объема геморроидальной ткани на этапе до беременности при наличии жалоб;
- на 35–36-й неделе беременности активная предродовая консервативная лекарственная профилактика острого геморроидального тромбоза (флавоноиды и препараты местного действия);
- активная послеродовая консервативная лекарственная профилактика острого геморроидального тромбоза противовоспалительными препаратами местного действия в сроки до 3-х суток после родов (период до активной лактации).

В настоящее время работа в данном направлении продолжается. Надеемся, что она позволит сформулировать окончательные рекомендации по осуществлению комплекса диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у таких женщин.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Г. И., Шельгин Ю. А., Благодарный Л. А. Геморрой. – М., 2002. – 192 с.
2. Гивировская Н. Е. Принципы и возможности консервативного лечения геморроя у беременных // Русс. мед. журн.: Хирургия. Урология. – 2010. – Т. 18. – № 29. – С. 1772–1775.
3. Елохина Т. Б., Тютюнник В. Л., Балушкина А. А. Геморрой: принципы терапии в акушерской практике // Русс. мед. журн. – 2010. – Т. 18. – № 4. – С. 200–203.
4. Ривкин В. А. Геморрой у беременных: особенности течения и лечения // *Consilium medicum*: Экстрагенитальная патология. – 2010. – Т. 12. – № 6. – С. 55–56.

5. Сигельникова В. М., Кирющенко П. А. Гемостаз и беременность. М.: Триада – Х, 2004. – 208 с.

6. Тютюнник В. Л., Кирсанова Т. В., Михайлова О. И. Основные принципы лечения геморроя при беременности и после родов // Гинекология. – 2011. – Т. 13. – № 4. – С. 15–19.

7. Тютюнник В. Л., Кирсанова Т. В., Михайлова О. И. Геморрой в акушерской практике: этиология, патогенез, клиника, лечение // Росс. вестн. акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12. – № 4. – С. 88–92.

8. Шехтман М. М., Козина Н. В. Геморрой у беременных // *Consilium medicum*: Гинекология. – 2004. – Т. 6. – № 6. – С. 31–34.

### РЕЗЮМЕ

*С. В. Васильев, Д. Е. Попов, А. И. Недозимованный, О. С. Соколова*

**Геморрой и беременность: современные представления о лечении и профилактике**

Рассматриваются вопросы, имеющие отношение к этиологии, патогенезу, клинике, профилактике и лечению геморроя у беременных и родильниц. Проведена оценка необходимости и эффективности превентивного лечения обострений геморроя во время беременности и в раннем послеродовом периоде, предварительная разработка оптимальных по эффективности и безопасности схем лечения обострений геморроя во время беременности. Применение представленных схем лечения и профилактики позволяет значительно снизить риск обострения геморроя и сократить сроки купирования симптомов у беременных и родильниц.

**Ключевые слова:** геморрой, беременность, этиология, патогенез, профилактика, превентивное лечение.

### SUMMARY

*S. V. Vasiliev, D. Y. Popov, A. I. Nedozimovanniy, O. S. Sokolova*

**Hemorrhoids and pregnancy: modern ideas of treatment and prevention**

This article discusses issues related to the etiology, pathogenesis, clinical, prevention and treatment of hemorrhoids in pregnant and postpartum women. The evaluation of the need for and effectiveness of preventive treatment of exacerbations of hemorrhoids during pregnancy and the early postpartum period, pre-development of optimal efficiency and safety of treatments for hemorrhoids exacerbations during pregnancy. Applications submitted treatments and prevention can significantly reduce the risk of acute hemorrhoids and reduce terms of relief of symptoms in pregnant and postpartum women.

**Keywords:** hemorrhoids, pregnancy, etiology, pathogenesis, preventionism, preventive treatment.

© А. А. Краснов, 2015 г.  
УДК 616.892-02

**А. А. Краснов**

## ВАРИАНТЫ ФОРМИРОВАНИЯ РАССТРОЙСТВ ПСИХОСОМАТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Кафедра психиатрии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург

### ВВЕДЕНИЕ

Научная дискуссия о характере психосоматических и соматопсихических соотношений в организме ведется уже длительное время, что находит отражение в различных подходах к классификации психосоматических расстройств [1, 6], разобщенности представлений психиатров и врачей других специальностей по ряду теоретических вопросов психосоматики, несостоятельности традиционного одновекторного «психоцентрированного» или «соматоцентрированного» анализа [2].

Решение этой проблемы возможно, по мнению А. Е. Боброва [3], прежде всего, за счет совершенствования оценки коморбидности соматических и психических заболеваний.

В рамках анализа психосоматической коморбидности обсуждается вопрос относительно сложности и разнообразия механизмов ее формирования, и, в частности, выдвигается положение о патогенетической неоднородности психосоматических расстройств [4]. Однако клинические исследования, посвященные анализу данной концепции, остаются в современной литературе немногочисленными.

**Цель** — выявить совокупность основных факторов, определяющих варианты формирования психосоматической коморбидности.



Рис. 1. Средние значения частот наблюдений:  $\Sigma_{\text{средн}}$  — отношение случаев заболеваний к числу обследуемых в выделенных группах сомато-вегетативных расстройств, психосоматозов и инфекционно-аллергических заболеваний в группах подростков с различной степенью выраженности НДСТ

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В процессе многолетнего (1986 — 2012 гг.) изучения состояния здоровья учащихся военных учебных заведений различных возрастных категорий, а также военнослужащих и лиц призывного возраста выделена группа из 178 человек с выявленными пограничными психическими расстройствами (ППР). В выделенную группу вошли лица подросткового возраста (воспитанники довузовских военных общеобразовательных учреждений и детских домов — 80 человек); лица молодого возраста (курсанты высших военных учебных заведений — 143 человека); лица среднего возраста (слушатели военных академий и военнослужащие по контракту — 99 человек). Группу сравнения (ГС) составили 767 психически здоровых учащихся аналогичных возрастных групп.

У обследованных лиц определяли структуру сопутствующей соматической патологии (ССП), сопоставляли ее особенности у лиц с психическими расстройствами и в контрольной группе. Затем у лиц с психическими расстройствами выявляли статистически значимые связи между преобладающей соматической патологией и гипотетическими факторами, присутствовавшими в период ее формирования.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ структуры СПП у лиц с выявленными психическими расстройствами позволил выявить схожую ее структуру во всех возрастных группах с преобладанием расстройств, традиционно относимых к психосоматическим, в частности, висцеро-вегетативных расстройств (нейроциркуляторная астения (НЦА), функциональное расстройство желудка, дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП), гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и др.), а также заболеваний, относящихся к категории психосоматозов (Смулевич, 1999) (хронический гастрит и язвенная болезнь, бронхиальная астма, гипертоническая болезнь (ГБ) и др.).

В исследуемой группе подростков основную долю составили лица с сочетанием психических и поведенческих расстройств, соматической патологии, высокого уровня инфекционной заболеваемости на фоне неспецифической дисплазии соединительной ткани (НДСТ) и признаков дизонтогенеза (58 человек; 72,5 %).

При последующем анализе фактор НДСТ [5] был фиксирован на трех уровнях выраженности (легкая, средняя, тяжелая), что позволило выявить статистически значимое влияние этого фактора на такие параметры, как частота психосоматозов ( $p = 0,0081$ ;  $F = 5,172$ ), инфекционно-аллергических заболеваний ( $p = 0,0008$ ;  $F = 7,917$ ), психических и поведенческих расстройств ( $p = 0,0016$ ;  $F = 7,032$ ) (рис. 1).



Таким образом, отмечено, что с усилением выраженности фактора НДСТ у подростков с психическими расстройствами росла частота психосоматических и инфекционных (инфекционно-аллергических) заболеваний, при этом наиболее выраженным проявлением дисплазии соединительной ткани сопутствовал мультиморбидный характер соматической патологии.

При разведочном факторном анализе соматической патологии, сопутствующей психическим расстройствам, у лиц среднего возраста с использованием «критерия интерпретируемости и инвариантности» удалось выделить несколько групп соматических заболеваний в факторном пространстве (рис. 2).

Три из выделенных групп отражали тип коморбидности, определяемый патогенезом одного из заболеваний внутренних органов, в том числе сочетанием хронического холецистита и желчнокаменной болезни (точки 4 и 5 на рис. 2); мочекаменной болезни и хронического пиелонефрита (точки 26 и 27 на рис. 2); гипотрофии и нефроптоза (точки 17 и 14 на рис. 2). Отдельную группу составили хронический панкреатит, гепатоз, ГЭРБ, ДЖВП, алиментарно-конституциональное ожирение, ГБ. Сближение выделенных заболеваний в факторном пространстве (точки 7, 8, 9, 10, 11, 12 на рис. 2) ( $\chi^2 = 30,1987$ ;  $p = 0,0004$  по данным кросстабуляции) может быть интерпретировано как проявление метаболического синдрома у пациентов с ППР. Наиболее многочисленную и сложную для интерпретации группу составили такие заболевания, как язвенная болезнь, тиреозит, атопический дерматит, экзематит, вазомоторный ринит, неоплазии. В пределах данной группы, наряду с психосоматозами, оказались инфекционно-воспалительные и аутоиммунные нарушения.

Кроме того, выявлено статистически значимое увеличение доли этих заболеваний в сравнении с ГС (для ГБ  $\chi^2 = 4,2$ ,  $p = 0,04$ ; для хронического панкреатита  $\chi^2 = 27,74$ ,  $p = 0,0001$ ; для ГЭРБ  $\chi^2 = 11,01$ ,  $p = 0,0009$ ; для ДЖВП  $\chi^2 = 10,71$ ,  $p = 0,001$ ). При этом из 54 пациентов с соматической патологией, коморбидной ППР, у 28 были выявлены психотравмирующие воздействия ( $\chi^2 = 32,5$ ,  $p < 0,001$ ). Большинство стрессовых событий (17 случаев) носили хронический характер (длились свыше 6 месяцев). В 4 наблюдениях отмечалось несколько последовательных психотравмирующих событий. У 11 пациентов

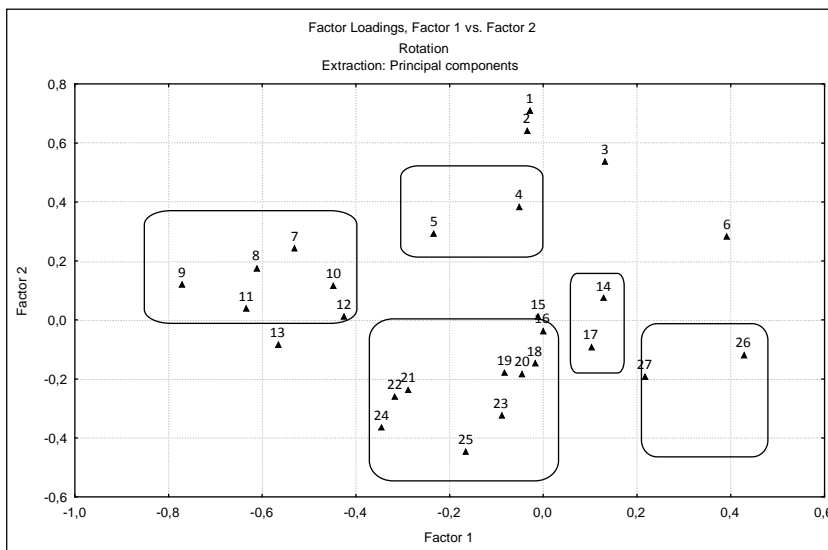


Рис. 2. Группы наиболее стойко сочетающихся соматических расстройств у пациентов с ППР: 1 – гепатит; 2 – варикозная болезнь; 3 – анемия; 4 – желчнокаменная болезнь; 5 – холецистит; 6 – артериальная гипертензия; 7 – панкреатит; 8 – ГЭРБ; 9 – ГБ; 10 – ДЖВП; 11 – алиментарное ожирение; 12 – гепатоз; 13 – гастрит; 14 – нефроптоз; 15 – язвенная болезнь желудка; 16 – атопический дерматит; 17 – пониженное питание; 18 – тонзиллит; 19 – тиреозит; 20 – невралгия; 21 – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки; 22 – экзема; 23 – вазомоторный ринит; 24 – кардиомиопатия; 25 – неоплазии; 26 – пиелонефрит; 27 – мочекаменная болезнь

отмечалось два и более хронических психотравмирующих события, на фоне которых отмечено наличие психосоматической коморбидности.

Органическое поражение головного мозга оказалось третьим фактором, обнаружившим значимость при формировании расстройств психосоматического спектра. В частности, сравнительная оценка позволила выявить статистически значимое увеличение уровня психосоматозов ( $p = 0,027$ ;  $\chi^2 = 4,85$ ) и соматовегетативных расстройств ( $p = 0,0025$ ;  $\chi^2 = 9,15$ ) у военнослужащих с травматической болезнью головного мозга в сравнении с ГС. Кроме того, изучение анамнеза и результатов

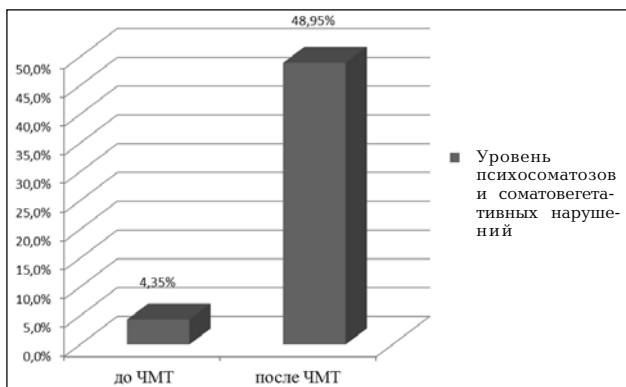


Рис. 3. Уровень расстройств вероятно психосоматического генеза в общей структуре соматической патологии до и после ЧМТ

динамического наблюдения военнослужащих (рис. 3) позволило сопоставить уровень соматической заболеваемости в исследуемой группе до и после черепно-мозговой травмы (ЧМТ), выявив статистически значимый ( $\chi^2 = 42,2$ ;  $p < 0,01$ ) рост соматической заболеваемости после ЧМТ, пик которой приходился на период отдаленных последствий (в среднем через  $2,5 \pm 0,2$  года после травмы).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, удалось выявить неоднородность процесса формирования психосоматических нарушений у обследованных лиц. Выделены факторы, определяющие, как минимум, три варианта развития психосоматических соотношений в организме — диспластический (дизонтогенетический), психоорганический и дезадаптационный, каждый из которых имеет специфические факторы формирования, особую динамику, но все они имеют сходный спектр сопутствующей психическим расстройствам соматической патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андриященко А. В. Психические и психосоматические расстройства в учреждениях общесоматической сети (клинико-эпидемиологические аспекты, психосоматические соотношения, терапия: дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2011. — 48 с.
2. Березин М. А., Штрахова А. В. Некоторые проблемы современной психосоматики и возможности их преодоления // Психосомат. мед.: сб. тез. I международ. конгр. — СПб.: Медлайн-Медиа, 2006. — С. 35–36.
3. Бобров А. Е. Психиатрия в общемедицинской практике (консультативная психиатрия) // Региональные аспекты оказания психиатр. помощи населению. — Пенза, 2008. — С. 12.

4. Губачев Ю. М., Стабровский Е. М. Клинико-физиологические основы психосоматических соотношений. — М.: Медицина, 1981. — 214 с.

5. Милковска-Дмитрова Т. Врождена соединительнотканная малостойкость у децата. — София: Медицина и физкультура, 1987. — 189 с.

6. Смулевич А. Б. Психосоматические расстройства: руководство по психиатрии. Т. 2 / под ред. А. С. Тиганова — 1999. — С. 466–489.

## РЕЗЮМЕ

А. А. Краснов

**Варианты формирования расстройств психосоматического спектра**

На основе многолетнего (1986–2012 гг.) исследования психического и соматического здоровья военнослужащих и лиц призывного возраста различного возраста выявлены три варианта формирования психосоматических соотношений у обследованных лиц: дизонтогенетический, психоорганический и дезадаптационный. Каждый из вариантов определял как особенности формирования психосоматического статуса, так и сходный спектр психосоматических расстройств.

**Ключевые слова:** психосоматические расстройства.

## SUMMARY

A. A. Krasnov

**Options for the formation of the psychosomatic spectrum disorders**

On the ground of longstanding research (1986-2012) of mental and somatic health of service personnel and draft age personnel, belonging to different age groups, three variants of psychosomatic relations formation were determined in the examined people: dysontogenetic, psychoorganic and disadaptive. Each option defined both particular way of psychosomatic status development and similar range of psychosomatic disorders.

**Keywords:** psychosomatic disorders.

© О. Л. Петренко, 2015 г.  
УДК 618.19-006.6-089

О. Л. Петренко

## ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ

НИИ онкологии имени Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург

## ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости женщин, являясь наиболее частой причиной смерти [3].

В настоящее время в России ежегодно регистрируется более 50 000 новых случаев рака молочной железы (54 315 — 2009 г.) и более 23 000 смертей (23 517 — 2009 г.), при этом ранние стадии РМЖ (I–II) выявляются у 62,1 % заболевших. Следует отметить, что за последние 10 лет удельный вес ранних стадий рака молочной железы в России возрос на 10 %, увеличилось число больных раком молочной железы, выявленных на профилактических осмотрах (с 14,9 до 21,9 %) [4]. В Санкт-Петербурге ежегодно регистрируется более 2000 новых случаев РМЖ. В 2002–2005 гг. I стадия РМЖ выявлена у 12,2 % заболевших, II стадия — у 46,8 % (В. М. Мерабишвили, 2008). Выявление заболевания на ранних стадиях и своевременное начатое лечение, несомненно, улучшают прогноз заболевания. Вместе с тем число пациентов с местно распространенными опухолями (IIВ, IIIА стадий) молочных желез остается высоким [4–6].

При планировании лечения местно-распространенного рака молочной железы при обследовании

и проведении неоадьювантного лечения, а также при планировании органосохраняющей операции необходимо следовать принципу онкологической безопасности в целях достижения отрицательного хирургического края и достижения удовлетворительного эстетического результата. Органосохраняющая хирургия может быть предложена в качестве варианта хирургического лечения у некоторых больных.

Изменение устоявшейся в течение десятилетий агрессивной хирургической тактики можно объяснить следующими причинами [1, 2, 7, 8]:

1) скрининговыми программами, там, где они применяются, вследствие чего увеличивается число больных с ранними стадиями рака молочной железы;

2) сочетанием системной терапии и хирургического вмешательства и лучевой терапии, а также пересмотром клинико-биологических концепций течения опухолевого процесса;

3) совершенствованием инструментальной диагностики.

При местно-распространенном раке молочной железы одной из целей неоадьювантной химиотерапии является преобразование неоперабельной опухоли в операбельную [8, 9, 11].

Доказано, что определение подтипов РМЖ эффективно в индивидуальном прогнозировании заболевания. Индекс клеточной пролиферации Ki-67 представляет более существенный интерес с точки зрения его стандартизации и воспроизводимости. В пределах предложенной классификации индекс Ki-67 особенно важен в разделении «люминального А» и «люминального В» (HER2-негативного) подтипов. Если надежная и достоверная оценка индекса Ki-67 недоступна, в качестве альтернативы в некоторых центрах используется оценка гистологической степени злокачественности (G). Эти клинико-морфологические маркеры обычно достаточны для практических рекомендаций и планирования лечения РМЖ.

Оказалось, что при высокой экспрессии HER2, встречающейся у 20 % больных ранним РМЖ, показатели безрецидивной выживаемости снижались до 77 против 95 % для остальных больных.

В настоящее время вопрос влияния подтипа РМЖ на риск местного и регионарного рецидивирования рассмотрен лишь в небольшом числе исследований.

Хотя ИГХ-характеристики способны определить различия с точки зрения биологии, их роль в качестве предсказывающих маркеров для определения вероятности возникновения местного рецидива, возможно, уступает традиционным патоморфологическим переменным, таким как степень злокачественности, размер опухоли, состояние регионарных лимфатических узлов, прорастание капсулы лимфатического узла.

При местно-распространенном раке молочной железы неоадьювантное лечение дает возможность оценить биомаркеры как предсказатели (предикторы) ответа на лечение а также для оценки возможности проведения органосохраняющих операций. К настоящему времени разработано несколько прогностических моделей для больных, получающих неоадьювантную химиотерапию (НАХ) [12–14]. Одним из таких показателей является Ki-67.

Более 75 % пациентов в настоящее время не достигают полного патоморфологического ответа и имеют повышенный риск рецидива заболевания даже при условии прохождения дополнительной системной и лучевой терапии. Учитывая это, прогностическая информация очень важна для планирования последующей терапии после операции, необходима идентификация долгосрочных прогностических факторов у пациентов, не достигших полного регресса (pCR) после неоадьювантного этапа лечения.

Экспрессия Ki-67 привлекла внимание в качестве прогностического фактора рака молочной железы, однако ее значимость для пациентов с остаточной злокачественной опухолью после неоадьювантной химиотерапии редко исследовалась.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы изучили риск развития местного рецидива у пациентов с местно-распространенным РМЖ после проведения неоадьювантной системной терапии после выполнения органосохраняющих операций в сравнении с мастэктомией.

Из базы данных НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова отобраны пациенты с местно-распространенным (T2-4N0-3M0) РМЖ, получавшие неоадьювантную системную терапию, с последующим выполнением операции.

В работе проанализированы данные первого в Российской Федерации канцер-регистра, располагающего базой данных более чем на 5000 больных РМЖ, прослеженных с 2000 по 2012 г. В соответствии с основной целью работы из базы данных получена информация на 286 больных с местно-распространенными стадиями РМЖ (IIВ – IIIВ клинические стадии), получавших неоадьювантную системную терапию с последующим хирургическим лечением (радикальная мастэктомия или органосохраняющая операция). Срок наблюдения – от 2 до 10 лет. Проведена оценка эффективности применения неоадьювантной химиотерапии, эндокринологической и таргетной терапии. Определены основополагающие клинические, патоморфологические и биологические факторы (HER2, ER, PR, (G) степень злокачественности), оказывающие решающее значение для планирования адекватного неоадьювантного лечения, что позволяет индивидуализировать план лечения больной и способствует повы-

Таблица 1

**Распределение пациентов по степени клинического регресса опухоли**

Регресс опухоли	Из них с местным рецидивом	Всего
Полный	2 (4,0 %)	50 (17,5 %)
Частичный	15 (6,4 %)	233 (81,5 %)
Стабилизация	0 (0,0 %)	3 (1,0 %)
Всего	17 (5,9 %)	286 (100,0 %)

шению эффективности комплексного лечения, увеличению общей и безрецидивной выживаемости.

В 200 (69,9 %) случаях была выполнена радикальная мастэктомия. В этой группе пациентов было диагностировано 6 (3,0 %) местных рецидивов.

Органосохраняющие операции были выполнены у 86 (31,1 %) пациентов.

Выявлено 11 (12,8 %) рецидивов РМЖ.

Возраст больных, включенных в группу исследования, колебался от 23 лет до 81 года, средний возраст пациенток составлял 47 лет. Самая многочисленная группа женщин, 151 (52,8 %), принадлежала к возрастному интервалу от 51 года и старше, в группу больных от 41 до 50 лет вошли 92 (32,2 %) женщины, и в группу от 20 до 40 лет вошли 43 женщины (15,0 %).

После обследования больные получали системную неоадьювантную терапию с учетом биологического подтипа опухоли.

В зависимости от вида неоадьювантной системной терапии больные распределены следующим образом: полихимиотерапия (ПХТ), включающая антрациклины, – 136 пациентов (47,6 %); ПХТ, включающая таксаны, – 83 пациентов (29,0 %); ПХТ + таргетная терапия – у 16 пациентов (5,6 %); другие схемы ПХТ – у 11 пациентов (3,8 %); гормонотерапия – у 40 пациентов.

Второй этап лечения – выполнение хирургического пособия, включавшего в себя выполнение радикальной мастэктомии или органосохраняющей операции.

