

Наименование издания:
«Инновационная
медицина Кубани»
№2(14)/2019

Учредитель:
ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края

Главный редактор:
Порханов В.А.

Издатель:
ООО «Кубанькурортресурс»,
350000, г. Краснодар,
ул. Красная, 113, оф. 403

Тираж: 500 экземпляров

Адрес редакции:
350029, г. Краснодар,
ул. Российская, 140,
тел. 8 (861) 252-83-34,
imk-jour@mail.ru,
http://inovmed.elpub.ru

Журнал «Инновационная медицина Кубани» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 09.12.2015 г.

Регистрационный номер:
ПИ № ФС 77-63978

Периодичность издания:
4 раза в год

Ответственный редактор:
С.А. Шевчук
E-mail: imk-journal@mail.ru

Перевод: Т.М. Поповчук

Адрес типографии:
ООО «Полибит 1»,
350020, г. Краснодар,
ул. Дзержинского, 5
Заказ № от .06.2019 г.
Дата выхода: .06.2019 г.

Подписка
Подписку на журнал «Инновационная медицина Кубани» можно оформить в любом почтовом отделении России. Индекс издания – 43412 по каталогу «Пресса России».

Редакция журнала сообщает, что в издании соблюдаются принципы Международной организации «Комитет по издательской этике» (Committee On Publication Ethics – COPE).

Воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. Авторские материалы могут не отражать точку зрения редакции. Ответственность за достоверность информации в рекламных материалах несут рекламодатели.

Журнал включен в национальную информационно-аналитическую систему – Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) и зарегистрирован в Научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU, лицензионный договор №444-08/2016.

Инновационная медицина Кубани

Научно-практический рецензируемый журнал

2 (14) • 2019

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В.А. Порханов – д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Е.Д. Космачева, д.м.н., профессор (Краснодар)
Г.Г. Музлаев, д.м.н., профессор (Краснодар)
А.А. Афаунов, д.м.н., профессор (Краснодар)
А.А. Воротников, д.м.н., профессор (Ставрополь)
А.Н. Блаженко, д.м.н., профессор (Краснодар)
М.А. Барбанова, д.м.н., профессор (Краснодар)
Н.Е. Иванова, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
М.И. Коган, д.м.н., профессор (Ростов-на-Дону)
В.Л. Медведев, д.м.н., профессор (Краснодар)
Е.В. Болотова, д.м.н., профессор (Краснодар)
И.В. Михайлов, д.м.н., профессор (Краснодар)
В.В. Голубцов, д.м.н., профессор (Краснодар)
А.В. Поморцев, д.м.н., профессор (Краснодар)
И.М. Быков, д.м.н., профессор (Краснодар)
Ю.П. Малышев, д.м.н., профессор (Краснодар)
А.Г. Барышев, д.м.н. (Краснодар)
Л.В. Шульженко, д.м.н. (Краснодар)
К.О. Барбухатти, д.м.н. (Краснодар)
А.Н. Федорченко, д.м.н. (Краснодар)
И.А. Пашкова, д.м.н. (Краснодар)
Е.Ф. Филиппов, д.м.н. (Краснодар)
В.В. Ткачев, д.м.н. (Краснодар)
И.С. Поляков, к.м.н. (Краснодар)
В.П. Леонов, к.т.н. (Анапа)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Л.А. Бокерия, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
А.А. Потапов, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
И.И. Затевахин, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Р.С. Акчурин, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
С.Ф. Гончаров, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
А.М. Караськов, д.м.н., профессор, академик РАН (Новосибирск)
А.Ш. Хубутия, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
И.Н. Пронин, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Москва)
В.Е. Синицын, д.м.н., профессор (Москва)
К.Г. Жестков, д.м.н., профессор (Москва)
П.К. Яблонский, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
П.В. Царьков, д.м.н., профессор (Москва)
В.Д. Паршин, д.м.н., профессор (Москва)
И.Е. Тюрин, д.м.н., профессор (Москва)
С.Н. Алексеенко, д.м.н. (Краснодар)
Ж. Массард, д.м.н., профессор (Страсбург, Франция)
В.Л. Зельман, д.м.н., профессор (Лос-Анджелес, США)
Р. Флорс, д.м.н., профессор (Нью-Йорк, США)
П. Голдстроу, д.м.н., профессор (Лондон, Великобритания)
П. Тома, д.м.н., профессор (Марсель, Франция)

Журнал включен ВАК РФ в Перечень ведущих научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.

Publication name:
Innovative Medicine of Kuban
#2(14)/2019

Founder:
State Public Health Budget
Institution "Scientific Research
Institute – S.V. Ochapovsky
Regional Clinic Hospital # 1",
Krasnodar Region, Ministry
of Public Health

Editor-in-Chief:
V. A. Porhanov

Publisher:
OOO "KubanKurortResurs",
350000, Krasnodar,
Krasnaya street 113, of. 403

Print run: 500 copies

Editorial Office Address:
140, Rossiyskaya str.,
Krasnodar, 350086,
Phone: +7 (861) 252-83-34,
iml-journal@mail.ru,
<http://inovmed.elpub.ru>

Journal "Innovative Medicine
of Kuban" is registered in
the Federal Service for
Supervision in the Sphere of
Communication, Information
Technology and Mass
Communications, 09.12.2015

Registration number:
ПИ № ФС 77 – 63978

Published quarterly

Executive editor:
S.A. Shevchuk
E-mail: imk-journal@mail.ru

Translator: T.M. Popovchuk

Printing-Office Address:
OOO "Politbit 1",
350020, Krasnodar,
Dzerzhinskogo, 5
Order # , .06.2019
Issue