Изучены морфологические свойства опухоли.

Как видно из данных табл. 1, у основной части пациентов – 233 (81,5 %) – достигнут частичный

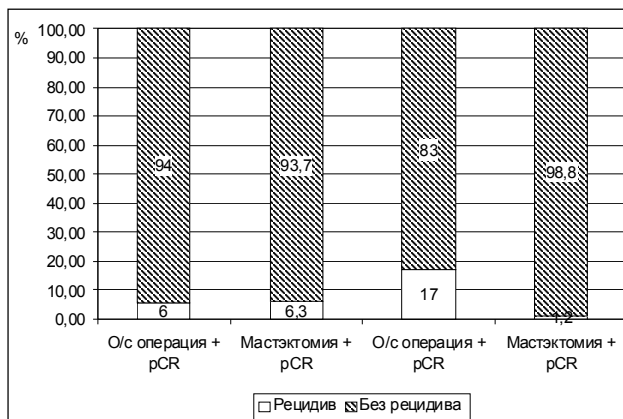


Рис. 1. Влияние клинического регресса опухоли на появление местного рецидива в зависимости от объема операции

клинический регресс, из этой группы пациентов у 15 (6,4 %) выявлен местный рецидив заболевания. В группе с полным клиническим регрессом – 50 (17,5 %) – наблюдались местные рецидивы у 2 (4,0 %) пациентов.

В табл. 2 и на рис. 1 отражено влияние клинического регресса опухоли на возникновение местного рецидива при выполнении радикальных и органосохраняющих операций.

Полный патоморфологический регресс (pCR) достигнут у 65 (22,7 %) больных, частичный патоморфологический регресс (pPR) выявлен у 221 (77,3 %) пациента.

У 33 больных, достигших pCR, выполнена органосохраняющая операция, у 32 – радикальная мастэктомия. Количество рецидивов в группе органосохраняющего лечения равнялось 2(6,0 %), у пациентов после радикальных мастэктомий выявлено 2 (6,3 %) рецидива.

У 221 пациента диагностирован pPR. В 53 (24,0 %) случаях выполнено органосохраняющее лечение, у 168 (76,0 %) произведена радикальная мастэктомия.

В группе органосохраняющего лечения обнаружено 9 рецидивов (17,0 %), у пациентов после ради-

Таблица 2

**Влияние клинического регресса опухоли на появление местного рецидива в зависимости от объема операции**

Показатель	Полный клинический регресс опухоли		Всего	Частичный клинический регресс опухоли		Всего	Стабилизация опухоли		Всего
	нет	да		нет	да		нет	да	
Объем операции	нет	да		нет	да		нет	да	П
Органосохраняющие операции	30 (93,8 %)	2 (6,3 %)	32 (37,2 %)	44 (83,0 %)	9 (17,0 %)	53 (61,6 %)	1 (100,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,2 %)
Радикальные мастэктомии	18 (100,0 %)	0 (0,0 %)	18 (9,0 %)	174 (96,7 %)	6 (3,3 %)	180 (90,0 %)	2 (100,0 %)	0 (0,0 %)	2 (1,0 %)
Сумма	48 (96,0 %)	2 (4,0 %)	50	218 (93,6 %)	15 (6,4 %)	233	3 (100,0 %)	0 (0,0 %)	3

Примечание: Пирсона  $\chi^2$   $p=0,00037$ ; М-П  $\chi^2$   $p=0,00126$ .

кальной мастэктомии обнаружено 2 (1,2 %) рецидива.

В гистологическом заключении учитывалась степень злокачественности опухоли (G). У 181 (63,3 %) пациента в группе исследования G был идентифицирован, в 105 (36,7 %) случаях этот показатель в гистологическом заключении отсутствовал.

При G, равному 2, не было обнаружено статистически достоверных различий между радикальными мастэктомиями и органосохраняющими операциями, но имеется тенденция к увеличению рецидивов у пациентов с органосохраняющими операциями, 4,3 и 14,7 % при выполнении радикальных мастэктомий и органосохраняющих операций соответственно.

При выполнении хирургического этапа лечения повышенный риск рецидива заболевания при G = 2 имеет люминальный В HER2-позитивный и, в меньшей степени, люминальный В HER2-негативный РМЖ, также минимальный риск имеется при трижды негативном подтипе РМЖ.

В случае, когда G был равен 3, выявлены значимые, статистически достоверные различия между мастэктомиями и органосохраняющими операциями после системной неоадъювантной терапии.

G = 3 резко увеличивает риск возникновения рецидивов после органосохраняющих операций (рис. 2; табл. 3).

Особенно высок риск рецидива при выполнении органосохраняющих операций у пациентов с трижды негативным и люминальным В HER2-позитивным РМЖ.

В люминальном А подтипе РМЖ наблюдался всего 1 рецидив при всех видах операций, что составляет 1,8 % от данного подтипа и 0,35 % от иссле-

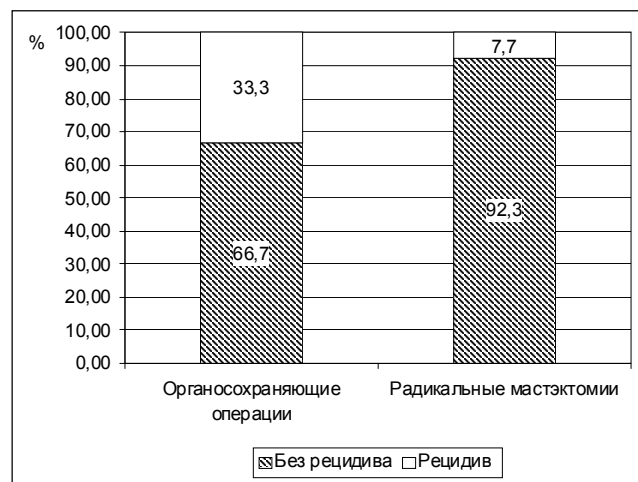


Рис. 3. Количество рецидивов при люминальном В HER2-негативном подтипе РМЖ после радикальных мастэктомий и органосохраняющих операций

Таблица 3

Процент рецидивов при органосохраняющих операциях и мастэктомиях при G=3

Объем операции	Местный рецидив		Всего
	нет	да	
ОС	15 (78,9 %)	4 (21,1 %)	19 (33,9 %)
М/Э	37 (100,0 %)	0 (0,0 %)	37 (66,1 %)
Всего	52 (92,9 %)	4 (7,1 %)	56 (100,0 %)

Примечание: точный Фишера, односторонний p = 0,01055; точный Фишера, двусторонний p = 0,01055. Имеются значимые отличия.

дуемой группы, что не является статистически значимой величиной.

При сравнительном анализе с другими подгруппами становится ясно, что люминальный А подтип РМЖ является самым безопасным для выполнения органосохраняющих операций после НАХ при местно-распространенном раке молочной железы.

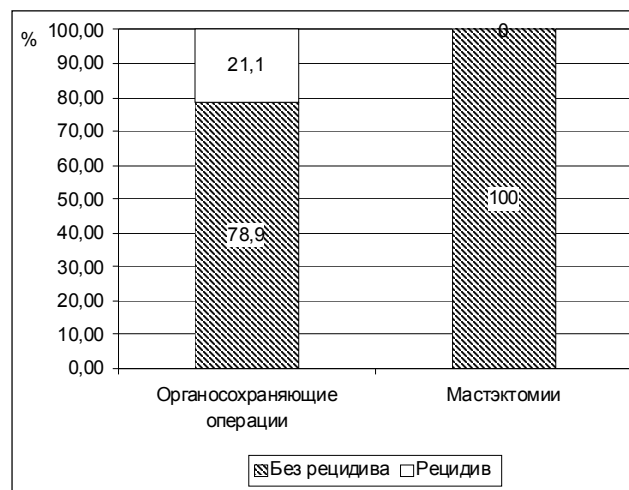


Рис. 2. Процент рецидивов при органосохраняющих операциях и мастэктомиях при G = 3

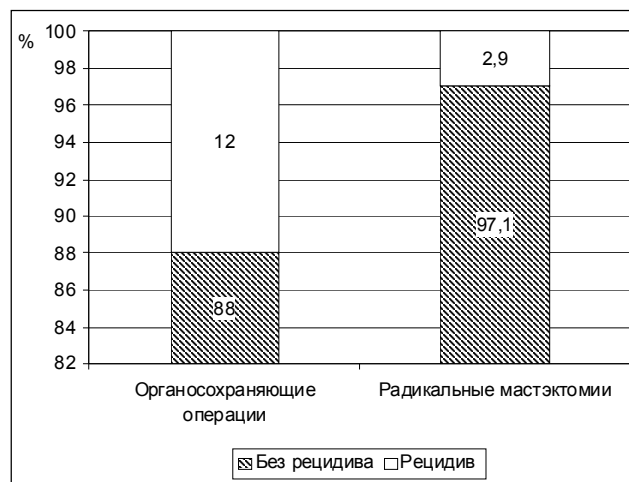


Рис. 4. Количество рецидивов при трижды негативном подтипе РМЖ после радикальных мастэктомий и органосохраняющих операций

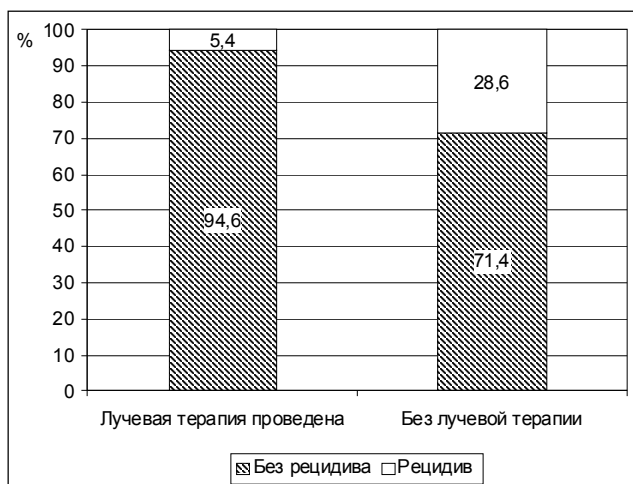


Рис. 5. Влияние лучевой терапии на рецидивирование

При люминальном В HER2-негативном подтипе РМЖ имеется достоверная разница в возникновении рецидивов после радикальных мастэктомий и органосохраняющих операций. Выявляется повышенный риск возникновения рецидивов после органосохраняющих операций. У пациентов с органосохраняющими операциями количество рецидивов доходит до 21,4 %, в группе пациентов с мастэктомиями это значение равно 1,9 % (рис. 3).

Так же, как и при трижды негативном подтипе РМЖ, имеются некоторые отличия радикальных мастэктомий от органосохраняющих операций, с тенденцией к увеличению количества рецидивов при выполнении органосохраняющих операций – с 2,9 % при выполнении радикальных мастэктомий до 12, % после органосохраняющих операций (рис. 4).

При отсутствии послеоперационной лучевой терапии (ЛТ) риск рецидива увеличивается с 5,4 % у пациентов с проведенной ЛТ до 28,6 % без радиологического лечения (рис. 5).

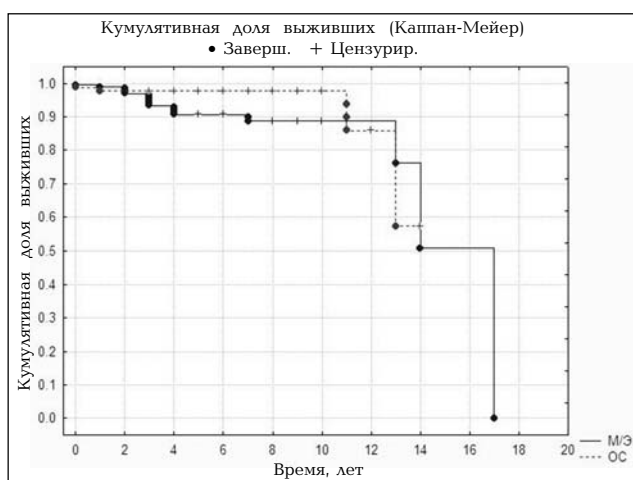


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость с мастэктомиями и с органосохраняющими операциями

На рис. 6 отображена безрецидивная выживаемость по группам – пациенты с мастэктомиями и с органосохраняющими операциями.

У пациентов, перенесших радикальную операцию (мастэктомию), 4 (67 %) рецидива произошло в течение первого года наблюдения. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 97 %.

В группе органосохраняющих операций рецидивы растянуты во времени, и к 3-му году наблюдения диагностировано 3 (27 %) рецидива, к пятому году – 5 (45,5 %) рецидивов, т. е. 95 % пациентов не имели рецидивов.

С момента начала наблюдения до окончания 2-го года общая выживаемость пациентов в зависимости от объема операции практически не отличалась (рис. 7).

У пациентов с органосохраняющим лечением прогрессирование чаще наблюдалось в группе с трижды негативным РМЖ и равнялось 8 (66,7 %) и равномерно распределилось по 8,3 % в остальных биологических подтипах РМЖ.

Смертность составила 33 (11,5 %) от всей группы исследования и распределилась следующим образом: от других причин – 4 (1,4 %); от прогрессирования заболевания – 29 (10,1 %).

В группе органосохраняющих операций: от других причин – 2 (2,3 %), от прогрессирования заболевания – 6 (7 %).

В группе пациентов с радикальными мастэктомиями: от других причин – 2 (1 %); от прогрессирования заболевания – 23 (11,5 %).

Для статистической обработки данных использовались пакеты статистических программ «STATISTICA v 6.1» и «NCSS 2007 v.07.1.5» и табличный процессор «Excel». Использовался анализ таблиц сопряженности с помощью статистик  $\chi^2$  Пирсона,  $\chi^2$  максимально правдоподобия и точного критерия Фишера.

При анализе выживания определялись показатели общей и безрецидивной выживаемости, которые в каждом исследовании рассчитывались по методу Каплана – Мейера (Kaplan – Meyer). При сравнении выживаемости в двух группах использовались лог-ранговый критерий, критерий Кокса – Ментеля и критерий Вилкоксона – Пето.

## ВЫВОДЫ

1. Низкая степень дифференцировки опухоли (G = 3) увеличивает риск возникновения местных рецидивов при выполнении органосохраняющих операций у пациентов с местно-распространенным РМЖ после системной НАХ до 21 %.

2. При достижении pCR после неoadъювантной системной терапии процент рецидивов после мастэктомий и органосохраняющих операций равен 6,3 и 6,0 % соответственно и не имеет отличий.

3. У пациентов с частичным регрессом опухоли риск возникновения рецидива при выполнении ор-

ганосохраняющих операций достигает 17,0%, в группе пациентов после радикальных операций – 6,3%.

4. При люминальном В HER2-отрицательном подтипе РМЖ уровень рецидивов при выполнении органосохраняющих операций при местно-распространенном РМЖ после системной НАХ составляет 21,4% против 1,9% в когорте пациентов с мастэктомиями.

5. У трижды негативного биологического подтипа РМЖ в случае органосохраняющих операций при местно-распространенном РМЖ после системной НАХ количество рецидивов составляет 18,2%, в группе мастэктомий этот показатель составляет 6,3%.

6. Самым безопасным биологическим подтипом для выполнения органосохраняющих операций при местно-распространенном РМЖ после системной НАХ является люминальный А, при котором наблюдается минимальный уровень рецидива, и составляет 0,35%.

7. Риск рецидива резко возрастает при отсутствии послеоперационной лучевой терапии до 28,6%.

8. Группа пациентов моложе 40 лет имеют повышенный риск рецидива, достигающий до 9,3%.

При правильном подборе неoadъювантной системной терапии с учетом биологического подтипа опухоли, учитывая степень клинического и патоморфологического регресса опухоли, а также при правильном подборе оперативного пособия возможно снизить количество рецидивов и увеличить безопасность использования органосохраняющей хирургии при местно-распространенном РМЖ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Божок А. А., Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В. и др. Прогностические и предсказывающие факторы при раке молочной железы // Вопросы онкол. – 2005. – № 4. – С. 434–443.
2. Летагин В. П., Полевая Е. Б., Огнерубов Н. А., Бялик А. Я. Органосохраняющие и функционально щадящие операции в комплексном лечении IIб–IIIб стадий рака молочной железы // Актуальные вопросы онкол. – Барнаул, 1992. – Ч. 1. – С. 133–135.
3. Мерабишвили В. М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. – СПб., 2009. – С. 164–165.
4. Мерабишвили В. М. Выживаемость онкологических больных. Вып. 2. Ч. 1. – СПб., 2011. – 350 с.
5. Пак Д. Д. Эволюция хирургического лечения рака молочной железы: от расширенных мастэктомий до органосохраняющего лечения // V Росс. онкол. конф. – М., 2001. – С. 21–30.
6. Портной С. М. Роль хирургического метода в лечении местнораспространенного и диссеминированного рака молочной железы // Практ. онкол. – 2000. – С. 57–60.
7. Семиглазов В. Ф. Хирургическое лечение рака молочной железы (история и современность) // Практ. онкол. – 2001. – Т. 3. – № 1. – С. 21–28.
8. Семиглазов В. Ф., Орлов А. А. Современная неoadъювантная и адъювантная химио- и гормонотерапия рака молочной железы: пособие для врачей. – СПб., 1998. – С. 24.

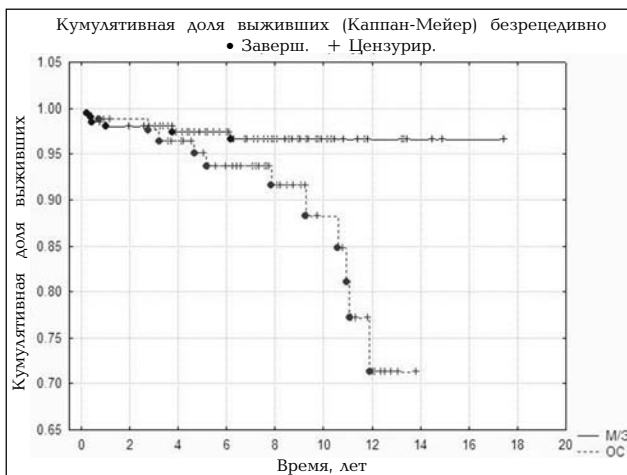


Рис. 7. Общая выживаемость по видам операций

9. Семиглазов В. Ф., Махницас А. Г., Семиглазова Т. Ю. и др. Неoadъювантная системная терапия рака молочной железы: рук-во для врачей. – СПб., 2012. – 109 с.

10. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В., Махницас А. Г. Рак молочной железы. Химиотерапия и таргетная терапия. – М.: МЕД пресс-информ, 2012. – 360 с.

11. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В. Рак молочной железы: биология, местное и системное лечение. – М.: СИМК, 2014. – 352 с.

12. Colleoni M., Bagnardi V., Rotmensz N. et al. A risk score to predict disease-free survival in patients not achieving a pathological complete remission after preoperative chemotherapy for breast cancer // Ann. Oncol. – 2009. – Vol. 20. – P. 1178–1184.

13. Guarneri V., Piacentini F., Ficarra G. et al. A prognostic model based on nodal status and Ki-67 predicts the risk of recurrence and death in breast cancer patients with residual disease after preoperative chemotherapy // Ann. Oncol. – 2009. – Vol. 20. – P. 1193–1198.

14. Jones R. L., Salter J., A'Hern R. et al. The prognostic significance of Ki67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. – 2009. – Vol. 116. – P. 53–68.

## РЕЗЮМЕ

О. Л. Петренко

### Особенности хирургического лечения местно распространенного рака молочной железы после неoadъювантной системной терапии

Из базы данных НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова отобраны пациенты с местнораспространенным (T2-4N0-3M0) раком молочной железы (РМЖ), получившие неoadъювантную системную терапию с последующим выполнением хирургического этапа лечения (радикальная мастэктомия или органосохраняющая операция). В работе проанализированы данные первого в Российской Федерации канцер-регистра, располагающего базой данных более чем на 5000 больных РМЖ. В соответствии с основной целью работы из базы данных получена информация о 286 больных с местнораспространенным РМЖ (IIb–IIIb клинические стадии), получивших неoadъювантную терапию с последующим хирургическим лечением (радикальная мастэктомия или органосохраняющая операция). Срок наблюдения – от 2 до 10 лет. Проведена оценка эффективности применения неoadъю-

ювантной химиотерапии, эндокринотерапии и таргетного лечения. Определены основополагающие клинические, патоморфологические и биологические факторы (HER2, ER, PR, степень злокачественности), оказывающие решающее значение для планирования адекватного неoadъювантного лечения, что позволяет индивидуализировать план лечения больной, способствует повышению эффективности комплексного лечения, увеличению общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с местнораспространенным РМЖ, подвергнутых органосохраняющим операциям.

**Ключевые слова:** местно распространенный рак молочной железы, неoadъювантная терапия, органосохраняющая хирургия, прогноз.

## SUMMARY

*O. L. Petrenko*

**The peculiarities of surgical service of locally advanced breast cancer after neoadjuvant systemic treatment**

Patients with locally advanced (T2-4N0-3M0) breast cancer, receiving neoadjuvant systemic treatment with the following

application of surgical treatment stage (radical mastectomy or conservative surgery) were selected from the data base. The data of the first cancer register in the Russian Federation, disposing the data base for more than 5000 patients with breast cancer were analyzed in this work. Consistent with the primary goal of the work the information about 286 patients with locally advanced breast cancer (clinical stages IIB-IIB), receiving neoadjuvant systemic treatment with the following application of surgical treatment stage (radical mastectomy or conservative surgery), was obtained from the data base. The follow up period is from 2 to 10 years. The estimation of application efficiency of neoadjuvant chemotherapy, hormonal treatment and target therapy was done. The basic clinical, pathomorphological and biological factors (HER2, ER, PR, degree of malignancy), decisive for planning of relevant neoadjuvant treatment, enabling to customize medical disposal for a patient and contributing to the increase of comprehensive treatment, rising of general and relapse free survival of patients with locally advanced breast cancer, who underwent breast-conserving surgeries.

**Keywords:** locally advanced breast cancer, neoadjuvant treatment, conservative surgery, prognostication.

© Н. Н. Петрова, Е. Е. Воинкова, 2015 г.  
УДК 616.89-08

**Н. Н. Петрова, Е. Е. Воинкова**

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ

Кафедра психиатрии и наркологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета

### ВВЕДЕНИЕ

Повышенное внимание к вопросу терапии первого психотического эпизода сохраняется в течение многих лет. Первое пятилетие заболевания считается прогностически важным периодом, когда патологические процессы наиболее активны, но и максимально пластичны [1]. Внедрение оптимальных алгоритмов оказания психиатрической помощи пациентам на начальных этапах развития шизофрении необходимо для сохранения их удовлетворительного социального функционирования [9], снижения риска суицидального поведения [13] и сокращения экономического бремени заболевания. Комплексный подход, сочетающий эффективную и безопасную фармакотерапию и психосоциальную реабилитацию, призван обеспечить достижение поставленной цели [2, 4, 14].

Высокая эффективность и благоприятный профиль переносимости атипичных антипсихотиков, подтвержденные доказательными исследованиями [3, 5], позволили рекомендовать их в качестве препаратов выбора у больных с впервые возникшими психотическими состояниями [6, 7, 8, 12]. Тем не менее долгое время преимущество на этапе купирующей терапии при шизофрении оставалось за типичными антипсихотиками, что было обусловлено, главным образом, возможностью их применения в инъекционных формах с достижением быстрой седации. Появление новых форм антипсихотиков второго поколения, в том числе инъекционных, таблетированных форм для рассасывания, расширило возможности применения этих препаратов у пациентов с низкой приверженностью лечению.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были обследованы 56 пациентов, страдающих шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, которые находились на стационарном лечении в ГКУЗ ЛО «Дружносельская психиатрическая больница» и СПбГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 3 им. И. И. Скворцова-Степанова». Продолжительность заболевания в среднем составила  $2,7 \pm 0,6$  года, количество перенесенных приступов не превышало трех. Таким образом, все пациенты, включенные в исследование, соответствовали критериям первого психотического эпизода. Критериями исключения явились наличие органического поражения головного мозга, актуальная сопутствующая патология, зависимость от психоактивных веществ.



В выборку вошли преимущественно пациенты с диагнозами «Параноидная шизофрения» (26 человек, 46 %) и «Острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении» (21 человек, 37,5 %). У 5 больных (9 %) был установлен диагноз «Шизоаффективное расстройство», у 4 (7,1 %) — «Простая шизофрения».

Пациенты I группы сравнения получали лечение атипичными антипсихотиками: 19 пациентов (67,9 %) получали оланзапин, 9 (32,1 %) — арипипразол. Пациентам II группы проводилась терапия с использованием типичных антипсихотиков, из них 17 больных (60,7 %) получали галоперидол, 11 (39,3 %) — клопиксол.

По демографическим характеристикам группы сравнения были сопоставимы. Средний возраст больных I группы составил  $24,6 \pm 4,3$  года, II группы —  $26,1 \pm 3,2$  года. В группах сравнения 64,3 и 71,4 % больных соответственно были мужского пола.

Группы сравнения статистически значимо не отличались по образовательному уровню. Только среднее образование имели 22 пациента (39,3 %); среднее специальное — 14 (25 %). Высшее образование получили 12 человек (21,4 %), принявших участие в исследовании, незаконченное высшее образование — 8 (14,3 %) пациентов. 25 больных (44,7 %) работали или учились на момент поступления в стационар, 18 человек (32,1 %) не работали и не учились более года, 13 пациентов (23,2 %) — более трех лет. Инвалидов среди больных не было.

В исследовании применяли шкалу позитивных и негативных симптомов («Positive and Negative Syndrome Scale», PANSS) для оценки выраженности психопатологической симптоматики [10] при поступлении пациента в стационар и на этапе становления лекарственной ремиссии. Оценка переносимости терапии осуществлялась с помощью шкалы побочных эффектов (UKU) [11].

Анализ полученных данных проводился с использованием непараметрических методов статистики (критерий Манна — Уитни, точный критерий Фишера). Обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ «Statistica for Windows, 8».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выраженность психопатологической симптоматики в группах сравнения на первом этапе обследования (при поступлении в стационар) достоверно не различалась. Суммарный балл по PANSS в первой группе составил  $106,6 \pm 13,1$ , во второй —  $102,8 \pm 13,6$ .

Таблица 1

Динамика симптоматики по PANSS в группах сравнения в процессе лечения

Симптоматика	I группа		II группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Позитивная (сумма пп. 1–7)	$25,1 \pm 4,4$	$12,9 \pm 2,5$	$26,1 \pm 4,2$	$13,3 \pm 2,8$
Негативная (сумма пп. 8–14)	$28,3 \pm 4,8$	$13,7 \pm 3,1^*$	$25,6 \pm 4,4$	$17,6 \pm 3,4^*$
Общая психопатологическая (сумма пп. 15–30)	$53,2 \pm 8,3$	$31,6 \pm 6,3$	$51,1 \pm 6,7$	$32,4 \pm 6,1$
Суммарный балл по PANSS	$106,6 \pm 13,1$	$58,2 \pm 6,5^{**}$	$102,8 \pm 13,6$	$63,3 \pm 5,5^{**}$

\* —  $p < 0,01$  по критерию Манна–Уитни; \*\* —  $p < 0,05$  по критерию Манна–Уитни.

Таблица 2

Распространенность побочных эффектов в группах сравнения по шкале UKU

Побочные эффекты	I группа		II группа	
	абс.	%	абс.	%
Психические	10*	35,7*	18*	64,3*
Неврологические	5*	17,9*	14*	50,0*
Вегетативные	3	10,7	4	14,3
Другие	5	17,9	8	28,6

\* —  $p < 0,05$  точный критерий Фишера.

У всех обследованных пациентов был получен положительный ответ на терапию. В процессе лечения атипичными антипсихотиками удалось добиться редукции суммарного балла по PANSS на 45,4 %, а в группе, получавшей традиционные нейролептики, редукция выраженности симптоматики составила 38,4 %. После лечения суммарный балл PANSS в группе больных, получавших терапию антипсихотиками второго поколения, был достоверно ниже, чем в группе пациентов, получавших антипсихотики первого поколения ( $p < 0,05$  по критерию Манна — Уитни), причем преимущественно за счет редукции негативной симптоматики. Выраженность негативных расстройств по PANSS на втором этапе исследования в I группе сравнения достигла  $13,7 \pm 3,1$  балла, а во II группе —  $17,6 \pm 3,4$  балла. Редукция негативных симптомов по сравнению с первоначальной оценкой составила 51,6 и 31,2 % соответственно ( $p < 0,01$  по критерию Манна — Уитни). Достоверных различий в выраженности позитивной и общей психопатологической симптоматики в группах сравнения не обнаружено.

Распространенность нежелательных побочных эффектов в группе больных, получавших лечение атипичными антипсихотиками, была ниже по сравнению с таковой в группе пациентов, получавших лечение традиционными антипсихотиками ( $p < 0,05$ ; точный критерий Фишера). В I группе побочные эффекты различной выраженности были отмечены у 46,4 % (13 пациентов), во второй — у 64,3 % (18 пациентов).

В обеих группах выявлены психические побочные эффекты (нарушение концентрации, астения, сонливость) и неврологические (тремор, акатизия, ригидность мышц), но частота их в группах сравнения достоверно отличалась (табл. 2). Приблизительно

тельно одинаковое количество пациентов в обеих группах жаловались на периодическую тошноту и гиперсаливацию. Спектр побочных эффектов, обозначенных согласно методике UKU как «другие», был различным при применении антипсихотиков первой и второй генерации. У больных, принимавших антипсихотики второго поколения, отмечалась заметная прибавка в весе, создающая субъективный дискомфорт у пациентов, а у пациентов, получавших антипсихотики первого поколения, наблюдались тахикардия и головные боли.

Выраженность отдельных нежелательных явлений, возникавших при терапии атипичными антипсихотиками, не превышала 1 балла по шкале UKU, что соответствует легкой выраженности симптома. При лечении типичными антипсихотиками выраженность побочных эффектов в виде тремора, сонливости, астении часто соответствовала среднему уровню.

Частота нежелательных побочных эффектов в подгруппе пациентов, принимавших оланзапин, оказалась выше, чем в подгруппе больных, получавших терапию арипипразолом ( $p < 0,05$ ; точный критерий Фишера). Побочные эффекты легкой степени выраженности испытывали 12 человек, принимавших оланзапин. Только у 1 пациента, получавшего арипипразол, отмечались сонливость, астения и нарушение концентрации (подгруппа «Психические побочные эффекты» в соответствии со шкалой UKU). Частотный анализ отдельных категорий побочных эффектов в соответствии со шкалой UKU затруднен ввиду существенной разницы в размере выборок ( $n = 19$  для подгруппы оланзапина и  $n = 9$  для подгруппы арипипразола). Лечение арипипразолом не вызвало у больных, участвовавших в исследовании, неврологических, вегетативных и других побочных эффектов. Увеличение частоты психических побочных эффектов в подгруппе пациентов, получавших лечение оланзапином, по сравнению с подгруппой арипипразола носит характер статистической тенденции ( $p = 0,07$ ; точный критерий Фишера). Галоперидол и клопиксол по выраженности и распространенности нежелательных эффектов статистически значимо не отличались.

## ВЫВОДЫ

В ходе купирующей терапии больных с первым психотическим эпизодом удалось добиться терапевтического ответа и значимой редукции психопатологической симптоматики во всех случаях, независимо от вида антипсихотической терапии. Однако снижение уровня негативной симптоматики в группе пациентов, принимавших атипичные антипсихотики (оланзапин или арипипразол), было более выражено по сравнению с таковым у пациентов, получавших традиционные нейролептики (галоперидол или клопиксол). Между собой антипсихотики одного

поколения по эффективности влияния на психопатологическую симптоматику при лечении первого эпизода достоверно не отличались.

Психические и неврологические побочные эффекты имели место в обеих группах, но при терапии атипичными антипсихотиками встречались значительно реже и были менее выражены. Большинство случаев возникновения побочных эффектов в группе больных, получавших атипичные антипсихотики, связано с приемом оланзапина. Арипипразол характеризуется заметно лучшей переносимостью при сопоставимой эффективности по сравнению с оланзапином.

Таким образом, согласно результатам исследования, антипсихотики второго поколения обладают большей эффективностью в отношении негативной симптоматики и лучшей переносимостью по сравнению с антипсихотиками первого поколения у больных с расстройствами группы шизофрении в рамках первого психотического эпизода.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гурович И. Я., Шмуклер А. Б., Сторожакова Я. А. Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация психически больных // Росс. психиатр. журн. — 2006. — № 2. — С. 61—64.
2. Гурович И. Я., Шмуклер А. Б. Купирующая терапия атипичными антипсихотиками больных с впервые возникшими психотическими состояниями // Соц. и клин. психиатрия. — 2011. — Т. 21. — №4. — С. 51—57.
3. Данилов Д. С. Дифференцированное применение современных антипсихотических средств при лечении шизофрении // Журн. неврол. и психиатрии. — 2009. — № 4. — С. 89—94.
4. Зайцева Ю. С. Первый психотический эпизод. Пятилетний катамнез: клико-нейропсихологическое исследование: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2010. — 198 с.
5. Мосолов С. Н., Калинин В. В., Еремин А. В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении (метаанализ оригинальных исследований оланзапина, рисперидона, кветиапина, клозапина и галоперидола) // Новые достижения в терапии психических заболеваний / под ред. С. Н. Мосолова. — М., 2002. — С. 82—94.
6. Мосолов С. Н., Цукарзи Э. Э., Алфимов П. В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // Соврем. терапия псих. расстройств. — 2014. — № 1. — С. 27—36.
7. Стандарты оказания помощи больным шизофренией. Московский НИИ психиатрии Росздрава / под ред. В. Н. Краснова, И. Я. Гуровича, С. Н. Мосолова, А. Б. Шмуклера. — М., 2006.
8. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Optimal use recommendations for atypical antipsychotics: combination and high-dose treatment strategies in adolescents and adults with schizophrenia. — Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2011. — P. 1—30.
9. Ho В. С., Andreasen N. С., Flaum M. et al. Untreated initial psychosis: its relation to quality of life and symptom remission in first-episode schizophrenia // Am. J. Psychiatry. — 2000. — Vol. 157. — № 5. — P. 808—815.
10. Kay S. R., Fiszbein A., Opler L. A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // Schizophr. Bull. — 1987. — Vol. 13. — № 2. — P. 261—276.

11. *Lingjaerde O., Ahlfors U. G., Bech P. et al.* The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients // *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* — 1987. — Vol. 334. — P. 1–100.

12. *McClellan J., Stock S.* American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* — 2013. — Vol. 52. — №9. — P. 976–990.

13. *Melle I., Barrett E. A.* Insight and suicidal behavior in first-episode schizophrenia // *Expert. Rev. Neurother.* — 2012. — Vol. 12. — № 3. — P. 353–359.

14. *Tandon R., Nasrallah H. A., Keshavan M. S.* Schizophrenia, «just the facts» 5. Treatment and prevention. Past, present, and future // *Schizophr. Res.* — 2010. — Vol. 122. — P. 1–23.

## РЕЗЮМЕ

*Н. Н. Петрова, Е. Е. Воинкова*

Сравнительная оценка эффективности психофармакотерапии больных с первым психотическим эпизодом

Приведены результаты исследования динамики психического состояния пациентов с первым психотическим эпизодом в процессе терапии типичными (галоперидол и клопиксол) и атипичными (оланзапин и арипипразол) антипсихотиками. Выявлены различия во влиянии на негативные расстройства. Проведена сравнительная оценка переносимости препаратов, проанализированы различия в спектре нежелательных побочных эффектов.

**Ключевые слова:** шизофрения, первый психотический эпизод, терапия.

## SUMMARY

*N. N. Petrova, E. E. Voinkova*

Comparative evaluation of psychopharmacotherapy inpatients with the first-episode psychosis

Dynamics of mental state in patients with the first-episode psychosis during the course of therapy with typical (haloperidol and clopixon) and atypical (olanzapine and aripiprazole) antipsychotics was studied. The differences in the impact on the negative disorders and spectrum of side effect were found.

**Keywords:** schizophrenia, the first-episode psychosis, therapy.

© Коллектив авторов, 2015 г.  
УДК 616.6-006.6-08.84-06-001

**С. А. Сидорова, М. И. Школьник,  
О. А. Богомолов, Г. М. Жаринов**

## ЧАСТОТА ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧИВШИХ КОМБИНИРОВАННОЕ ГОРМОНОЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕ ЗАКРЫТИЯ ЭПИЦИСТОСТОМЫ

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург

### ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем урологии [10, 14, 17]. У большинства больных в России впервые РПЖ выявляется при обращении к врачу по поводу нарушения мочеиспускания, причиной которого в 60–80 % случаев является обструкция мочевыводящих путей [2, 8, 13, 11, 20, 22]. Инфравезикальная обструкция, обструкция пузырно-уретрального отдела, связанная с увеличением уретрального сопротивления, проявляющаяся высоким детрузорным давлением и снижением максимальной скорости потока мочи [11]. Одним из вариантов дренирования мочевого пузыря у пациентов с острой

и хронической задержкой мочи при невозможности катетеризации или одномоментного выполнения трансуретральной резекции предстательной железы (ТУР ПЖ) является установка эпицистостомы (ЭЦС). По данным литературы, при возникновении острой задержки мочи (ОЗМ) у больных РПЖ в половине случаев выполняется эпицистостомия [5]. Длительное существование ЭЦС у больных РПЖ может приводить к развитию микроцистита, образованию камней мочевого пузыря, возникновению пузырно-мочеточникового рефлюкса и септических осложнений [6, 12, 15, 18, 21].

Около 50–70 % пациентов с наличием обструкции мочевыводящих путей имеют распространенные формы РПЖ, поэтому комбинированная гормонотерапия является основным способом лечения данной категории больных [3, 4, 9]. Применение гормональных препаратов позволяет не только оказать противоопухолевое действие, но также эффективно уменьшить объем предстательной железы [19, 16, 23].

Наличие ЭЦС не является абсолютным противопоказанием к ДЛТ, однако облучение предстательной железы на фоне ЭЦС повышает риск лучевых повреждений.

**Цель исследования** — проанализировать частоту лучевых повреждений у больных РПЖ, получавших комбинированное гормонотерапевтическое лечение, после закрытия ЭЦС.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 79 больных РПЖ с установленной ранее ЭЦС по поводу ост-

Таблица 1

**Степень распространения РПЖ у больных обследованных групп**

РПЖ	Группа				P
	I (n = 47)		II (n = 32)		
	абс.	%	абс.	%	
Локализованный (T1-2N0M0)	12	25,5	9	28,1	>0,05*
Местно-распространенный (T3-4N0M0)	22	46,8	9	28,1	>0,05*
Метастатический (T1-4N1M0, T1-4N0-1M1)	13	27,6	14	43,7	>0,05*

\* –  $\chi^2$  Пирсона; \*\* – t-критерий Стьюдента.

рой (ОЗМ) или хронической (ХЗМ) задержки мочи, наблюдавшиеся в ФГБУ РНЦРХТ в период с 2000 по 2014 г. Методом лечения РПЖ являлась гормонолучевая терапия.

Медиана наблюдения за пациентами составила 77,6 месяца (интерквартильный размах – 64,9 – 99,4 месяца). Средний возраст больных составил 66,8±6,9 года. Критериями включения в исследовательскую группу являлись гистологически верифицированный диагноз аденокарциномы предстательной железы, наличие в анамнезе установленной ЭЦС и гормонолучевой терапии.

Пациенты были разделены на две группы:

I группа – 47 пациентов, которым ЭЦС была закрыта до начала проведения ДЛТ лечения;

II группа – 32 пациента, которым ДЛТ проводилась без закрытия ЭЦС.

Для проведения ГТ использовались различные аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона, антиандрогенные препараты. В качестве альтернативного метода ГТ 37 пациентам (46,8 %) была выполнена хирургическая кастрация.

Количество и размеры полей, разовая очаговая доза (РОД) и суммарная очаговая доза (СОД) для проведения дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) выбирались в зависимости от стадии онкологического процесса. Пациентам со стадией T1-2N0M0 проводилось локальное облучение. В поле облучения были включены предстательная железа с перипростатической клетчаткой и семенные пузырьки

в РОД 3 Гр, СОД 66 – 75 Гр. Локорегионарную ДЛТ получали пациенты с местно-распространенными формами РПЖ. На первом этапе выполнялась мегавольтная ДЛТ в статическом режиме. Облучение на область таза проводилось в РОД 2 Гр до СОД 40 – 50 Гр, на втором этапе выполнялось локальное облучение, СОД на предстательную железу доводилась до 66 –

74 Гр. В случае поражения костей таза, нижнепоясничного, крестцового отделов позвоночника, верхней трети бедренных костей на первом этапе проводили сегментарное облучение вышеуказанных областей в РОД 2 Гр до СОД 14 – 24 Гр. Далее осуществлялось локорегионарное и локальное облучение в соответствии с представленными выше режимами.

Для анализа частоты лучевых повреждений после закрытия ЭЦС применяли метод построения таблиц сопряженности (критерий  $\chi^2$  Пирсона, точный критерий Фишера при ожидаемой частоте признака меньше 5) в программе «Statistica v.6.1» (Statsoft, США). Для характеристики интервальных переменных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее значение и стандартное отклонение. Для оценки различий групп с нормальным распределением признака использовали t-критерия Стьюдента. При значении  $p < 0,05$  разница считалась статистически достоверной.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Группы пациентов были сопоставимы по степени распространенности опухолевого поражения (табл. 1). Средний возраст больных I группы составил 66,8±7,9 года, а II группы – 66,9±5,2 года ( $p > 0,05$ ).

Проведен сравнительный однофакторный анализ частоты развития лучевых осложнений в исследовательских группах. Результаты свидетельствуют, что закрытие ЭЦС достоверно снижает риск возникновения лучевого цистита и ректита, а также развития микроцистита после проведения ДЛТ (табл. 2).

Риск развития лучевого цистита у больных РПЖ, которым ЭЦС не закрывалась до начала проведения ДЛТ, увеличивался в 11,7 раза (95 % ДИ 1,5 – 89,4). Риск развития лучевого ректита и микроцистита при не закрытии ЭЦС возрастал в 7,3 раза (95 % ДИ 0,9 – 59,9) (табл. 3).

Таблица 2

**Частота осложнений и лучевых повреждений у больных РПЖ обследованных групп**

Осложнения	Группа				P*
	I (n = 47)		II (n = 32)		
	абс.	%	абс.	%	
ОЗМ	4	8,5	6	18,7	>0,05
ХЗМ	4	8,5	3	9,4	>0,05
Наложение ЭЦС	1	2,1	4	12,5	>0,05
Лучевой цистит	1	2,1	8	25,0	<0,05
Лучевой ректит	1	2,1	5	15,6	<0,05
Спаечная болезнь, острая кишечная непроходимость	0	0	1	3,1	>0,05
Микроцистис	1	2,1	5	15,6	<0,05

\* – точный критерий Фишера.

## ВЫВОДЫ

Таблица 3

Больные РПЖ с ЭЦС требуют большого внимания со стороны врачей в связи с отсутствием общепринятого алгоритма ведения таких пациентов. Очень часто у таких больных в связи с длительной установкой ЭЦС развивается микроцистит, возникает пузырно-мочеточниковый рефлюкс, развиваются септические осложнения [6, 12, 18, 21], образуются камни мочевого пузыря [15]. Механизм развития вышеуказанных осложнений обусловлен грубым нарушением функциональной деятельности мочевого пузыря, что вызывает патологические изменения взаимоотношений между сократительной деятельностью интрамурального отдела мочеточника и мочевого пузыря, что впоследствии приводит к нарушению противорефлюксного механизма [11].

В дальнейшем наличие сопутствующей патологии (хроническая инфекция мочевых путей) может значительно увеличивать риск развития поздних лучевых осложнений как со стороны мочевого пузыря, так и со стороны прямой кишки [1].

В нашей работе показана взаимосвязь между закрытием ЭЦС и частотой развития лучевых повреждений у больных РПЖ. Установлено, что своевременное закрытие ЭЦС-свища достоверно снижает риск развития лучевых осложнений и тем самым может предотвратить неудовлетворительные результаты лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александров В. П., Карелина М. И. Рак предстательной железы. — СПб.: МАПО, 2004. — С. 89–90.
2. Асааг О., Мешков В. В. Диагностика и лечение урологических осложнений рака предстательной железы: обзор литературы // Международ. мед. журн. — 2002. — № 4. — С. 22–27.
3. Бухаркин Б. В., Подрегульский К. Э. Рак предстательной железы // Клин. онкол. — 1999. — Т. 1. — № 1. — С. 10–13.
4. Дадашев Э. О., Фурашов Д. В., Селюжицкий И. В. Зоновая продукция ПСА и оценка ее роли в диагностике локализованного рака предстательной железы // Актуальные вопросы лечения онкоуролог. заболеваний: Материалы 3-й всеросс. науч. конф. с участием стран СНГ. — М., 1999. — С. 70–71.
5. Леонов О. В. Инвазивные технологии в паллиативном лечении распространенных форм рака предстательной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Омск, 2002.
6. Литвиненко А. Г. Бездренажный свищ мочевого пузыря (экспериментально-клинические исследования): автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Оренбург, 1971.
7. Лопаткин Н. А., Перепанова Т. С. Рациональная фармакотерапия в урологии: руководство. — М.: Литера, 2006. — С. 824.
8. Маринбах Е. Б. Рак предстательной железы. — М.: Медицина, 1980. — С. 160.

Относительный риск развития лучевых повреждений у больных РПЖ обследованных групп

Лучевое повреждение	Группа		ОР (95 %ДИ)	P
	I (n=47)	II (n=32)		
Цистит	1 (2,1 %)	8 (25,0 %)	11,7 (1,5–89,4)	<0,05
Ректит	1 (2,1 %)	5 (15,6 %)	7,3 (0,9–59,9)	<0,05
Микроцистит	1 (2,1 %)	5 (15,6 %)	7,3 (0,9–59,9)	<0,05

Примечание: ОР – относительный риск; 95 % ДИ – 95 %-й доверительный интервал.

9. Матвеев Б. П. Клиническая онкоурология. — М., 2003.

10. Мерабшвили В. М., Колабутин В. М., Беляев А. М. Онкологическая служба Санкт-Петербурга (оперативная отчетность за 2011–2012 годы, углубленная разработка базы данных регистра по международным стандартам). ПРР (IACR №221). — СПб.: Коста, 2013. — Т. 18. — С. 364.

11. Переверзев А. С., Коган М. И. Рак простаты. — Харьков: Факт, 2004. — С. 231.

12. Петлин А. В. Способ формирования запирающей цистостомы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2001.

13. Шапалыгин Л. В., Фурашов Д. В., Монаков Д. М. и др. Неотложные состояния при раке простаты // Актуальные вопросы лечения онкоуролог. заболеваний: Тезисы VI всеросс. науч.-практ. конф. // Онкоурология. — 2005. — Прил. «Комбинированное лечение онкоурологических заболеваний». — С. 108.

14. DeSantis C. E., Lin C. C., Mariotto A. B. et al. Cancer treatment and survivorship statistics // CA Cancer J Clin. — 2014. — Jun 1. — doi: 10.3322/caac.21235.

15. Dobrowolski Z. F., Weglarz W., Jakubik P. et al. Treatment of posterior and anterior urethral trauma // BJU Int. — 2002. — May. — № 89 (7). — P. 752–754.

16. Ebara S., Manabe D., Kobayashi Y. et al. The efficacy of neoadjuvant androgen deprivation therapy as a prostate volume reduction before brachytherapy for clinically localized prostate cancer // Acta. Med. Okayama. — 2007. — Vol. 61 (6). — P. 335–340.

17. Green N., Treible D., Wallack H. Prostate cancer: post-irradiation incontinence // J. Urol. — 1990. — Vol. 144 (2 Pt 1). — P. 307–309.

18. Margolin D. J. Retrospective analysis of traumatic bladder injury: does suprapubic catheterization alter outcome of healing? // Am. Surg. — 2004. — № 70 (12). — P. 1057–1060.

19. McLeod D. G. Hormonal therapy: historical perspective to future directions // Urology. — 2003. — Vol. 61 (2 Suppl 1). — P. 3–7.

20. Mommsen S., Petersen L. Transurethral catheter removal after bilateral orchiectomy for prostatic carcinoma associated with acute urinary retention // Scand. J. Urol. Nephrol. — 1994. — Vol. 28 (4). — P. 401–404.

21. Narayanawamy B., Wilcox D. T., Cuckow P. M. et al. The Yang-Monti ileovesicostomy: a problematic channel // BJU Int. — 2001. — № 87 (9). — P. 861–865.

22. Schmid H. P. The problem of obstruction, in prostate cancer // Urol. Res. — 1991. — Vol. 19 (6). — P. 323–326.

23. Zhong K., Li W., Gui M. et al. Improvement of lower urinary tract symptoms in patients with prostate cancer treated with maximal androgen blockade // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. — 2011. — Vol. 36 (9). — P. 849–853.

## РЕЗЮМЕ

С. А. Сидорова, М. И. Школьник, О. А. Богомолов, Г. М. Жаринов

**Частота лучевых повреждений у больных раком предстательной железы, получивших комбинированное гормонально-лучевое лечение после закрытия эпицистостомы**

Цель исследования — проанализировать частоту лучевых повреждений у больных раком предстательной железы, получавших комбинированное гормонально-лучевое лечение, после закрытия эпицистостомы. В исследование были включены 79 больных раком предстательной железы с установленной ранее эпицистостомой (ЭЦС) по поводу острой или хронической задержки мочи. Все пациенты были разделены на две группы: I группа состояла из 47 пациентов, которым эпицистостома была закрыта до начала проведения лучевой терапии; II группа состояла из 32 пациентов, которым лучевая терапия проводилась без закрытия эпицистостомы. Закрытие эпицистостомы достоверно снижает риск возникновения лучевого цистита и ректита, а также развития микроцистита после проведения лучевой терапии ( $p < 0,05$ ). Риск развития лучевого цистита у больных, которым эпицистостома не закрывалась до начала проведения лучевой терапии, увеличивался в 11,7 раза (95 % ДИ 1,5–89,4). Риск развития лучевого ректита и микроцистита при незакрытии ЭЦС возрастал в 7,3 раза (95 % ДИ 0,9–59,9). Своевременное закрытие эпицистостомы достоверно снижает риск развития лучевых осложнений и тем самым может предотвратить неудовлетворительные результаты лечения.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, эпицистостома, гормонотерапия.

**SUMMARY**

*S. A. Sidorova, M. I. Shkolnik, O. A. Bogomolov, G. M. Zharinov*

**The frequency of radiation damage in patients with prostate cancer who received the combined treatment after closure of cystostomy**

Objective: to analyze the frequency of radiation damage in patients with prostate cancer who underwent combined hormonal and radiation treatment after closing cystostomy. Materials and methods: in the study included 79 patients with prostate cancer with cystostomy that had been diagnosed concerning acute or chronic retention of urine. All patients were divided into two groups: I group was consisted of 47 patients with cystostomy that was closed before starting radiation therapy; II group was consisted of 32 patients who underwent radiation therapy without closure cystostomy. Results: the cystostomy closure significantly reduced the development risk of cystitis, rectitis and microcystitis after radiotherapy ( $p < 0.05$ ). The risk of cystitis in patients, who received radiation therapy without closure of cystostomy increased in 11.7 times (95% CI 1.5-89.4). The risk of rectitis and microcystitis in this group increased in 7.3 times (95% CI 0.9-59.9). Conclusions: the cystostomy closure significantly reduced the risk of radiation complications and may prevent poor outcomes.

**Keywords:** prostate cancer, cystostomy, combined hormonal and radiation therapy.

© Коллектив авторов, 2015 г.  
УДК 616.831-005.4 + 616.833-036.12

**Д. Г. Смолко, К. Т. Алиев,  
Е. В. Бондаренко, Д. А. Лобацевич,  
О. Т. Макарова, Г. В. Пономарев,  
М. В. Шумили**

**К ВОПРОСУ ОБ ИШЕМИИ  
СТВОЛА МОЗГА И ХРОНИЗАЦИИ  
ЛЮМБОИШИАЛГИИ**

Кафедра неврологии и нейрохирургии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

**ВВЕДЕНИЕ**

Известна частота сосудистых заболеваний головного и спинного мозга, так же как и болевые синдромы в области спины.

При наличии грыжевых выпячиваний межпозвоночных дисков, подтвержденных нейровизуализационными методиками, встречается большая гамма интенсивности и продолжительности болевых ощущений (локальных и корешковых). Нами была поставлена задача проанализировать клинику грыж дисков ниже третьего пояснично-

го позвонка и сопоставить это у двух групп пациентов — с наличием сосудисто-мозговой недостаточности в стволе головного мозга и без таких нарушений.

Возникла гипотеза, что при ишемии в мозговом стволе нарушается функция антиноцицептивной системы с дефицитом секреции эндорфинов в ядрах голубого пятна, и, как следствие, болевые импульсы от диско-радикулярного конфликта в пояснице слабо тормозятся на уровне ствола мозга и входят в сознание пациента, вызывая устойчивое болевое страдание.

В современных условиях сравнительно легко можно определять хроническое нарушение кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне по данным транскраниальной доплерографии и магнитно-резонансной ангиографии, которые достоверно выявляют гипоплазии позвоночных артерий и другое их аномальное строение, приводящее к уменьшению кровотока в их бассейне.

Вместе с тем широкое внедрение магнитно-резонансной томографии (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника стало часто выявлять у пациентов грыжи нижних поясничных дисков даже в тех случаях, когда сами они и лечащие врачи это и не предполагают. Многие пациенты не могут указать моменты в своей жизни, при которых мог-

ла бы сформироваться такая грыжа [1, 2, 5 – 7, 13]. В целом наш клинический опыт показывает, что предопределяющее значение в формировании грыжевого выпячивания имеет слабый мышечный корсет, патология соединительной ткани с повышенной растяжимостью связочного аппарата позвоночника, остеохондроз межпозвонковых дисков, врожденные аномалии позвоночника и т. п. [15]. Работы с анализом особенностей патогенеза и клинической картины при дегенеративно-дистрофических поражениях позвоночника систематизированы в монографиях Я. Ю. Попелянского и других исследованиях [6, 13, 18]. Только в единичных работах обращается внимание на сосудистый фактор (артериальный и венозный) в патогенезе особенностей клиники спондилогенных неврологических проявлений [5, 15]. Однако практика показывает, что сосудистый фактор имеется почти во всех случаях формирования грыж межпозвонковых дисков, и если его учитывать в лечебных комплексах, то у большинства удается добиваться более быстрого и полного эффекта в смысле регресса неврологического дефицита. Недавно проведен анализ эффективности нового лекарственного противоотечного и вентонизирующего препарата L-лизина эсцината в терапии больных с дискогенно-венозной люмбосакральной радикуломиелоишемией и подтверждена его достаточно высокая эффективность [3, 4, 19 – 21].

**Целью** исследования было определить степень выраженности и длительность болевого синдрома у пациентов с грыжами нижнепоясничных дисков при наличии или отсутствии недостаточности кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне вследствие гипоплазии одной из позвоночных артерий или их патологической извитости, а также влияние низкодозированного нейроцитопротектора кортексина на динамику длительно существующей (более 3 месяцев) спондилогенной боли в пояснице.

В доступной литературе мы не встретили работ по изучению эффективности этого препарата при грыжах поясничных межпозвонковых дисков с длительным (более 3 месяцев) болевым синдромом корешкового типа.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 60 пациентов, находившихся на лечении в клинике неврологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова и на его клинических базах городских многопрофильных стационаров (ГМКБ № 2, № 31, № 46 и др.).

По дизайну это было рандомизированное сопоставляемое клиническое исследование. Интенсивность боли оценивали с помощью опросника Роланда – Морриса «Боль в нижней части спины и

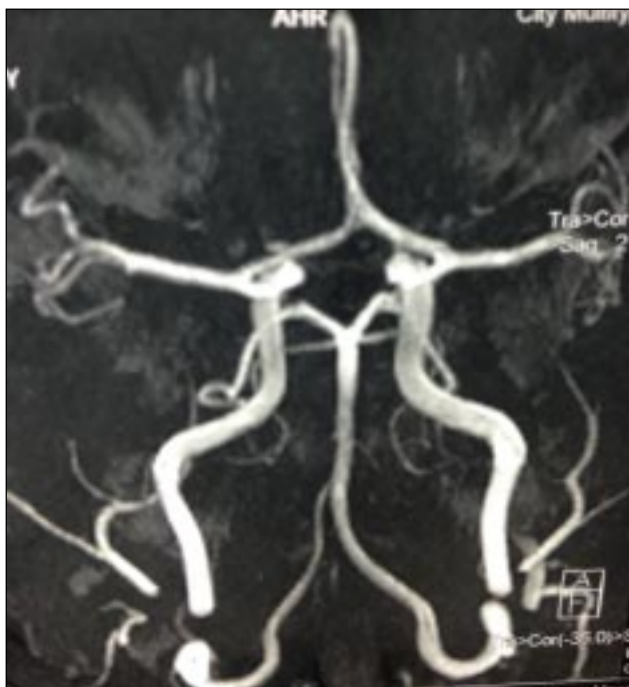


Рис. 1. Наблюдение 1. Б-й Г. И. Н., 45 лет. МР-ангиография. Видна гипоплазия правой позвоночной артерии (показана стрелкой)



Рис. 2. Наблюдение 2. Б-я Н. Н. Н., 38 лет. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника. Видны задняя грыжа диска L5 – S1 (стрелка 1); передняя секвестрированная грыжа диска L4 – L5 и задний спондилолистез тела позвонка L5 – L4 (стрелки 2); расширенные центральные вены тел позвонков L1 – L4 (стрелки 3); расширенные подкожные вены пояснично-крестцового ромба Михаэлиса (стрелка 4)



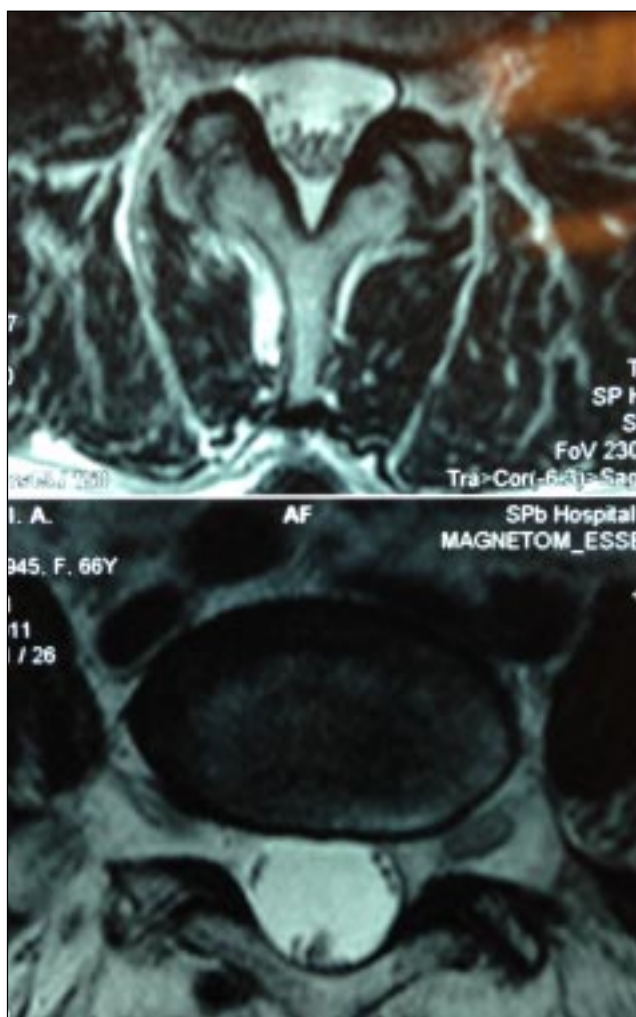


Рис. 3. Наблюдение 5. Б-я П. И. А. Поперечные срезы МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника при грыже дика L4 – L5: на срезе через тело позвонка L4 над грыжей диска видны многие расширенные вены корешков конского хвоста (показано стрелкой 1); на срезе через тело позвонка L5 ниже грыжи диска застойных корешковых вен меньшее число (показано стрелкой 2)

нарушение жизнедеятельности» и Освестровского опросника нарушения жизнедеятельности при боли в нижней части спины. У 20 пациентов выполнена ЭНМГ до и после лечения кортексином.

Обязательным методом исследования была магнитно-резонансная церебральная ангиография, а также томография позвоночника на аппарате от 1,5 до 3,0 Тесла, позволяющая оценивать состояние не только костных структур позвоночника, но и межпозвоночных дисков, а также пара-интравerteбральных мягких тканей (рис. 1 – 3). О наличии гипоплазии позвоночной артерии судили и по размерам отверстий для таких артерий в поперечных отростках шейных позвонков на соответствующих поперечных МРТ-срезах (рис. 4).

Всем проводили клиническое и биохимическое исследование крови, мочи, у части пациентов –



Рис. 4. Наблюдение 11. Б-й С. П. И., 58 лет. Поперечный срез МРТ на уровне позвонка С3: видно врожденное сужение отверстия для правой позвоночной артерии в поперечном отростке (показано стрелкой), что свидетельствует о гипоплазии этой артерии

ликвора, электромиограммы, электронейромиограммы, доплерография. Вся информация вносилась в специально разработанную «Кодовую карту больного дискогенной люмбосакральной радикуломиелопатией».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все 60 пациентов были разделены на три группы. В первую, контрольную, группу сравнения вошли 20 пациентов, у которых не было признаков хронического нарушения кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне ни по данным клиники, ни по результатам МРТ-ангиографии и доплерографии; им проводили общепринятое медикаментозное и физиопроцедурное лечение, массаж мышц спины и нижних конечностей. Во вторую, основную, группу вошли 40 больных, у которых были выявлены признаки хронического нарушения кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне (по данным МРТ-ангиографии, транскраниальной доплерографии) и наличие грыжи нижнепоясничного диска. 20 пациентов этой группы получали общепринятое в клинике медикаментозное и физиопроцедурное лечение (первая подгруппа) и 20 пациентов (вторая подгруппа), наряду с вышеуказанным комплексом лечения, получали препарат кортексин по 20 мг внутримышечно (растворяли в 2 мл физраствора) 1 раз в сутки в течение 10 дней. Распределение больных по полу и возрасту в обеих группах показано в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, гендерные различия в группах несущественны, при этом в исследование были включены всего 29 (48,3 %) мужчин и 31 (51,7 %) женщина. Группы сопоставимы и по возрасту: наибольшее число больных были в возрасте от 46 до 55 лет – 28 человек (45,6 %).



Всем пациентам детально исследовали неврологический статус при поступлении в клинику и после 10-й инъекции препарата кортексина. В обеих группах неврологический статус сопоставлялся при поступлении и при выписке.

Уровень и частота грыж межпозвонковых дисков в обеих группах были примерно одинаковыми, наиболее часто грыжа возникала изолированно одного из дисков L4 – L5 – у 23, L5 – S1 – у 28 (всего у 85,0 %). Сочетание грыж этих двух дисков встречалось у 9 (15,0 %).

Ведущие клинические неврологические проявления у исследованных пациентов в основной и контрольной группах были примерно с одинаковой частотой и состояли из выраженной боли, локальной (у 100 % пациентов) и корешковой (у 92,0 %). Вибрационная чувствительность на лодыжках голени отсутствовала у 89,0 % или была укорочена более чем на 50 % у остальных 11,0 %. Корешковая гипестезия в одном или двух дерматомах выявлялась у 73,5 % исследованных больных. Реже гипестезия имела пятнистый характер локализации на стопе и голени.

Часто выявлялись нарушения функции пояснично-крестцовых мотонейронов в виде диффузного пареза проксимальных и/или дистальных отделов нижних конечностей с чертами миотомности. В основном страдали периферические мотонейроны, что проявлялось мышечной гипотонией, снижением или полной утратой глубоких рефлексов на ногах (коленных, ахилловых и с длинного разгибателя большого пальца стопы). Вследствие нарушения функции задних и боковых канатиков у ряда пациентов выявлялись умеренные расстройства походки с чертами сенситивной атаксии. Они отмечали неотчетливое ощущение твердости пола, пошатывание в стороны, особенно при закрывании глаз (в позе Ромберга) и при ходьбе в темноте. Функция сфинктеров тазовых органов страдала у каждого 5-го пациента в обеих группах.

Практически у всех больных обеих групп выявлялись нарушения статики и динамики поясничного отдела позвоночника в виде выпрямления (сглаженности) поясничного лордоза, выраженного ограничения амплитуды при наклонах туловища вперед и в стороны. Наряду с симптомами Нери, Ласага, Вассермана и особенно с отчетливым кашлевым феноменом, такие ограничения подвижности поясничного отдела позвоночника были связаны с наличием грыжи межпозвонкового диска, что визуализировалось на проведенных МРТ и КТ поясничного отдела позвоночника (рис. 2 – 3). У 65 % анализированных нами больных обеих групп обнаруживали расширенные подкожные вены в зоне

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту в основной и контрольной группах

Группа	Пол	Возраст, лет						Всего	
		30-45		46-55		56-75		абс.	%
		абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Основная (n = 40)	Ж	6	15,0	12	30,0	2	5,0	20	50,0
	М	9	22,5	8	20,0	3	7,5	20	50,0
Контрольная (n = 20)	Ж	3	15,0	4	20,0	4	20,0	11	55,0
	М	1	5,0	4	20,0	4	20,0	9	45,0
Итого		19	31,1	28	45,6	13	23,3	60	100

пояснично-крестцового ромба (Михаэлиса – у женщин).

Итак, при клиничко-неврологическом обследовании у всех 60 (100 %) больных в обеих группах при поступлении выявлялся длительный упорный

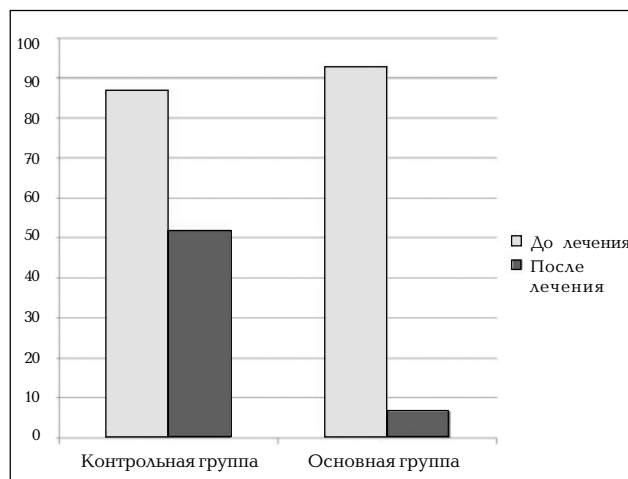


Рис. 5. Динамика частоты регресса боли в основной и контрольной группах при люмбо-сакральных дискогенных радикулопатиях

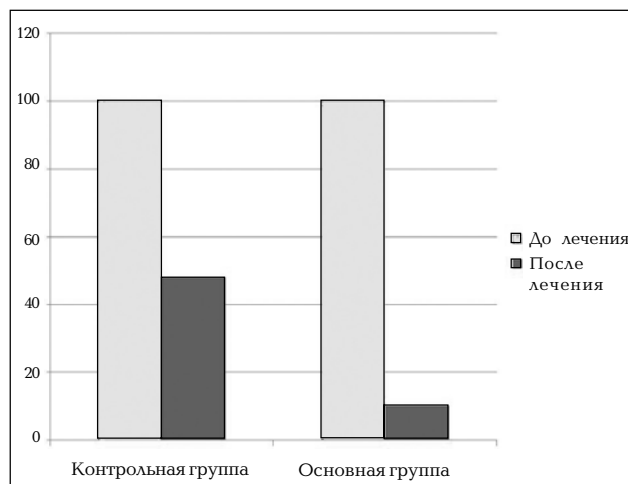


Рис. 6. Динамика частоты восстановления вибрационной чувствительности на лодыжках голени в основной и контрольной группах при дискогенных радикулопатиях люмбо-сакральной локализации

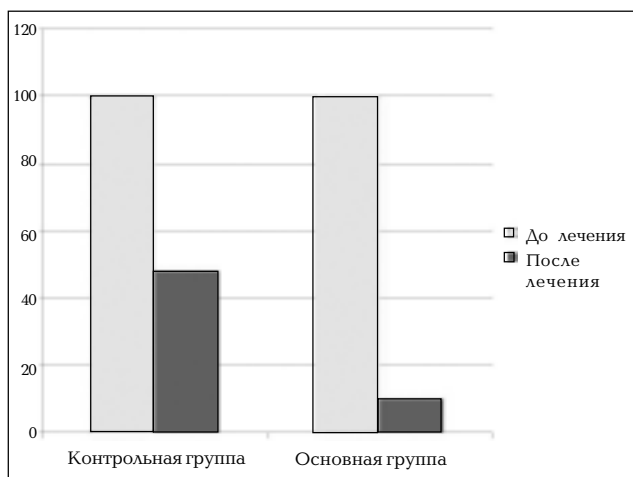


Рис. 7. Динамика частоты регресса пареза поясничных миотомов при введении кортексина

(более 3 месяцев) болевой синдром в пояснично-крестцовом отделе позвоночника и в ногах. При этом корешковая боль и локальная (дискалгия) с сопоставимой частотой встречалась как в контрольной, так и в основной группе.

Анализ выраженности корешковой боли у пациентов первой группы (без признаков наличия хронической сосудисто-мозговой недостаточности в области ствола мозга) и у пациентов первой подгруппы основной группы (с имеющимися признаками хронической ишемии в вертебрально-базиллярном бассейне) показал достоверное усиление, учащение и увеличение продолжительности боли в 2,5 раза при однотипной локализации грыжи у пациентов первой подгруппы основной группы. Поэтому можно сделать вывод, что на фоне хронической ишемии в стволе головного мозга гораздо чаще наступает хронизация боли в тазовом поясе при появлении грыжи нижнепоясничного диска.

Под влиянием лечебных комплексов расстройства чувствительности в виде боли и гипестезий значительно уменьшались. Частота и темп регресса нарушений различных функций спинного мозга и его корешков были достоверно различны во всех группах сравнения.

Под влиянием препарата кортексина (у пациентов основной группы) значительно регрессировали

такие неврологические симптомы и признаки, как корешковые боли (рис. 5), вибрационная чувствительность (рис. 6), улучшилась мышечная сила в ногах (рис. 7), нормализовалась походка. Слабый регресс наблюдали при вертебральном синдроме, который, очевидно, меньше зависит от собственно неврологического дефицита, а больше от дегенеративно-дистрофических поражений позвоночника.

Улучшались показатели электронейромиографии (табл. 2): скорость прохождения импульсов по двигательным и чувствительным волокнам у изученных пациентов с грыжами поясничных дисков и длительно выраженным болевым синдромом была достоверно ниже по сравнению с нормой. На фоне лечения кортексином в течение 10 дней практически все показатели ЭНМГ улучшались. В частности, нарастала скорость проведения импульсов как по двигательным, так и по чувствительным волокнам нервов нижних конечностей. Возрастала амплитуда F-волны, достоверно снижалась латенция этой волны. Все это позволяет констатировать положительное влияние кортексина на процессы ремиелинизации нервов и спинно-мозговых корешков. Вместе с тем у всех пациентов отмечено снижение интенсивности восприятия болевых ощущений как корешкового, так и локально-позвоночного типа (дискалгии).

## ВЫВОДЫ

Проведенное клиническое рандомизированное сравнительно-сопоставимое исследование выраженности болевого синдрома при грыжах нижнепоясничных дисков показало, что как корешковая, так и локальная боль (дискалгия) достоверно интенсивнее у пациентов с наличием хронической недостаточности кровообращения в стволе головного мозга по сравнению с лицами без такой недостаточности. У пациентов с ишемией ствола мозга достоверно чаще наступает хронизация боли (болевой синдром удерживается более 3 месяцев). При дискогенных радикуломиелопатиях пояснично-крестцовой локализации у лиц с гипоплазией позвоночной артерии и клиникой хронической недостаточности кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне отмечена отчетливая эффективность низкодозированного нейротропного кортексина на регресс болевых ощущений и другие неврологические проявления диско-радикулярного конфликта. Создается впечатление, что при грыжах поясничных дисков на фоне хронической недостаточности кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне боль в пояснице является выраженной и приобретает затяжной характер. Очевидно, это связано

Таблица 2

Динамика электронейромиографических показателей до и после лечения кортексином

ЭНМГ-показатели	До лечения	После лечения	Контрольная группа (норма)
СПИ по двигательным волокнам	34,2±3,1	39,3±3,1**	45,9±3,7*
СПИ по чувствительным волокнам	23,5±2,9	28,5±2,7**	44,8±5,6*
Амплитуда дистальная	2,8±0,2	4,5±0,2**	5,2±0,9*
Латенция F-волны	56,1±4,6	52,1±4,3**	41,7±4,0*
Амплитуда F-волны	270±21	273±21**	360±23*

Примечание: \* -  $p > 0,01$ ; \*\* - достоверно до и после лечения -  $p > 0,05$ .

с нарушением функции антиноцицептивной системы на уровне ствола мозга.

Включение в лечебный комплекс больных с дискогенными корешковыми и спинно-мозговыми расстройствами низкомолекулярного церебрального нейроцитопротектора кортексина в дозе 20 мг ежедневно в течение 10 дней ускоряет регресс болевого синдрома пояснично-крестцовой локализации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акимов Г. А., Коваленко П. А. Диагностические и основные направления лечения спондилогенных пояснично-крестцовых радикулитов // Журн. невропатол. и психиатрии. — 1989. — Т. 89. — № 4. — С. 1923—1925.
2. Антонов И. П., Шанько Г. Г. Поясничные боли. — Минск, 1981. — 230 с.
3. Балатанова Е. А., Вольный И. Ф., Пешков Ю. В. Показание к применению L-лизина эсцината® и методика использования на догоспитальном этапе: метод. реком. // Медицина неотложных состояний. — 2007. — № 5. — С. 91—93.
4. Белякова А. Г. Сравнительная оценка противоболевого действия L-лизина эсцинат и контрикала в головном мозге бодрствующих кроликов при общей вибрации // Питаньяекспериментальної та клінічної медицини: збірник статей. — 2013. — Вип. 17. — Т. 1. — С. 82—86.
5. Богородицкий Д. К., Скоромец А. А. Инфаркты спинного мозга. — Л.: Медицина, 1973. — 224 с.
6. Богородицкий Д. К., Герман Д. Г., Годованик О. О., Скоромец А. А. Спондилогенный пояснично-крестцовый радикулит: типичные и атипичные осложненные формы. — Кишинев: Штиинца, 1975. — 144 с.
7. Богородицкий Д. К. и наше время /под ред. А. А. Скоромца и В. М. Казакова. — СПб.: Политехника, 2013. — 565 с.
8. Герасимова М. М. Цитомедины в комплексной терапии пояснично-крестцовых радикулопатий // Кортексин: пятилетний опыт отечеств. неврол. — СПб.: Наука, 2005. — С. 156—167.
9. Герасимова М. М., Базанов Г. А. Пояснично-крестцовые радикулопатии (этиология, патогенез, клиника, профилактика и лечение). — М.: Тверь, 2003. — 151 с.
10. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Нейропротекторы в комплексной терапии ишемического инсульта // Лечение нервных болезней. — 2002. — Т. 3. — № 3 (8). — С. 3—10.
11. Пирагов М. А., Румянцева С. А. Нейропротективная терапия в ангионеврологии // Русс. мед. журн. — 2005. — № 4. — С. 1—5.
12. Поворозняк В. В., Шеремет О. Б. Использование L-лизина эсцинат в реабилитации больных с остеохондрозом пояснично-крестцового отдела позвоночника // Вісник ортопедії, травматології та протезування. — 2003. — № 3. — С. 25—29.
13. Попелянский Я. Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология): рук-во для врачей. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 672 с.
14. Скоромец А. А., Скоромец А. П., Скоромец Т. А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы: рук-во для врачей. — 9-е изд. — СПб.: Политехника, 2014. — 623 с.
15. Скоромец А. А., Скоромец А. П., Скоромец Т. А., Тиссен Т. П. Спинальная ангионеврология: рук-во для врачей. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 608 с.
16. Скоромец А. А., Скоромец А. П., Скоромец Т. А. Неврологический статус и его интерпретация: учеб. рук-во для

врачей / под ред. проф. М. М. Дьяконова. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — 256 с.

17. Федун А. И., Румянцева С. А. и др. Антиоксидантная и энергопротекторная терапия ишемического инсульта: метод. пособие / МЗ РФ РГМУ. — М., 2004. — 48 с.

18. Хабиров Ф. А. Руководство по клинической неврологии позвоночника. — Казань: Медицина, 2006. — 520 с.

19. Chaika I., Georgievsky V., Spasithenko P. et al. L-Lysine escinat — pharmacology and clinical effects // XIII International Congress of Pharmacology (July, 1998, Munchen, Germani). — Munchen, 1998. — ? . 52, 20.

20. Frick R. W. Three treatment for chronic venous insufficiency: escin, hydroxyethylrutroside, and Daflon // Angiology. — 2000. — № 51 (3). — P. 197—205.

21. Sirtori C. R. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile // Chem. Pharm. Bull (Tokyo). — 2001. — № 49 (5). — P. 628—628.

## РЕЗЮМЕ

Д. Г. Смолко, К. Т. Алиев, Е. В. Бондаренко, Д. А. Лобацевич, О. Т. Макарова, Г. В. Пономарев, М. В. Шумилина

**К вопросу об ишемии ствола мозга и хронизации люмбоишалгии**

Анализируется 60 больных в возрасте от 30 до 75 лет с грыжами одного из нижнепоясничных межпозвоночных дисков. Оценивается интенсивность болевого синдрома в сопоставлении с сопутствующим наличием хронической недостаточности кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне вследствие клинически значимой аномалии сосудов в виде гипоплазии позвоночной артерии или ее извитости. Изучена также динамика боли у этих пациентов под влиянием лечения низкодозированным нейроцитопротектором кортексином. У пациентов с хронической ишемией ствола мозга грыжи дисков вызывают более интенсивную и продолжительную боль (корешковую и локальную). Эффективным у таких пациентов является лечебный комплекс с включением кортексина по 20 мг внутримышечно в течение 10 дней.

**Ключевые слова:** грыжи поясничных дисков, хронизация боли, ишемия ствола мозга, лечение кортексином.

## SUMMARY

D. G. Smolko, K. T. Aliev, E. V. Bondarenko, D. A. Lobatsevich, O. T. Makarova, G. V. Ponomarev, M. V. Shumilina

**The relationship of the brainstem ischemia and chronicity of lumboschialgia**

We analyzed 60 patients aged from 30 up to 75 years with any of low-lumbar herniated intervertebral disks. Pain intensity was compared with the concomitant presence of chronic circulatory failure in the vertebral-basilar basin as a result of clinically significant abnormalities of blood vessels in the form of hypoplasia of vertebral artery and its tortuosity. We investigated dynamics of patient's pain under the influence of low-dose treatment by Cortexin (neurocytoprotector). In patients with chronic brainstem ischemia the herniated discs cause more intense and prolonged pain (radicular and local). More effective in these patients is a treatment with inclusion of Cortexin 20 mg intramuscularly within 10 days.

**Keywords:** lumbar disc herniation, chronic pain, brainstem ischemia, cortexin treatment.

© Р. А. Фадеев, К. Ю. Галевская, 2015 г.  
УДК 616.314:611.9

Р. А. Фадеев, К. Ю. Галевская

## СПЕКТР ЗУБОЧЕЛЮСТНЫХ АНОМАЛИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГОРИЗОНТАЛЬНЫМ ТИПОМ РОСТА ЛИЦА

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

### ВВЕДЕНИЕ

Наличие горизонтального типа роста считается вариантом нормы [1]. Однако горизонтальный тип роста зачастую сопровождается зубочелюстными аномалиями [3]. Данный фактор важно учитывать при диагностике и лечении пациентов с зубочелюстными аномалиями [2]. Тем не менее, при планировании ортодонтического лечения в целом ряде случаев этот фактор учитывается мало, особенно у пациентов с горизонтальным направлением роста лицевого отдела черепа.

**Целью** работы стало повышение качества диагностики и лечения зубочелюстных аномалий у пациентов с горизонтальным типом роста лицевого отдела черепа. Для ее достижения были поставлены следующие задачи:

- 1) определить спектр зубочелюстных аномалий у пациентов с горизонтальным типом роста лица;
- 2) выявить изменения цефалометрических параметров, характерные для исследуемой группы и

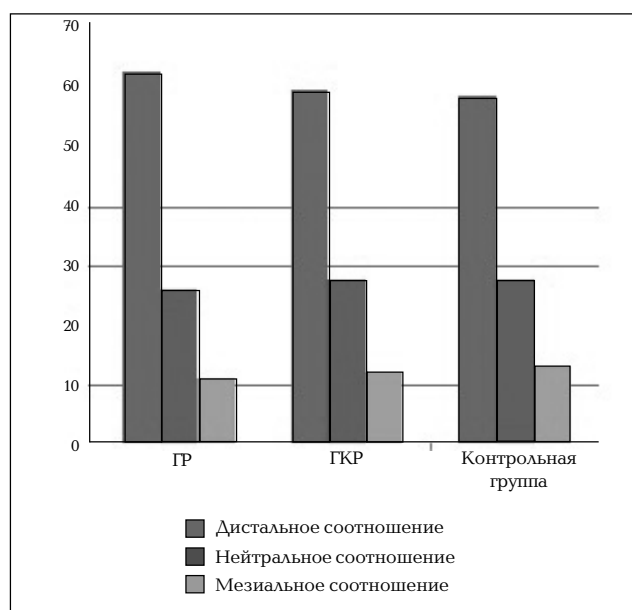


Рис. 1. Распределение соотношения зубных рядов по сагиттали у обследуемых групп пациентов

оценить их значимость по сравнению с контрольной группой.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общее количество обследуемых пациентов с горизонтальным типом роста составило 134 человека — 55 мужчин и 79 женщин. Возраст пациентов в этой группе варьировал от 14 до 55 лет. Средний возраст обследованных составлял  $28 \pm 10$  лет. Данная группа обследуемых была разделена на 2 подгруппы:

- 1) с уменьшением значения углов  $n-s-gn$  и  $Pm/Pb$  — горизонтальный тип роста (ГР) — 76 человек;
- 2) с уменьшением только одного из углов — горизонтальный компонент роста (ГКР) — 58 человек.

В состав контрольной группы вошли пациенты с зубочелюстными аномалиями — 61 человек (23 мужчины и 38 женщин) в возрасте от 14 до 45 лет (средний возраст —  $26 \pm 10$  лет). У пациентов данной группы значения обоих углов ( $n-s-gn$  и  $Pm/Pb$ ) соответствовали норме. Соотношение зубных рядов в исследуемых группах распределилось примерно одинаково. Дистальное соотношение зубных рядов было выявлено у 63 — 59 %, нейтральное — у 28 — 27 %, а мезиальное соотношение — у 13 — 11 % обследованных (рис. 1).

Было проведено клиническое обследование пациентов, которое включало опрос, осмотр лица, полости рта, зубных рядов, ВНЧС. Наряду с клиническим обследованием, пациентам были выполнены профильные телерентгенограммы головы и ортопантомограммы. Анализ профильных телерентгенограмм проводился с использованием компьютерной диагностической программы «RCM-тест», в основу которой положена методика расшифровки профильных телерентгенограмм, предложенная Р. А. Фадеевым и А. В. Кузаковой (2009) [4]. Для выявления пациентов с горизонтальным типом роста лицевого скелета определяли значения углов  $n-s-gn$  и  $Pm/Pb$  (рис. 2).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы «SAS Enterprise Guide 5.1». Использовался непараметрический однофакторный дисперсионный анализ. Достоверность различий между группами выявлялась путем оценки критерия Краскела — Валлиса; далее группы сравнивались попарно, оценка значимости различий проводилась на основании критерия Вилкоксона — Манна — Уитни.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При помощи анализа боковых телерентгенограмм головы исследуемых был выявлен спектр зубочелюстных аномалий, характерных для обследуемых групп. На рис. 3 показан спектр аномалий, выявленных у пациентов с горизонтальным типом роста.

Чаще всего у пациентов с горизонтальным типом роста была выявлена нижняя микрогнатия (в 45 % случаев). У 20 % обследованных отсутствовали скелетные аномалии в сагиттальном направлении. Нижняя прогнатия в сочетании с нижней микрогнатией была выявлена у 14 % пациентов, а у 7 % – только нижняя прогнатия. У 5 % обследованных нижняя микрогнатия сочеталась с верхней ретрогнатией, у 5 % – с верхней микрогнатией и у 3 % – с верхней макрогнатией. Верхняя и нижняя ретрогнатия в сочетании с нижней микрогнатией была выявлена у 1 % обследованных.

На рис. 4 показаны зубочелюстные аномалии, выявленные у пациентов с горизонтальным компонентом роста (ГКР).

У 42 % обследованных с ГКР была выявлена нижняя микрогнатия, у 14 % – верхняя и нижняя микрогнатия. Сагиттальные скелетные аномалии не были обнаружены у 11 %. Верхняя ретрогнатия была выявлена у 4 % пациентов, а у 5 % она сочеталась с нижней ретро- и микрогнатией, еще у 5 % обследованных – с нижней микрогнатией и у 2 % – с нижней ретрогнатией. У 2 % пациентов была выявлена нижняя про- и микрогнатия, а у 2 % – верхняя макрогнатия.

На рис. 5 показано распределение зубочелюстных аномалий у пациентов контрольной группы.

У пациентов контрольной группы чаще всего встречалась нижняя микрогнатия (в 25 % случаев). У 18 % пациентов отсутствовали скелетные аномалии в сагиттальной плоскости. У 10 % обследованных из данной группы нижняя ретрогнатия сочеталась с нижней микрогнатией. Еще у 10 % данная аномалия сочеталась с нижней ретро- и микрогнатией. Верхняя и нижняя микро- и ретрогнатия была выявлена у 8 % пациентов, а у 7 % – нижняя ретрогнатия, еще у 7 % обследованных была верхняя ретрогнатия и нижняя микрогнатия. Остальные виды аномалий в различных сочетаниях выявлялись реже – данные группы составили менее 4 % каждая.

При сравнении зубочелюстных аномалий у исследуемых групп было выявлено, что у пациентов с горизонтальным типом роста и горизонтальным компонентом роста наиболее часто встречалась нижняя микрогнатия (44 и 42 % соответственно). Также было отмечено, что у пациентов с ГР чаще была выявлена нижняя прогнатия, а нижняя ретрогнатия, наоборот, реже. У пациентов с ГР общее количество пациентов с нижней прогнатией составило 21 %, у пациентов с ГКР – 2 %, у обследованных из контрольной группы данная аномалия выявлена не была. Нижняя ретрогнатия, напротив, чаще встречалась у пациентов контрольной группы

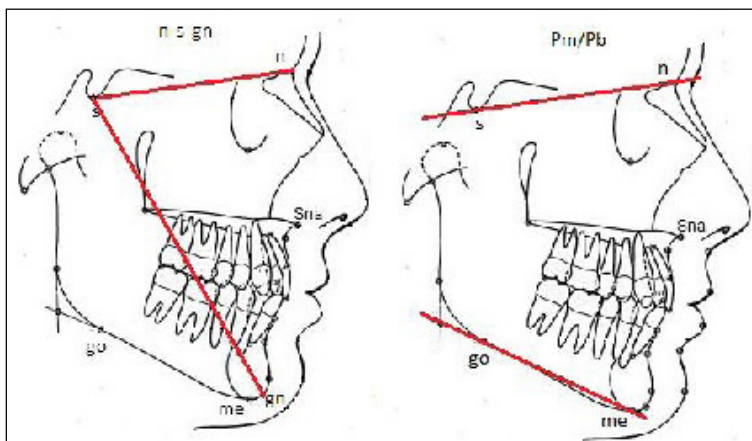


Рис. 2. Схематическое изображение углов n-s-gn и Pm/Pb

(36 %), а у обследованных с ГР и ГКР данная аномалия встречалась в 1 и 11 % соответственно.

В ходе исследования у пациентов из выделенных групп было проведено измерение цефалометрических параметров, далее было проведено их сравнение. Исследовались параметры, характеризующие соотношение челюстей (ss-n-spm, Wits); положение челюстей по сагиттали (s-n-ss, s-n-snp, s-n-spm, s-n-go); размеры челюстей (sna-snp, sna-snp/n-s, me-go, me-go/n-s); параметры, характеризующие размер ветви нижней челюсти (so-рm, со-рm/n-s); параметры, характеризующие наклоны челюстей (Ps/Pm, Ps/b), и другие угловые параметры (Pm/Pr, n-s-pg). Выделенные группы – с горизонтальным ростом, горизонтальным компонентом роста – и контрольная группа сравнивались попарно. Возможность попарного сравнения оценивалась при помощи определения критерия Крас-



Рис. 3. Горизонтальный тип роста. Спектр зубочелюстных аномалий

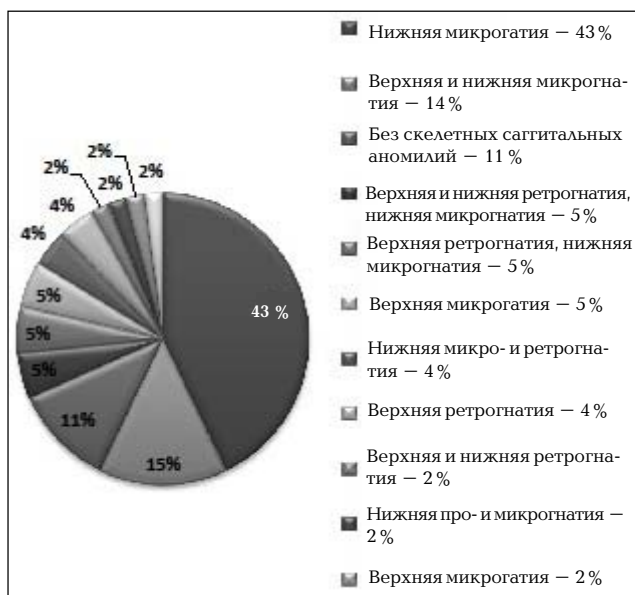


Рис. 4. Горизонтальный компонент роста. Спектр зубочелюстных аномалий

кела – Валлиса. Заданный критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы был равен 0,05.

При оценке соотношения челюстей в сагитальном направлении было выявлено уменьшение значений параметра *ss-n-spm* у пациентов с горизон-

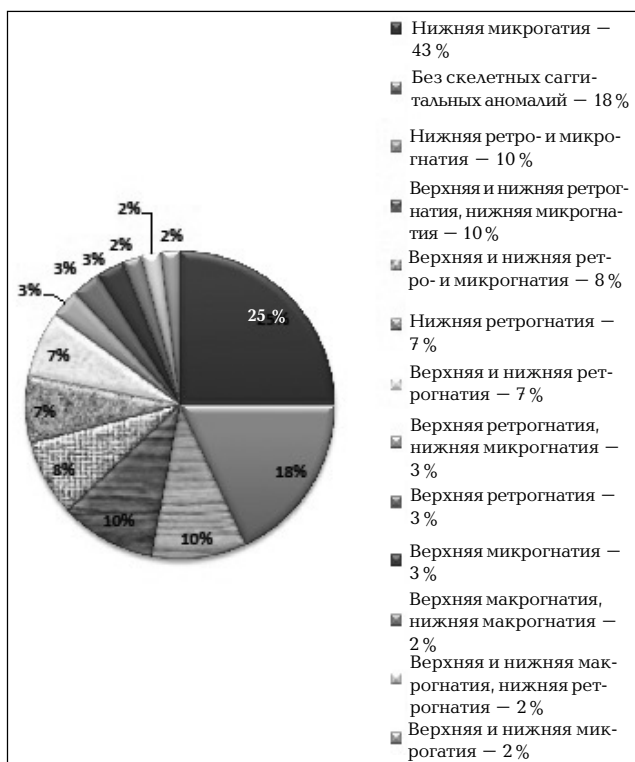


Рис. 5. Спектр зубочелюстных аномалий у пациентов из контрольной группы

тальным типом роста по сравнению с контрольной группой. Значения параметра «wits» во всех трех группах не имели значимых различий (таблица).

При оценке положения челюстей в сагитальном направлении у пациентов с горизонтальным типом роста было выявлено значительное увеличение углов *s-n-ss*, *s-n-snr*, *s-n-spm*, *s-n-go* по сравнению с контрольной группой. В группе ГР также было выявлено увеличение углов *s-n-ss* и *s-n-go* по сравнению с группой ГКР. При сравнении группы ГКР с контрольной группой было выявлено увеличение значения угла *s-n-go* у пациентов с горизонтальным компонентом роста.

При сравнении размеров челюстей было выявлено уменьшение размера нижней челюсти в группе ГКР по сравнению с контрольной группой. Других отличий размеров челюстей между группами выявлено не было.

При сравнении значения межчелюстного угла было выявлено его уменьшение как в группе ГР, так и в группе ГКР, по сравнению с контрольной группой. Эти данные совпадают с результатами Dirceu Barnabe Raveli et al. [5]. Угол *Ps/Pb* был уменьшен только у пациентов с ГР по сравнению с контролем. Было выявлено увеличение размера ветви нижней челюсти в группе ГР по сравнению с контрольной группой (отличались оба параметра — *so-Pm* и *so-Pm/n-s*). Эти данные согласуются с данными других исследований [5, 6]. При сравнении данных параметров в группе с ГКР и контрольной группы, а также ГР и ГКР различий обнаружено не было.

Было также проведено сравнение значений угла развернутости нижней челюсти. Отмечено его уменьшение в обеих исследуемых группах (ГР и ГКР) по сравнению с контролем. Различий по этому параметру между группами ГР и ГКР обнаружено не было.

В группе с горизонтальным типом роста было выявлено переднее положение подбородка, как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с группой ГКР (таблица).

## ВЫВОДЫ

1. Наиболее часто горизонтальный тип роста сопровождается нижней микрогнатией (в 73% случаев).

2. Нижняя прогнатия встречалась значительно чаще у пациентов с горизонтальным типом роста (21% случаев), чем у обследованных с горизонтальным компонентом роста (2% случаев), у пациентов из контрольной группы данная аномалия выявлена не была.

3. Наиболее характерными признаками горизонтального типа роста являются уменьшение межчелюстного угла ( $P < 0,0001$ ), переднее положение верхней и нижней челюсти ( $P < 0,0002$  и  $P < 0,0001$  соответственно), переднее положение подбородка

( $P < 0,0001$ ), увеличение размера ветви нижней челюсти ( $P = 0,0015$ ), уменьшение угла развернутости нижней челюсти ( $P = 0,009$ ).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Жулев Е. Н. Рентгеноцефалометрическая характеристика верхней челюсти при ортогнатическом прикусе // Стоматология. — 1986. — № 4 (65). — С. 64–65.

2. Митчелл Л. Основы ортодонтии / под ред. Ю. М. Малыгина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 334 с.

3. Фадеев Р. А., Галевская К. Ю. Особенности строения лица у пациентов с горизонтальным типом роста лицевого скелета // Ин-т стоматол.: науч.-практ. журн. — 2013. — № 2 (59). — С. 28–29.

4. Фадеев Р. А., Кузакова А. В. Модифицированный метод анализа профильных телерентгенограмм черепа // Ин-т стоматол.: науч.-практ. журн. — 2009. — № 1. — С. 30–33.

5. Dirceu Barnabe Raveli, Savana Maia. Longitudinal study of mandibular behavior in Class I subjects with vertical and horizontal growth // Dental Press Journal of Orthodontics. — 2012. — № 17 (6). — P. 25–27.

6. Wang M. F., Otsuka T., Akimoto S., Sato S. Vertical facial height and its correlation with facial width and depth: Three dimensional cone beam computed tomography evaluation based on dry skulls // Int. J. Stomatol. Occlusion Med. — 2013. — № 6. — P. 120–129.

## РЕЗЮМЕ

Р. А. Фадеев, К. Ю. Галевская

**Спектр зубочелюстных аномалий у пациентов с горизонтальным типом роста лица**

Исследован спектр зубочелюстных аномалий у пациентов с горизонтальным типом роста, обратившихся за ортодонтической помощью. Выявлено, что чаще всего горизонтальный тип роста характеризовался дистальным соотношением зубных рядов, которое сопровождалось нижней микрогнатией. У пациентов с горизонтальным типом роста значительно чаще, чем у пациентов контрольной группы, встречалась нижняя прогнатия. Было определено, что наиболее характерными признаками горизонтального типа роста являются уменьшение межчелюстного угла, переднее положение верхней и нижней челюсти, переднее положение подбородка, увеличение длины ветви нижней челюсти, уменьшение угла развернутости нижней челюсти.

**Ключевые слова:** горизонтальный тип роста лица, зубочелюстные аномалии, прогнатия.

## Параметры, характеризующие соотношение челюстей у обследованных групп

Проводимые измерения/исследуемые параметры	mean	Std Dev	mediana	min	max	P
<b>ss-n-spm</b>						
ГР (1)	2,47	2,45	2,48	-3,56	7,35	P (1, 2) = 0,048
Контроль (2)	3,47	2,62	3,13	-5,19	8,83	P (3, 2) = 0,93
ГКР (3)	2,9	2,78	3,67	-5,09	9	P (1, 3) = 0,72
<b>Wits (Pr = 0,83)</b>						
ГР (1)	1,62	3,29	1,65	-6,05	8,47	-
Контроль (2)	2,06	3,31	1,45	-8	9,3	-
ГКР (3)	1,99	4,09	2	-11,14	12,7	-
<b>s-n-ss</b>						
ГР (1)	82,74	2,68	82,8	75,62	86,67	P (1, 2) < 0,0001
Контроль (2)	79,57	3,25	78,89	72,66	85,52	P (3, 2) = 1,38
ГКР (3)	79,78	3	80	74	87,42	P (3, 1) < 0,0001
<b>s-n-snp</b>						
ГР (1)	36,52	2,34	36,48	31,64	41,53	P (1, 2) = 0,002
Контроль (2)	35	2,16	34,87	30,89	40,06	P (3, 2) = 0,08
ГКР (3)	35,85	2,15	35,87	30,19	40,59	P (3, 1) = 0,42
<b>s-n-spm</b>						
ГР (1)	80,11	3,13	80	72	87,92	P (1, 2) < 0,0001
Контроль (2)	76,07	2,78	76	69,97	82,12	P (3, 2) = 0,24
ГКР (3)	76,31	2,83	76,83	69,59	83,99	P (3, 1) = 0,07
<b>s-n-go</b>						
ГР (1)	45,89	2,39	45,94	41,89	51,86	P (1, 2) < 0,0001
Контроль (2)	41,50	2,64	40,25	36	47,04	P (3, 2) < 0,0001
ГКР (3)	43,94	2,58	43,44	39	52,72	P (1, 3) < 0,0001
<b>sna-snp (Pr &gt; 0,05)</b>						
ГР (1)	53,6	3,28	53,22	44,56	61,22	-
Контроль (2)	53,11	3,25	52,89	45,56	60,63	-
ГКР (3)	52,86	3,2	53,09	47,18	58,64	-
<b>sna-snp/n-s (Pr &gt; 0,05)</b>						
ГР (1)	76,92	4,23	76,9	66	89,39	-
Контроль (2)	76,91	4,02	77,39	67,98	84,46	-
ГКР (3)	76,51	4,69	75,81	86,7	67,00	-
<b>me-go (Pr = 0,014)</b>						
ГР (1)	60,72	4,65	60,37	50,28	70,17	P (1, 2) = 0,29
Контроль (2)	61,94	3,93	61,15	54,22	69,05	P (3, 2) = 0,012
ГКР (3)	59,30	4,68	58,68	50,28	69,33	P (1, 3) = 0,6
<b>me-go/n-s (Pr = 0,02)</b>						
ГР (1)	87,39	6,96	86,15	74,63	104,31	P (1, 2) = 0,11
Контроль (2)	89,34	5,79	89,61	76,37	102,76	P (3, 2) = 0,02
ГКР (3)	85,96	6,84	85,63	71	101,74	P (1, 3) = 1,2
<b>Ps/Pm</b>						
ГР (1)	14,44	4,23	14,76	4,03	23,57	P (1, 2) < 0,0001
Контроль (2)	19,98	3,89	20	11,58	26,63	P (3, 2) < 0,0001
ГКР (3)	16,60	4,27	16,7	6,71	24,79	P (1, 3) = 0,2
<b>Ps/Pb</b>						
ГР (1)	8,69	3,35	8,92	0,74	17	P (1, 2) < 0,0001
Контроль (2)	11,48	2,76	11,24	4,55	17,93	P (3, 2) = 0,39
ГКР (3)	10,84	3,02	10,29	6,26	18,98	P (1, 3) = 0,004
<b>co-Pm</b>						
ГР (1)	54,46	5,2	53,58	43,8	68,03	P (1, 2) = 0,0009
Контроль (2)	50,69	4,9	50,45	39,51	62,78	P (3, 2) = 0,17
ГКР (3)	53,15	5,79	52,27	41,59	68,12	P (1, 3) = 0,39
<b>co-Pm/n-s; Pm/Pr</b>						
ГР (1)	116,98	6,67	117,13	85,89	130,9	P (1, 2) = 0,009
Контроль (2)	120,44	5,37	120,68	107,15	133,37	P (3, 2) = 0,04
ГКР (3)	117,16	7,16	116,46	95,82	131,87	P (1, 3) = 2,22
<b>s-n-pg</b>						
ГР (1)	82,39	2,93	82,4	77	88,9	P (1, 2) < 0,0001
Контроль (2)	77,35	2,37	77,82	72,33	81,59	P (3, 2) = 0,009
ГКР (3)	78,79	2,16	78,59	72,88	85,29	P (3, 1) < 0,0001

Примечание: ГР (1) – горизонтальный тип роста; ГКР (3) – горизонтальный компонент роста; контрольная группа (2).



## SUMMARY

R. A. Fadeev, K. Y. Galebskaya

**The spectrum of malocclusions in patients with horizontal growth pattern**

The spectrum of malocclusions in orthodontic patients with a horizontal growth pattern was under study. It was found, that in most cases horizontal type of facial growth was combined with malocclusion class II, which was caused by mandibular mycro-

gnathia. Patients with horizontal growth pattern had mandibular protraction much more often, than patients of the control group. It was found that horizontal growth pattern was frequently accompanied by decreased value of an intermandibular angle, anterior position of mandible and maxilla, prominent chin, increased size of a mandibular ramus and decreased mandibular angle value.

**Keywords:** horizontal growth pattern, malocclusion, protraction.

© П. П. Яблонский, С. М. Яшин, 2015 г.  
УДК 616.1/89-089.843

П. П. Яблонский, С. М. Яшин

**ПЕРВЫЙ ОПЫТ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ИМПЛАНТАЦИИ ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗОВАННОГО МИТРАЛЬНОГО АЛЛОГРАФТА**

Кафедра госпитальной хирургии № 2 Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Исследовательская лаборатория биотехнологий и искусственных органов имени Г. В. Лейбница Медицинского университета Ганновера, г. Ганновер

Пороки митрального клапана являются 2-ми по частоте оперируемыми приобретенными пороками сердца, а в России, по данным Л. А. Бокерия, в 2012 г. в замене митрального клапана нуждалось более 180 000 человек [1]. С другой стороны, результаты подобных операций все еще не идеальны. Так, общая частота параклапанных фистул для обоих типов протезов составляет, по разным данным, от 7 до 17 %. Механические протезы характеризуются высокой частотой (до 10 % в год) тромбозов и кровотечений [8]. Преимущества имплантации биологических искусственных клапанов сердца (отсутствие антикоагулянтной терапии, устойчивость к инфекции) скрадываются неизбеж-

ной биодegradацией, темп которой имеет практически линейную обратную зависимость от возраста больного, поэтому приемлемый срок службы этого типа заменителей характерен только для больных старше 60 лет [5]. В хирургии аортального и легочного клапана решением этой проблемы стали децеллюляризованные аллографты — их удовлетворительная функция сохраняется вплоть до 5 лет после операции даже для детей 1-го года жизни [3, 4]. В то же время попытки применения митрального аллографта (свежего или криоконсервированного) для протезирования митрального клапана не выявили каких-либо преимуществ по сравнению с обычными биологическими протезами в митральной позиции [2, 6, 9]. Причиной неудач, как было показано F. Nappi et al., оказалась биодegradация митральных гомографтов — в них при гистологическом исследовании была выявлена воспалительная реакция с очагами кальциноза на фоне отсутствия клеток [10].

Таким образом, решение этого вопроса может стать основой для создания нового типа клапанного заменителя, устанавливаемого в атриовентрикулярную позицию.

В рамках данной работы нами на базе Медицинского университета Ганновера впервые была выполнена имплантация децеллюляризованного митрального аллографта с целью демонстрации технической возможности такой операции. Митральный аллографт был забран и обработан по оригинальной, описанной ранее методике [7]. Имплантация выполнялась на здоровой овце женского пола породы «Немецкая черноголовая» в возрасте 6 месяцев, весом 42,5 кг. Все работы с животным выполнялись в соответствии с европейской директивой 2010/63/EU.

Операция выполнялась под комбинированным внутривенно-эндотрахеальным наркозом. В положении животного на правом боку выполнялась левосторонняя боковая торакотомия в 3-м межреберье. Аппарат искусственного кровообращения (ИК) подключался по схеме «дуга аорты — ушко правого предсердия».

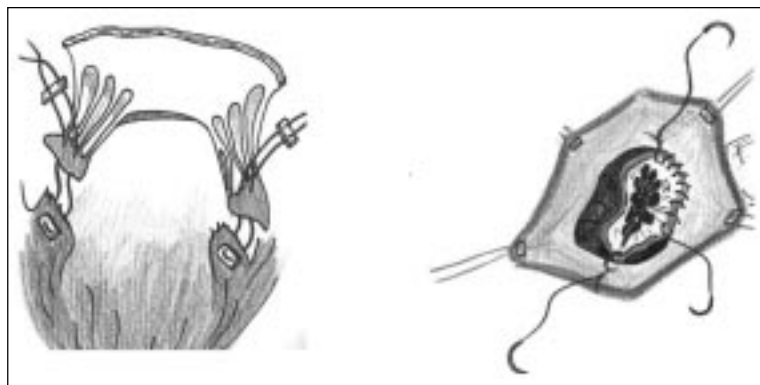


Рис. 1. Схема операции. Пояснения даны в тексте



После пережатия аорты через комбинированную канюлю выполнялась холодовая кровяная кардиоплегия. Затем вскрывалось левое предсердие, через атриотомию устанавливался дренаж левого желудочка. Схема основного этапа операции показана на рис. 1.

После иссечения собственного митрального клапана был выбран размер имплантируемого децеллюляризованного аллогraftа, чтобы он был на 4 мм больше диаметра фиброзного кольца реципиента. Затем головки папиллярных мышц реципиента и донора фиксировались друг к другу двумя полипропиленовыми швами 4–0 (*Prolene, Ethicon Inc., США*) с двумя прокладками из ПТФЭ. Далее кольцо аллогraftа фиксировалось к фиброзному кольцу реципиента непрерывным швом двумя нитями *Prolene 4–0*. Отсутствие опорного кольца было принципиальным, чтобы изучить возможность имплантации аллогraftа детям, у которых наличие жесткого элемента приведет к стенозированию в результате роста больного. Перед закрытием левого предсердия была выполнена гидравлическая проба.

После отпускания зажима на аорте ритм восстановился с помощью дефибрилляции (10 Дж). После реперфузии и постепенного снижения объемной скорости ИК до полной остановки выполнена деканюляция. Интраоперационная ЭхоКГ показала удовлетворительную функцию протеза с минимальной регургитацией. Результат операции показан на рис. 2. Торакотомная рана была укрыта послойно, обычным способом. Время искусственного кровообращения составило 96 мин, время пережатия аорты – 63 мин.

Таким образом, была показана потенциальная техническая возможность ортотопической имплантации децеллюляризованного митрального аллогraftа без использования опорного кольца с удовлетворительным результатом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л. А. и др. Анализ результатов оказания высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» в медицинских учреждениях Российской Федерации в 2012–2013 гг. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – № 2. – С. 4–13.
2. Бокерия Л. А., Скопин И. И., Сазоненков М. А. Криосохраненный митральный аллогraft в митральной позиции // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2006. – № 6. – С. 69–71.
3. Cebotari S. et al. Use of fresh decellularized allografts for pulmonary valve replacement may reduce the reoperation rate in children and young adults: Early report // *Circulation*. – 2011. – № 124.
4. Costa F. D. a Da et al. The early and midterm function of decellularized aortic valve allografts // *Annals of Thoracic Surgery*. – 2010. – № 6 (90). – P. 1854–1860.
5. Hammermeister K. et al. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: Final report of the Veterans Affairs randomized trial // *Journ. of*

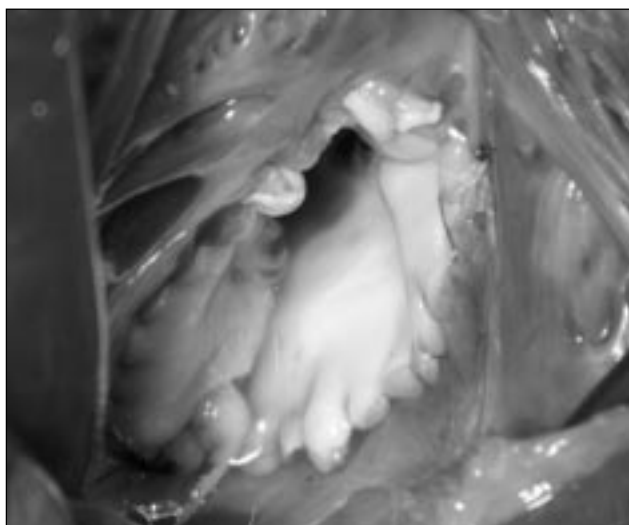


Рис. 2. Итог операции. Виден непрерывный шов по фиброзному кольцу митрального аллогraftа

the Am. College of Cardiology. – 2000. – № 4 (36). – P. 1152–1158.

6. Hubka M. et al. Replacement of mitral and tricuspid valves by mitral homograft // *Journ. of thoracic and cardiovascular surgery*. – 1966. – № 2 (51). – P. 195–204.

7. Jablonskii P. P. et al. Tissue Engineering of the Atrioventricular Valve: Decellularized Matrix in Ovine Mitral Allograft Model // *Russian Journ. of Transplantology and Artificial Organs*. – 2015. – № 1. – P. 74.

8. Kaneko T. et al. Mechanical versus bioprosthetic mitral valve replacement in patients <65 years old // *Journ. of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2014. – № 1 (147). – P. 117–126.

9. Kumara S. et al. Homograft mitral valve replacement: five years' results. // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2000. – № 120. – P. 450–458.

10. Nappi F. The Cryopreserved Mitral Homograft Valve: 19 Years Experience // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2014. – № 2 (7). – P. S58.

## РЕЗЮМЕ

П. П. Яблонский, С. М. Яшин

### Первый опыт ортотопической имплантации децеллюляризованного митрального аллогraftа

Классические биологические и механические заменители митрального клапана имеют известные недостатки: для первых – это быстрая деградация у молодых пациентов, для вторых – высокий риск тромбоза и осложнений, требующей антикоагулянтной терапии. Между тем для аортальной и легочной позиции давно используются децеллюляризованные аллогraftы, показавшие высокую надежность при хороших гемодинамических характеристиках и отсутствии необходимости антикоагуляции. В данной работе описывается первая ортотопическая имплантация децеллюляризованного митрального аллогraftа на модели овцы. Приводится оригинальная методика операции без использования опорного кольца, дающая хороший результат по данным эхокардиографии.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистая хирургия, протезирование митрального клапана, децеллюляризация, митральный аллогraft.

**SUMMARY***P. P. Yablonsky, S. M. Yashin***The first experience of orthotropic implantation of decellularized mitral allograft**

Traditional biological and mechanical valve substitutes have some well-known limitation, such as rapid deterioration of the tissue ones in young patient and the high risk of thrombosis and anticoagulation therapy complications for the mechanical ones. At

the same time the aortic and pulmonary valves can already be replaced with decellularized allografts that showed promising results in terms of both hemodynamics and reliability while anticoagulation for them is not needed. This paper describes the first orthotropic implantation of the decellularized mitral valve allograft in sheep model. The original method without stabilizing ring is described, which have shown good echocardiographic results.

**Keywords:** cardio-vascular surgery, mitral valve replacement, decellularization, mitral allograft.

© Коллектив авторов, 2015 г.  
УДК 616.155.392.8-036.11-08:616.832-089.844

**С. Н. Бондаренко, И. С. Моисеев,  
И. А. Самородова, Т. Л. Гиндина,  
М. А. Кучер, О. А. Слесарчук,  
Л. С. Зубаровская, Б. В. Афанасьев**

## **СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ И АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ В ПЕРВОЙ РЕМИССИИ У ВЗРОСЛЫХ**

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой; кафедра гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

**ВВЕДЕНИЕ**

ОМЛ — клональное заболевание системы крови, характеризующееся нарушением дифференцировки и неконтролируемой пролиферацией опухолевых клеток, вызывающей угнетение нормального гемопоэза. Диагноз ОМЛ объединяет несколько вариантов заболевания, различных по клиническим проявлениям, морфологическим, иммунологическим и молекулярно-генетическим характеристикам, что определяет ответ на терапию и прогноз течения. Встречаемость ОМЛ колеблется в зависимости от возраста — дети до 19 лет — 6 %, от 20 до 60 лет — 33 %, пациенты старше 60 лет — 61 %. Возраст является одним из наиболее важных факторов прогноза [1]. Современная классификация ВОЗ (2008) основывается на цитогенетических и молекулярно-генетических аномалиях, которые лежат в основе прогноза заболевания [2]. Несмотря на большое количество исследований влияния кариотипа на результаты терапии, механизм лекарственной устойчивости при той или иной аномалии до

сих пор изучен плохо [3]. Ввиду этого, непрерывно идет поиск факторов, ассоциированных с успехом при проведении ХТ и изучение роли и места аллоТГСК в терапии данной категории больных.

Индукционная ХТ, состоящая из одного или двух курсов цитарабина в сочетании с антрациклином, приводит в достижению полной ремиссии примерно у 80 % пациентов в возрасте до 65 лет [4, 5]. ОМЛ характеризуется высокой частотой рецидивов заболевания у взрослых, долгосрочная безрецидивная выживаемость не превышает 45 % [6, 7]. Наиболее эффективным методом терапии ОМЛ является аллоТГСК, как за счет цитостатического воздействия на лейкозные клоногенные клетки режимом кондиционирования, так и иммуноадаптивным эффектом «трансплантат против лейкоза» за счет донорских Т-лимфоцитов [8–10]. Однако, возможно развитие реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) тяжелой степени из-за чрезмерной аллореактивности трансплантата, что может привести к летальному исходу. Показанием к проведению аллоТГСК в первой ремиссии при высокой цитогенетической группе риска подтверждены многими исследованиями. Результаты аллоТГСК в других цитогенетических группах риска не столь однозначны [11–13].

**Целью** исследования явилось сравнить эффективность аллоТГСК и ХТ и выявить факторы, влияющие на долгосрочную выживаемость у пациентов ОМЛ в первой ремиссии.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследование включено 140 пациентов в возрасте 18–65 лет с диагнозом ОМЛ (кроме ОМЛ М3 FAB) в первой ремиссии, которым проводилась ХТ или аллоТГСК, при наличии НЛА-совместимого донора (родственного 19 (27 %) или неродственного 51 (73 %)) в период 2005 по 2014 гг. Продолжительность наблюдения составила от 1 мес. до 99 мес. (медиана 25 мес.).

Распределились пациенты в соответствии с цитогенетическими группами риска: низкий риск (НР) (t(8;21)(q22;q22), inv16(p13.1;q22) у 20 (14 %) пациентов; стандартный риск (СР) (нормальный кариотип, хромосомные аномалии, не относящиеся к низкой

Таблица 1

## Сравнительные характеристики пациентов

Характеристика	аллоТГСК	ХТ
Количество	70	70
Возраст (медиана), лет	18–62 (37)	18–65 (45)
Длительность наблюдения (медиана), мес.	5–99 (29)	1–78 (21)
Пол, n (%)		
мужчины	22 (31)	32 (46)
женщины	48 (69)	38 (54)
ФАВ классификация, n (%)		
M0	10 (14)	7 (10)
M1	14 (20)	15 (21)
M2	14 (20)	19 (27)
M4	15 (21)	17 (24)
M5	11 (16)	9 (13,5)
M6	5 (7,5)	2 (3)
M7	1 (1,5)	1 (1,5)
Происхождение ОМЛ		
de novo	58 (83)	56 (80)
вторичный	12 (17)	14 (20)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ , n (%)		
$\leq 20,0$	37 (52)	41 (59)
21,0–100,0	22 (32)	21 (30)
$> 100,0$	11 (16)	8 (11)
Цитогенетическая классификация, n (%)		
низкий	8 (11)	12 (17)
стандартный	40 (57)	34 (49)
высокий	22 (32)	19 (27)
не известно	–	5 (7)
Курсов индукции до полной ремиссии, n (%)		
1	43 (61)	33 (47)
2	27 (39)	19 (27)
не достигнута	–	18 (26)

и высокой группе риска) – 74 (53 %) пациент; высокий риск (BP) (abn(3q), t(6;9)(p23;q34), abn(11q23), del(5q)/-5, del(7q)/-7, abn(17p), комплексные аномалии кариотипа ( $\geq 3$  поломок)) – 41 (29 %). Цитогенетическое исследование не проводилось у 5 (4 %) пациентов.

ХТ включала 2 курса индукции («7 + 3»), 2 курса консолидации («НАМ») и поддерживающая терапия ротирующими курсами в течение 1 года с интервалом в 4 недели («5 + 2»). Пациентам, которым не была достигнута полная ремиссия после первого курса, проводился второй курс индукции по схеме «НАМ», таких насчитывалось 46 (33 %). Не удалось достичь полной ремиссии после 2-х курсов индукционной терапии у 18 (13 %) пациентов, в последующем они не включались в сравнительный анализ.

Всем пациентам цитогенетических СР и ВР групп, которым были найдены HLA-совместимые доноры как родственные, так и неродственные, проводилась аллоТГСК. Показанием к проведению аллоТГСК в первой ремиссии пациентам низкой группы риска являлись: исходный гиперлейкоцитоз ( $> 20,0 \times 10^9/\text{л}$ ), отсутствие полной ремиссии после первого курса индукции и наличие признаков минимальной резидуальной болезни после окончания курсов консолидации.

При аллоТГСК использовались миелоаблативный режим кондиционирования у 18 (26 %) пациентов, включающий бусульфан 16 мг/кг и циклофосфан 120 мг/кг, а также режим кондиционирования со сниженной интенсивностью – 52 (74 %), включающий флударабин 150 – 180 мг/м<sup>2</sup> и бусульфан 8 мг/кг или мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup>.

Режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью назначали пациентам старше 40 лет, а также с высоким индексом коморбидности и имевшим тяжелые осложнения при проведении индукционной и консолидационной химиотерапии.

В качестве профилактики острой РТПХ использовали циклоспорин А или такролимус в комбинации с метотрексатом или мофетила микофенолатом. При аллоТГСК от неродственного донора добавляли антилимфоцитарный глобулин.

Сравнительная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Анализ ОВ, БСВ, РР и летальность, несвязанную с заболеванием (ЛНЗ) проводили по методу Каплан-Майера, используя log-rank тест для оценки достоверности различий и пропорциональную модель Кокса с определением значения отношения рисков и его 95 % доверительного интервала (HR(CI95 %)). Отправной точкой отсчета считалась дата достижение полной ремиссии заболевания, конечной точкой – дата последнего контакта для живых пациентов и дата смерти при анализе ОВ, и дата рецидива или дата смерти в ремиссии на фоне

терапии или дата последнего контакта для живых в первой полной ремиссии пациентов при анализе БСВ. Проводился анализ конкурирующих рисков РР и ЛНЗ. Многофакторный анализ проводили методом пропорциональных интенсивностей Кокса. Статистически достоверными считали различия при  $p \leq 0,05$ . Обработку результатов выполняли в программе SPSS Statistics v.22 и Easy R.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На момент окончания исследования в группе аллоТГСК живы 49 (70 %) пациентов, а при ХТ – 24 (46 %) пациента. Полный сравнительный однофакторный анализ пациентов двух групп представлен в табл. 2.

В течение 5-ти лет РР значительно меньше в группе аллоТГСК (24 % против 57 %, соответственно, HR,0,36(CI95 %0,19 – 0,7)  $p = 0,003$ ) (рис. 1).

В СР и ВР цитогенетической группах для пациентов после аллоТГСК РР отмечался статистически достоверно меньше (HR,0,2(CI95 %0,07 – 0,56)  $p = 0,002$  и HR,0,27(CI95 %0,08 – 0,86)  $p = 0,03$ , соответственно) (рис. 2; 3), тогда как в группе цитогенетического НР РР оказался сопоставим (HR,1,33(CI95 %0,26 – 6,6)  $p = 0,7$ ). РР был меньше после аллоТГСК не зависимо от возраста (моложе и старше 40 лет) (HR,0,33(CI95 %0,13 – 0,81)  $p = 0,02$  и HR,0,38(CI95 %0,14 – 1,0)  $p = 0,05$ , соответственно).

Таблица 2

## Сравнение результатов ОМЛ в ПР1 после аллотГСК и ХТ (однофакторный анализ)

	аллотГСК			ХТ			p	HR (CI 95 %)
	n	n	5-B±CO1, %	n	n	5-B±CO1, %		
Все пациенты	70			52				
ОВ <sup>2</sup>		52	67±6		30	46±5	0,02	0,48 (0,26–0,9)
БСВ <sup>3</sup>		21	65±6		28	30±4	0,001	0,39 (0,22–0,69)
РР <sup>4</sup>		15	24±5		22	57±10	0,003	0,36 (0,19–0,7)
<i>Возраст</i>								
До 40 лет	44			22				
ОВ <sup>2</sup>		34	74±6		14	51±6	0,2	0,54 (0,21–1,36)
БСВ <sup>3</sup>		13	68±7		12	18±5	0,02	0,4 (0,18–0,87)
РР <sup>4</sup>		9	22±6		10	70±11	0,02	0,33 (0,13–0,81)
Старше 40 лет	26			30				
ОВ <sup>2</sup>		18	56±7		16	44±7	0,1	0,48 (0,2–1,13)
БСВ <sup>3</sup>		8	60±7		16	38±7	0,03	0,39 (0,17–0,92)
РР <sup>4</sup>		6	27±5		12	48±9	0,05	0,38 (0,14–1,0)
<i>Острый миелобластный лейкоз</i>								
De novo	58			46				
ОВ <sup>2</sup>		44	66±7		28	48±5	0,07	0,52 (0,26–1,05)
БСВ <sup>3</sup>		17	63±7		23	36±5	0,009	0,44 (0,23–0,81)
РР <sup>4</sup>		11	22±5		17	49±8	0,01	0,37 (0,17–0,79)
Вторичный	12			6				
ОВ <sup>2</sup>		8	67±10		2	33±14	0,06	0,28 (0,07–1,13)
БСВ <sup>3</sup>		4	67±11		5	17±12	0,08	0,31 (0,8–1,18)
РР <sup>4</sup>		4	33±12		5	83±7	0,08	0,31 (0,8–1,18)
<i>Первичная резистентность</i>								
Да	27			19				
ОВ <sup>2</sup>		15	40±4		10	42±7	0,5	0,86 (0,56–1,33)
БСВ <sup>3</sup>		13	39±4		11	28±7	0,1	0,74 (0,49–1,11)
РР <sup>4</sup>		9	40±8		9	59±11	0,1	0,68 (0,43–1,08)
Нет	43			33				
ОВ <sup>2</sup>		37	85±5		20	49±7	0,006	0,53 (0,33–0,86)
БСВ <sup>3</sup>		8	80±6		17	30±6	0,001	0,52 (0,34–0,79)
РР <sup>4</sup>		6	15±5		13	56±11	0,006	0,51 (0,31–0,82)
<i>Цитогенетическая группа риска</i>								
Низкая	8			11				
ОВ <sup>2</sup>		5	63±14		9	74±7	0,5	1,89 (0,32–11,38)
БСВ <sup>3</sup>		3	60±13		4	55±8	0,9	0,98 (0,22–4,41)
РР <sup>4</sup>		3	37±15		3	31±12	0,7	1,33 (0,26–6,6)
Стандартная	40			28				
ОВ <sup>2</sup>		33	79±6		17	52±7	0,03	0,35 (0,14–0,91)
БСВ <sup>3</sup>		8	78±6		15	29±7	0,001	0,26 (0,11–0,61)
РР <sup>4</sup>		5	14±6		12	60±11	0,002	0,2 (0,07–0,56)
Высокая	22			9				
ОВ <sup>2</sup>		14	38±9		2	19±5	0,005	0,25 (0,09–0,69)
БСВ <sup>3</sup>		10	34±10		7	17±3	0,007	0,22 (0,08–0,64)
РР <sup>4</sup>		7	37±11		5	76±12	0,03	0,27 (0,08–0,86)

Примечание: 1 – пятилетняя выживаемость ± стандартная ошибка; 2 – общая выживаемость; 3 – бессобытийная выживаемость; 4 – риск рецидива.

При анализе ЛНЗ между пациентами после аллотГСК и ХТ не получено статистически достоверной разницы при сравнении по возрасту, уровню лейкоцитов, происхождению ОМЛ, ответу на индукционную терапию и цитогенетическим группам риска.

В результате получена достоверно выше БСВ у пациентов после аллотГСК по сравнению с ХТ (65 % против 30 % HR,0,39(CI95 %0,22 – 0,69) p = 0,001) (рис. 4).

Улучшение БСВ наблюдалось в обеих возрастных группах (HR,0,4(CI95 %0,18 – 0,87) p = 0,02

и HR,0,39(CI95 %0,17 – 0,92) p = 0,03, соответственно. БСВ была выше у пациентов с ОМЛ de novo в сравнении с вторичным ОМЛ (HR,0,44(CI95 %0,23 – 0,81) p = 0,009), у пациентов с достижением полной ремиссии после первого курса индукции (HR,0,52(CI95 %0,24 – 0,79) p = 0,001), а также в СР и ВР цитогенетических группах (HR,0,26(CI95 %0,11 – 0,61) p = 0,001 и HR,0,25(CI95 %0,09 – 0,69) p = 0,007, соответственно).

Улучшение БСВ у пациентов после аллотГСК отразилось в улучшении 5-летней ОВ по сравнению с пациентами в группе ХТ, но разница была менее

ощутима (67 против 46 %, соответственно, HR,0,48 (CI95 %0,26 – 0,9) p = 0,02) (рис. 5).

Повышение ОВ также наблюдалось у пациентов без первичной резистентности (HR,0,53 (CI95 % 0,33 – 0,86) p = 0,006) и в цитогенетических группах СР и ВР (HR,0,35 (CI95 %0,14 – 0,91) p = 0,03 и HR,0,22 (CI95 %0,08 – 0,64) p = 0,005, соответственно), тогда как у пациентов цитогенетической группы НР различий ОВ не наблюдалось (HR,1,89 (CI95 %0,32 – 11,38) p = 0,5).

При проведении многофакторного Кокс регрессионного анализа у пациентов ОМЛ в первой полной ремиссии выявлено, что на ОВ и БСВ влияет проведение аллоТГСК (HR,0,37 (CI95 %0,19 – 0,73) p = 0,004 и HR,0,39 (CI95 %0,21 – 0,72) p = 0,002, соответственно) и отношение к цитогенетической группе риска: низкой (HR,2,14 (CI95 %1,24 – 3,71) p = 0,006 и HR,1,93 (CI95 %1,19 – 3,13) p = 0,008, соответственно) и высокой (HR,2,93 (CI95 %1,45 – 5,9) p = 0,003 и HR,3,12 (CI95 %1,62 – 6,0) p = 0,001, соответственно). Для оценки влияния расширенного количества факторов: пола (женщины/мужчины), возраста (моложе и старше 40 лет), количества лейкоцитов при диагностике ОМЛ ( $20,0/21,0 - 100,0 / >100,0 \times 10^9/\lambda$ ) и первичная резистентность (да/нет), на ОВ, БСВ, РР и ЛНЗ при проведении многофакторной регрессии Кокса они были добавлены в модель. Из них отмечено негативное влияние первичной резистентности на ОВ, БСВ и РР (HR,1,9 (CI95 % 1,0 – 3,66) p = 0,05, HR,2,07 (CI95 %1,15 – 3,72) p = 0,02 и HR,0,47 (CI95 %0,3 – 0,74) p = 0,001, соответственно) и только уровень лейкоцитов ( $>20,0 \times 10^9/\lambda$ ) повышал РР (HR,1,91 (CI95 %1,09 – 3,32) p = 0,02). Подробные данные многофакторного анализа представлены в табл. 3.

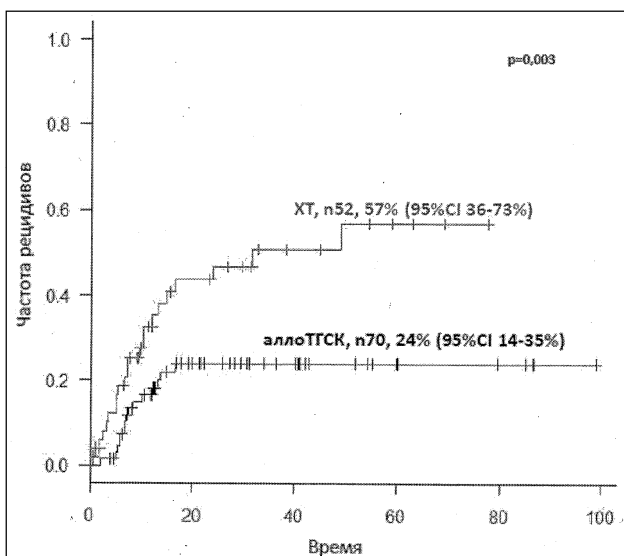


Рис. 1. Сравнение частоты рецидивов при ОМЛ в ПР1 после аллоТГСК и ХТ

По результатам нашего исследования показана лучшая 5-ти летняя ОВ (67 против 46 %), и особенно БСВ (65 против 30 %) (рис. 1; 2) у пациентов после аллоТГСК по сравнению с ХТ, что подтверждается результатами ранее проведенных исследований EORTC/GIMEMA AML-10trail (58 против 50 % и 52 против 42 %, соответственно) [10]. Это происходит за счет меньшей частоты рецидивов в группе пациентов после аллоТГСК (24 против 57 %) (рис. 3), что обусловлено эффектом трансплантат-против-лейкоза. Однако в нашем исследовании обращает на себя внимание сравнимая ЛНЗ у пациентов после аллоТГСК и ХТ (11 против 13 %), что отличается

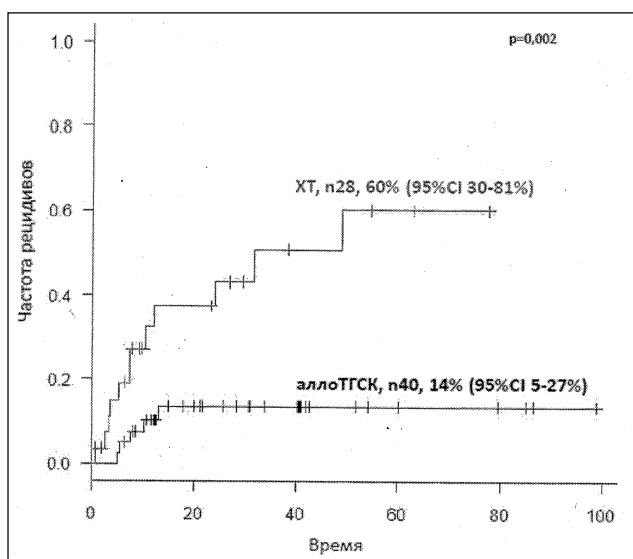


Рис. 2. Сравнение частоты рецидивов при ОМЛ в ПР1 после аллоТГСК и ХТ в зависимости от цитогенетической группы риска (стандартная)

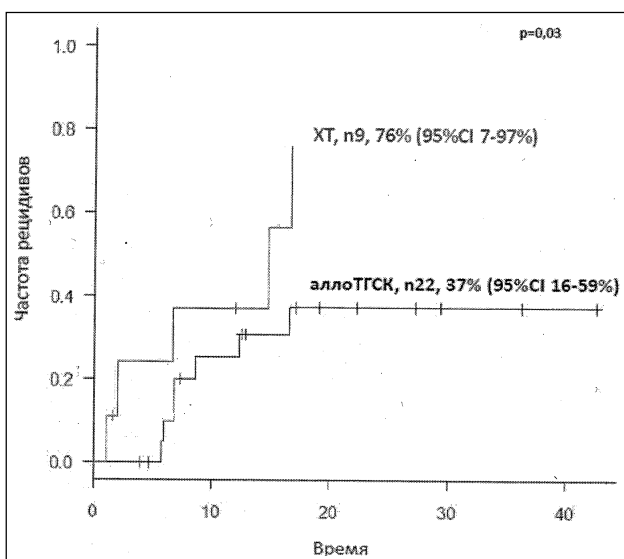


Рис. 3. Сравнение частоты рецидивов при ОМЛ в ПР1 после аллоТГСК и ХТ в зависимости от цитогенетической группы риска (высокая)

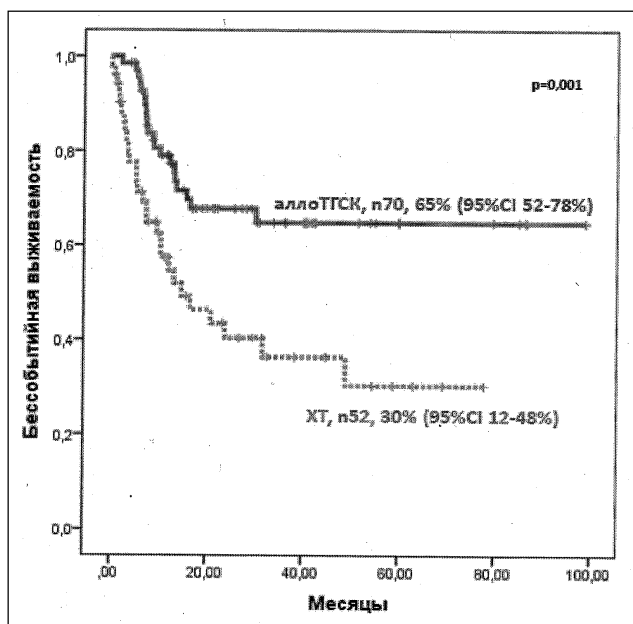


Рис. 4. Бессобытийная выживаемость при ОМЛ в PR1 после аллоТГСК и ХТ

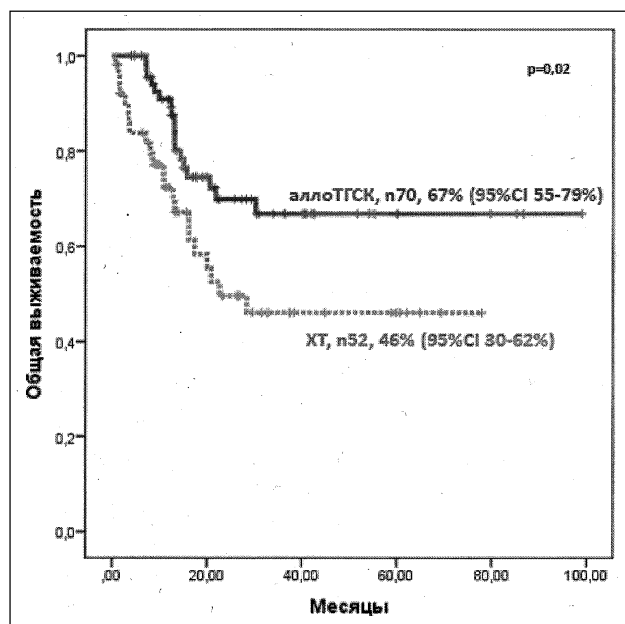


Рис. 5. Общая выживаемость при ОМЛ в PR1 после аллоТГСК и ХТ

от результатов исследования NOVON/SAKK (21 против 4 %) [12]. Объяснить этот факт возможно, тем, что в данном исследовании всем пациентам проводили миелоаблативный режим кондиционирования, тогда как в нашем центре 74 % пациентов получали режим кондиционирования со сниженной интенсивностью.

При сравнительном анализе в зависимости от цитогенетических групп риска получено, что положительный эффект аллоТГСК достигнут только в СР и ВР группах. В НР группе показатели ОВ, БСВ и РР оказались сопоставимы. Частота рецидивов в группе с ХТ составила 31 %, что не противоречит принятой в настоящее время точки зрения, что аллоТГСК в группе НР, где вероятность рецидива <35%, зарезервирована до рецидива [12]. Это сделано, чтобы избежать ненужных рисков летальности связанной с трансплантацией и хронической РТПХ, что может привести к увеличению летальности и снижению качества жизни, пациентам, которые могут быть излечены с помощью ХТ. При СР группе сравнение пациентов после аллоТГСК и с ХТ по ОВ, БСВ и РР показало эффективность аллоТГСК и статистически достоверную разницу в анализируемых показателях (79 против 52 %, 78 против 29 % и 14 против 60 %, соответственно). Это подтверждает результаты NOVON/SAKK, что для пациентов с вероятностью рецидива >35 % на ХТ, показано преимущество аллоТГСК над ХТ (57 против 48 %, 53 против 41 % и 28 против 55 %, соответственно) [12]. В группе пациентов высокого риска аллоТГСК также имеет преимущество перед ХТ в ОВ, БСВ и РР (38 против 19 %, 34 против 17 % и 37 против 76 %,

соответственно), исследование NOVON/SAKK публикует схожие результаты (40 против 30 %, 33 против 17 % и 39 против 77 %, соответственно) [12]. Высокая частота рецидивов (>35 %) у пациентов цитогенетической группы ВР, даже после аллоТГСК, вынуждает рассматривать новые подходы в раннем посттрансплантационном периоде, такие как назначение 5-азацитина для дополнения иммуноадаптивного эффекта «трансплантат-против-лейкоза» [13].

Помимо неблагоприятного влияния на ОВ и БСВ цитогенетических групп СР и ВР на основании многофакторного анализа, получен такой фактор риска, как отсутствие полной ремиссии после первого индукционного курса ХТ (табл. 3) [4]. Увеличивают частоту рецидивов также высокий уровень лейкоцитов в дебюте заболевания (>21,0 × 10<sup>9</sup>/л) и вторичный ОМЛ [4]. Эти факторы риска лишь раз подчеркивают важность аллоТГСК у данной категории пациентов, и необходимость HLA-типирования пациента до начала индукционной терапии, чтобы избежать задержки с проведением аллоТГСК.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эффективность аллоТГСК по сравнению с ХТ выше при цитогенетических группах СР и ВР. Другие факторы такие, как происхождение ОМЛ (de novo/вторичный), уровень лейкоцитов в дебюте заболевания и ответ на первый курс ХТ, могут рассматриваться как дополнительные критерии в пользу аллоТГСК. В настоящее время аллоТГСК у пациентов ОМЛ в цитогенетических

групп СР и ВР является показанием для выполнения в первой ремиссии при наличии HLA-совместимого донора.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Dores G. M. et al.* Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States. 2001 – 2007 // *Blood.* – 2012. – № 119 (1). – P. 34 – 43.
2. *Swerdlow S. H. et al.* WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: International Agency for Research on Cancer. – 4<sup>th</sup> ed. – Lyon: IARC Press, 2008.
3. *Dohner H. et al.* Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia // *Net. Blood.* – 2010. – № 115. – P. 453 – 474.
4. *Parovichnikova E. N. et al.* Treating patients with acute myeloid leukemias (AML) according to the protocol of the AML-01.10 Russian multicenter randomized trial: the coordinating center's results // *Ter. Arkh.* – 2014. – № 86 (7). – P. 14 – 23.
5. *Burnett A. K., Hills R. K., Milligan D. W. et al.* Attempts to Optimize Induction and Consolidation Treatment in Acute Myeloid Leukemia: Results of the MRC AML12 Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – № 28. – P. 586 – 595.
6. *Schaich M., Rollig C., Soucek S. et al.* Cytarabine dose of 36 g/m<sup>2</sup> compared with 12 g/m<sup>2</sup> within first consolidation in acute myeloid leukemia: results of patients enrolled onto the prospective randomized AML96 study // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – № 29. – P. 2696 – 2702.
7. *Parovichnikova E. N. et al.* The results of a multicenter randomized trial on the treatment of acute myeloid leukemia of adults // *Ter. Arkh.* – 2010. – № 82 (7). – P. 5 – 11.
8. *Afanasyev B. V. et al.* The experience in non-relative allogeneic transplantation of stem hemopoietic cells in the Clinic of Bone Marrow Transplantation at I. P. Pavlov St-Petersburg Medical Academy // *Ter. Arkh.* – 2007. – № 79 (7). – P. 36 – 43.
9. *Bondarenko S. N. et al.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloblastic leukemia in first remission // *Ter. Arkh.* – 2013. – № 85 (7). – P. 18 – 25.
10. *Suciu S. et al.* Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial // *Blood.* – 2003. – № 102 (4). – P. 1232 – 1240.
11. *Cornelissen J. J. et al.* Results of a HOVON/SAKK donor versus non-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? // *Blood.* – 2007. – № 109 (9). – P. 3658 – 3666.
12. *Cornelissen J. J. et al.* The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2012. – № 150. – P. 1 – 12.
13. *de Lima M. et al.* Maintenance therapy with low-dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for recurrent acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome: a dose and schedule finding study // *Cancer.* – 2010. – № 116 (23). – P. 5420 – 5431.

Таблица 3

### Результаты многофакторного анализа ОМЛ в ПР1

	HR	95 % CI	p
<i>Общая выживаемость</i>			
аллоТГС	0,37	(0,19–0,73)	0,004
Цитогенетика:			
стандартный/высокий	2,14	(1,24–3,71)	0,006
высокий	2,93	(1,45–5,9)	0,003
Первичная резистентность: да	1,9	(1,0–3,66)	0,05
<i>Бессобытийная выживаемость</i>			
аллоТГС	0,39	(0,21–0,72)	0,002
Цитогенетика:			
стандартный/высокий	1,93	(1,19–3,13)	0,008
высокий	3,12	(1,62–6,0)	0,001
Первичная резистентность: да	2,07	(1,15–3,72)	0,02
<i>Рецидив</i>			
аллоТГС	0,31	(0,15–0,63)	0,001
ОМЛ: de novo	0,47	(0,3–0,74)	0,001
Лейкоциты: >21,0	1,91	(1,09–3,32)	0,02
Цитогенетика:			
стандартный/высокий	2,08	(1,14–3,79)	0,02
высокий	3,79	(1,69–8,51)	0,001
Первичная резистентность: да	3,32	(1,57–7,0)	0,002
<i>Летальность несвязанная заболеванием</i>			
Цитогенетика:			
стандартный/высокий	2,83	(1,05–7,6)	0,04
высокий	3,53	(1,04–12,0)	0,04

## РЕЗЮМЕ

*С. Н. Бондаренко, И. С. Моисеев, И. А. Самородова, Т. Л. Гиндина, М. А. Кучер, О. А. Слесарчук, Л. С. Зубаровская, Б. В. Афанасьев*

**Сравнение эффективности химиотерапии и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при остром миелобластном лейкозе в первой ремиссии у взрослых**

Цель – сравнить эффективность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) и химиотерапии (ХТ) при остром миелобластном лейкозе (ОМЛ) в первой ремиссии и выявить факторы, влияющие на результаты лечения. Сравнивались эффективность в первой ремиссии ОМЛ аллоТГСК (n=70) и ХТ (n=52). Пациенты были разделены по возрасту, уровню лейкоцитов, происхождению ОМЛ, цитогенетическим группам риска и ответу на индукционную ХТ. Пятилетняя общая и бессобытийная выживаемость (ОВ и БСВ) были выше в группе аллоТГСК (67 и 65 % против 46 и 30 % (p=0,02 и p=0,001)). При анализе БСВ от цитогенетических групп риска выявлены преимущества аллоТГСК в стандартной и высокой группах риска (78 % против 29 % (p=0,001) и 34 % против 17 % (p=0,007)). Совокупный риск рецидива (РР) составил 24 % у пациентов после аллоТГСК против 57 % при ХТ (p=0,003). При сравнении РР после аллоТГСК и ХТ от цитогенетических групп риска: стандартная (HR,0,2(CI95 %0,07–0,56) p=0,002) и высокая (HR,0,27(CI95 %0,08–0,86) p=0,03). Дополнительными факторами, оказывающими влияние на РР, были: происхождение ОМЛ (de novo) (HR,0,47(CI95 %0,3–0,74) p=0,001), гиперлейкоцитоз в дебюте заболевания (HR,1,91(CI95 %1,09–3,32) p=0,02) и отсутствие ремиссии после одного курса индукции (HR,3,32(CI95 %1,57–7,0) p=0,002). Эффективность аллоТГСК по сравнению с ХТ выше при стандартной и высокой цитогенетических группах риска.

**Ключевые слова:** острый миелоидный лейкоз, химиотерапия, трансплантация костного мозга.

**SUMMARY**

*S. N. Bondarenko, I. S. Moiseev, I. A. Samorodova,  
T. L. Gindina, M. A. Kucher, O. A. Slesarchuk,  
L. S. Zubarovskaya, B. V. Afanasyev*

**Comparison of the efficacy of chemotherapy and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first remission in adults**

The aim of the study was to compare the efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) and chemotherapy (CT) of acute myeloid leukemia (AML) in first remission (CR1), to identify factors influencing the results. We compare the efficacy alloHSCT in CR1 (n = 70) and CT (n = 52). Patients were stratified by age, the level of leucocytes, the origin of AML, cytogenetic risk group and response to induction CT. Five-years overall and disease-free survival (OS and DFS) were

higher in the group alloHSCT (67 and 65 % vs 46 and 30 % (p = 0.02 and p = 0.001)). Benefits of DFS after alloHSCT was in standard and high-risk cytogenetic groups (78 % versus 29 % (p = 0.001), and 34 % vs 17 % (p = 0.007)). The risk of relapse (RR) was 24 % in patients after alloHSCT vs. 57 % for CT (p = 0.003). Comparing the RR after alloHSCT and CT depending on the cytogenetic risk groups: standard (HR0.2 (CI95 %0.07 – 0.56) p = 0.002), and high (HR0.27 (CI95 %0.08 – 0.86) p = 0.03). Additional factors affect the RR were the origin of AML (de novo) (HR0.47 (CI95 %0.3 – 0.74) p = 0.001), the hyperleukocytosis (HR1.91 (CI95 %1.09 – 3.32) p = 0.02), and no remission after the first course CT (HR3.32 (CI95 %1.57 – 7.0) p = 0.002). The efficacy of alloHSCT compared with CT is higher both in standard and high-risk cytogenetic group.

**Keywords:** acute myeloid leukemia, chemotherapy, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

## Издательство СПбГМУ

имени академика И. П. Павлова

специализируется на издании медицинской, научной  
и учебной литературы

Имея в своем составе квалифицированных художественных и научных редакторов, располагая современной полиграфической базой, издательство СПбГМУ может подготовить к печати и издать монографии, брошюры, медицинские журналы, буклеты и другую полиграфическую продукцию, подготовить оригинал-макет любой сложности.

Издательство СПбГМУ принимает заказы на публикацию рекламных объявлений в медицинских журналах и книгах, выпускаемых издательством.

Выпускаемая литература реализуется через магазин и киоск издательства.

Предварительную информацию об условиях оформления, выполнения  
и оплаты заказов можно получить по адресу:

197089, Санкт-Петербург,

улица Льва Толстого, 6/8

Издательство СПбГМУ имени академика И. П. Павлова



## ПАМЯТКА ДЛЯ АВТОРОВ

«Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» — официальный научный журнал ПСПбГМУ, публикующий статьи по проблемам медицинской науки, практики и преподавания.

Решением Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

### В журнале имеются следующие разделы:

- передовые статьи;
- оригинальные статьи;
- обзоры и лекции;
- дискуссии;
- в помощь практическому врачу;
- краткие сообщения;
- история и современность;
- исторические даты;
- информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов;
- реклама.

Общими критериями работ, принимаемых для публикации в «Ученых записках СПбГМУ», является актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах. Обычной формой рукописи является оригинальная статья, текст которой включает в себя введение, материалы и методы исследования, результаты проведенной работы, обсуждение результатов, список литературы.

Обзоры, лекции, статьи по истории медицины и работы, доложенные и одобренные Научным советом СПбГМУ, принимаются после предварительного согласования с Редакцией или по ее заказу.

### Правила рецензирования статей:

1. Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное закрытое рецензирование) материалов, соответствующих ее тематике, с целью их экспертной оценки.
2. Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи.
3. Один из рецензентов является членом редколлегии журнала
4. Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное закрытое рецензирование) рукописей.
5. На основании письменных рецензий и заключения Редколлегии рукопись принимается к печати, высылается автору (соавторам) на доработку или отклоняется.
6. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ
7. Редакция обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса
8. Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.
9. Статьи, посвященные диссертационным исследованиям, публикуются в журнале бесплатно.

### Документы, необходимые для представления статьи в редакцию:

- 1) статья на бумажном носителе в 2-х экземплярах с подписями всех авторов статьи с указанием их должностей и званий, рабочих адресов и телефонов для связи, а также с подписью руководителя подразделения;
- 2) электронный вариант статьи на CD-диске, соответствующий бумажному варианту;
- 3) направление от учреждения для публикации статьи в журнале «Ученые записки СПбГМУ»;
- 4) экспертное заключение руководителя об отсутствии в материале статьи сведений, не подлежащих опубликованию, подтверждением, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, сообщением о возможном конфликте интересов;
- 5) письмо-сопровождение, подтверждающее передачу прав на публикацию статьи в неограниченном количестве экземпляров, с подписями всех авторов.

Электронные версии статей, полученные через Интернет, без оригиналов указанных выше документов редакцией не рассматриваются.

Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в такой последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

## ЮРИДИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ

Подача рукописи означает, что описываемая работа не публиковалась ранее; что она не находится на рассмотрении где-либо еще; что ее публикация одобрена всеми авторами (соавторами) и организацией, где была выполнена работа.

Автор (соавторы) предоставляют издателю на срок до 10 лет следующие права:

- право на воспроизведение работы без ограничения тиража экземпляров;
- право на опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение произведения;
- право на распространение произведения любым способом, в том числе через Интернет;
- право на публичное использование и демонстрацию произведения в информационных, рекламных и прочих целях;
- право на доведение до всеобщего сведения;
- право на переработку произведения и внесение изменений;
- право на использование метаданных произведения (название, имя автора (правообладателя), аннотация, библиографические материалы и пр.) путем распространения и доведения до всеобщего сведения, обработки и систематизации, а также включения в различные базы данных и информационные системы;
- право переуступить на договорных условиях частично или полностью полученные по настоящим правилам публикации права третьим лицам без выплаты автору (соавторам) вознаграждения.

Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора (соавторов) с правилами журнала.

## ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

*Статьи* представляются в редакцию на дисках (CD-диск), подготовленных на любом IBM-совместимом компьютере в текстовом редакторе «Word» (версия 7.0 и выше) с распечаткой текста на белой бумаге в двух экземплярах. Работы должны быть напечатаны шрифтом TimesNewRoman, 14 кеглем, через два интервала с полями сверху — 20 мм, слева — 30 мм, справа — 10 мм, снизу — 20 мм. Все страницы статьи должны быть пронумерованы арабскими цифрами.

*Таблицы.* Каждая таблица должна быть напечатана на отдельной странице, иметь номер и название. Все графы в таблице должны иметь заголовок, сокращения слов в таблице допускаются только в соответствии с требованиями ГОСТ 1-5-68. Ранее опубликованный материал указывается в форме ссылки в конце заголовка таблицы. При внесении в материал таблиц изменений, необходимо предоставить письменное разрешение на воспроизведение от их автора (владельца).

*Рисунки* должны быть выполнены в двух экземплярах на одной стороне отдельных листов плотной белой гладкой бумаги или ватмана, размером не более 20×30 см, черной тушью; микрофотографии и рентгенограммы — на глянцевой бумаге (холодный глянец). Размер фотографий — 9×12 см. На обратной стороне каждого рисунка или фото указываются ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка и отмечается верх и низ. На рисунке должно быть минимальное количество обозначений, все пояснения выносятся в подрисуночные подписи. Для всех иллюстративных материалов в тексте указывается их место. Для иллюстраций (рисунков, схем, диаграмм, фотографий), имеющих **электронную версию**, необходимо предоставлять ее **в виде отдельного файла в форматах tif, psx, bmp, xls** и т. п. на CD-диске. Для ранее опубликованных иллюстраций необходимо указать оригинальный источник в форме ссылки в конце подписи. При внесении в материал иллюстраций изменений, необходимо предоставить письменное разрешение на воспроизведение от их автора (владельца). Люди, изображенные на фотографиях, не должны быть узнаваемыми, либо автор должен предоставить в редакцию письменное разрешение на публикацию этих иллюстраций от лица, изображенного на фотографии.

Для *оригинальной статьи* суммарный объем (текст, иллюстрации, список литературы, резюме на русском и английском языках и ключевые слова) не должен превышать 10 страниц (бумага А4), напеча-

таных 14 кеглем, через 2 интервала. *Краткое сообщение* (до 4-х страниц) оформляется аналогичным образом, число иллюстраций и таблиц — не более трех, список использованной литературы в краткое сообщение не включается, резюме не требуется.

Объем и оформление других видов работ (обзоры, лекции или иное) согласуются с Редакцией заранее.

## СТАТЬИ, НАПРАВЛЕННЫЕ В ЖУРНАЛ, ДОЛЖНЫ ИМЕТЬ

*Титульный лист* (печатается на отдельной странице) включает: 1) название статьи; 2) ФИО автора (соавторов); 3) ученую степень автора (соавторов); 4) место (места) выполнения работы, служебный адрес (адреса) и телефон; 5) фразу «Авторы ознакомлены с памяткой для авторов и полностью согласны с имеющимися требованиями»; 6) подпись автора (соавторов); 7) источники финансирования. В нижней части этого листа следует проставить должность, ученое звание, степень, а также телефон, факс и e-mail (если имеются) автора, с которым Редакция будет поддерживать связь.

*Данные об авторах* указываются в последовательности, которая определяется их совместным решением и подтверждается подписями на титульном листе. Иные лица, внесшие вклад в выполнение работы, недостаточный для признания авторства (не могущие принять на себя ответственность за содержание работы, но оказавшие техническую, финансовую, интеллектуальную помощь), должны быть перечислены (с их письменного разрешения) в разделе «Выражение признательности» после текста статьи.

*Список литературы* (печатается с новой страницы) составляется в алфавитном порядке: сначала работы отечественных авторов, затем иностранных авторов. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов. В тексте статьи ссылки нумеруются в квадратных скобках: [1], [3 – 6], [8, 9].

Фамилии иностранных авторов, упоминаемые в тексте статьи, даются в оригинальной транскрипции.

*Резюме*, объемом не более 150 слов, в котором коротко, но исчерпывающе излагается основное содержание работы. Резюме должно включать ФИО авторов, название работы и место ее выполнения; *ключевые слова* (не более 6), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Вся указанная информация приводится **на русском и английском языках**.

## ЭТИЧЕСКИЕ СТАНДАРТЫ

*Защита прав человека и животных.* Рукописи, подаваемые на публикацию, должны содержать заявление о том, что исследования с участием человека/людей одобрены соответствующим комитетом по этике и проводились в соответствии с законодательством.

*Соблюдение прав пациентов и конфиденциальность.* Пациенты имеют право на соблюдение конфиденциальности, которую нельзя раскрывать без их согласия. Информация, позволяющая установить личность, включая ФИО пациентов, номера больниц и историй болезней, не должна публиковаться в виде письменных описаний и фотографий без предоставления письменного согласия пациента или его законного представителя. Авторы статьи должны предоставить в Редакцию письменное информированное согласие пациента или его законного представителя на распространение информации и сообщить об этом в статье.

## РАЗНОЕ

1. В статью рекомендовано включать не более 5 соавторов.
2. Титульный лист в общий объем оригинальной статьи или краткого сообщения не включается.
3. В материалах, направленных в журнал, должна быть использована система СИ, за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других мерах.
4. Все сокращения и аббревиатуры, используемые в статье, должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании, кроме символов химических элементов и сокращенных названий метрических единиц.
5. Исправленные автором после рецензирования и перепечатанные рукописи возвращаются в редакцию не позднее одного месяца, а исправленные гранки — через одну неделю.
6. Авторский гонорар и оплата труда по рецензированию рукописей не предусмотрены.
7. Материалы, не принятые к печати, возвращаются авторам по их заявлению по месту нахождения Редакции журнала не позднее, чем в течение трех месяцев с момента отказа в печати.

8. Один авторский экземпляр журнала можно получить в Издательстве СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Электронная версия журнала размещается в Интернете по адресу <http://1spbgmu.ru/ru/>. Рассылка авторских экземпляров журнала почтой не осуществляется.

**ОФОРМЛЕННЫЕ В СООТВЕТСТВИИ С НАСТОЯЩИМИ ПРАВИЛАМИ РУКОПИСИ  
СЛЕДУЕТ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:**

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8,  
Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,  
Редакция журнала «Ученые записки СПбГМУ».

телефон: 338-66-77, 338-70-07  
факс: 8 (812) 338-66-77  
e-mail: [nauka@spb-gmu.ru](mailto:nauka@spb-gmu.ru)  
[www.1spbgmu.ru/ru/](http://www.1spbgmu.ru/ru/)

**Главный редактор** – академик РАН, профессор *С. Ф. Багненко*

**Зам. главного редактора** – профессор *Э. Э. Звартау*

**Зам. главного редактора** – чл.-корр. РАН, профессор *Ю. С. Полушин*

---

---

**ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!**

Сообщаем Вам, что на журнал «Ученые записки» проводится подписка по каталогу «Пресса России». Подписной индекс для организаций и частных лиц – **29248**.

Информацию о подписке на журнал «Ученые записки» Вы также можете получить в издательстве СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

*Адрес:* 193089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8

*Телефон:* (812) 338-66-77

*Факс:* (812) 338-66-77

## REGULATIONS FOR AUTHORS

The «Record of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University» («Record of IPP-SPSMU») is the official journal of the IPP-SPSMU. It publishes reports on the problems of medical science, practical work and teaching.

In accordance with the resolution of the Supreme Attestation Commission (SAC) of the Ministry of Education and Science the journal «Record of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches for scientific degree of a Candidat of Science and of a Doctor of Science.

### **The journal offers the following sections:**

- editorials;
- original papers;
- reviews and lectures;
- discussions;
- to assist the practitioner
- brief information;
- history and present day events;
- historical calendar;
- information on the schedule of conferences, symposia, and congresses;
- advertisement.

The general criteria for publication of a manuscript submitted to the «Record of IPP-SPSMU» are novelty and actuality of the presented material, its theoretical and practical value. The accepted form of a manuscript is the original text incorporating introduction, materials and methods, results, discussion, and summary (in Russian and English).

Reviews, lectures, and papers approved by the Scientific Board are admitted for publication after the Editorial Board approval.

### **Rules of the articles reviewing:**

1. The Editorial board provides practitioner led assessment (double-blind review) of the materials according to their category for the expert assessment.
2. All reviewers are the acknowledged experts on the subject of the reviewed materials and have publications on the subject of the reviewed article during the past 3 years.
3. One of the reviewers is a member of the Editorial board.
4. The Editorial board provides practitioner led assessment (double-blind review) of the manuscripts.
5. Based on written reviews and the conclusion of the Editorial board of the manuscript is accepted for publication, sent to the author (co-authors) for revision, or it is rejected.
6. In case of refusal in publication of article, the Editorial board sends a reasoned refusal to the author.
7. The Editorial board is obliged to send copies of reviews to the Ministry of Education and Science of the Russian Federation upon receipt of the corresponding request at the editorial office.
8. The reviews are kept at the publishing house and the editorial office for 5 years.
9. The articles devoted to the dissertation research are published in the journal free of charge.

### **The documents to be presented to the Editorial Board are:**

- 1) the article on the paper sheet in two copies with signatures of all co-authors, their posts and ranks, office telephones for communication, and the department chief signature;
- 2) an electron variant of the article on a CD-disc;
- 3) recommendation from the office for publication of the paper in the journal «Record of IPP SPSMU»;
- 4) an expert conclusion from the office supervisor on the absence of any information not to be published; on confirmation of the fact that the material presented had not been published in other journals nor has been accepted by other publishing organizations; as well as information on the possible conflict of interests;
- 5) a covering letter confirming transfer of the rights on publication of the article in unlimited number of copies signed by all authors.

The electron versions of the articles without the above mentioned documents are not accepted.

The Editorial Board is authorized to publish the accepted manuscripts in the most optimal manner for the Journal.

### LEGAL REQUIREMENTS

Submission of a manuscript for publication signifies that the work had not been published anywhere; that it had not been accepted by any other publishing house; that its publication was approved by the authors and by the institution where the work had been done.

The author/co-authors grant the Publishing House – for ten years – the following rights:

- to reprint the work without restriction of the copies;
- to publish, promulgate and duplicate the work;
- to distribute the work by any method, including Internet;
- to openly use and demonstrate the work for information and advertisement;
- to make corrections and to recast the text;
- to use the metadata (the title of the work, the author's name, annotation, bibliographic material etc.) for distribution and promulgation, for correction and systematization, for including the information into various data bases and other information systems;
- to cede the information as a whole or partially - in accordance with the rules currently in force - to a third person (royalties are not provided).

Submission of a manuscript to the Editorial Board is a confirmation of the author(s) agreement with the requirements.

### MANUSCRIPT PREPARATION

A manuscript of a Regular Article should be printed in triplicate, double-spaced using 2.5 cm wide margins all around, and restricted to 10 A4 numbered pages. The space allotted should incorporate all sections of the manuscript, including the numbered, alphabetically arranged, and full (with titles in quotation) List of References. In the text, the references are given as figures in the square parentheses. Figures and/or photos are submitted on the separate sheets, with indication of their optimal place on the left margins of the text. Up to six single (9× 12 cm) or two composite (14× 18 cm) halftone photos ready for PC-scanning are accepted, each one with a scale bar, markings (if necessary), and figure legends as well as magnifications and staining modes on a separate sheet. All illustrations should be identified on the back with figure number, running title of the paper, name of the first author, and an arrow indicating the top. Short Communication should not exceed four pages, with three single or one composite photos, ten quotations, and the arrangement as in a Regular Article. Style and length for the Review Articles, Lectures, and History of Medicine Articles are to be stipulated with the Editor before the manuscript submission.

Manuscripts not conforming to the Regulations will be returned to the authors without assessment.

*Title page.* The title page bears the name(s) of the author(s), the title of the manuscript, the institution(s) where the work was done, all addresses and signatures of the authors. On the bottom of the Title Page, a full name, person's duties, academic degree(s), affiliation, as well as the address, phone, facsimile, and e-mail coordinates are placed as to the author to whom the Journal should communicate.

*Summary.* Summary should written (150 words or less) on a separate sheet and followed by up to six key words, in italics, on a separate line.

*Disk Submission.* The CD-disk file of all sections of the paper, except for photos, should accompany the manuscript prepared on PC-IBM (not Apple Mackintosh) compatible computer. Include an ASCII version on the disc, together with the word-processed version.

### ETHICS STANDARDS

*Defence of the rights of people and animals.* A manuscript to be submitted should include a statement that the investigation of the problems concerning human beings and animals had been approved by a corresponding Commission on Ethics and had been carried out in full accordance with the legislation.

*Observation of the patient's rights and confidence.* A patient has a right to confidence that cannot be violated without his/her consent. The data on the patient's name, the hospital number, and the case history are not to be disclosed by written description and photos without written consent of the patient or his legal representative. The author of a manuscript should produce a written consent of the patient or his/her legal representative to spreading of the data and mention the fact in the manuscript.

**MISCELLANEOUS**

1. The number of the authors should not exceed five persons.
2. Title page, summary, any figures, and figure legends are not included in the space allotted to a manuscript, of either Regular Article or Short Communication type.
3. All measurements should be presented in the symbols of the Numerical System except the values with specific notations.
4. All abridgements and abbreviations – except the chemical element symbols and the metric system units – should be deciphered when first mentioned in the text.
5. It is advisable for the contributors to return the revised and re-printed versions of the manuscripts, and also the approved galley proofs within one month and one week after receipt, respectively. Otherwise, publishing of the manuscripts can be delayed.
6. The author and the reviewer royalties for the papers revised and published are not provided for.
7. A manuscript rejected by the IPP SPSMU may be returned to the authors at the Editorial Board office on receiving a request within 3 months.
8. The author's copy of the journal may be obtained in the Editorial office. The electronic version of the Record as given in Internet the address is <http://www.spb-gmu.ru>. Delivery of the Journal to the authors is not provided.

**SUBMISSION ADDRESS:**

197022, St. Petersburg, 6-8 Lev Tolstoy str., Tel.: 7 (812) 338-66-77, 338-70-07  
the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University Fax: 7 (812) 338-66-77  
Editorial Office of the journal «Records of SPbSMU» e-mail: [nauka@spb-gmu.ru](mailto:nauka@spb-gmu.ru)  
[www.1spb-gmu.ru/ru/](http://www.1spb-gmu.ru/ru/)

**Editor-in-chief** – S. F. Bagnenko, MD, PhD, DMSc, academician of RAMS, professor

**Deputy Editors** – E. E. Zvartau, MD, PhD, DMSc, professor

**Deputy Editors** – Yu. S. Polushin, MD, PhD, DMSc, professor, corresponding member of RAS

Обложка и художественное оформление *Е. В. Корнилова*  
Компьютерная верстка и подготовка оригинал-макета *А. А. Чиркова*  
Корректор *В. А. Черникова*

---

Журнал зарегистрирован  
Государственным комитетом Российской Федерации по печати.  
Свидетельство № 017631 от 22 мая 1998 г.  
Подписано в печать 28.09.2015. Формат бумаги 60×90<sup>1</sup>/<sub>8</sub>.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 10. Тираж 1000 экз. № 937/15.  
Издательство СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,  
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8.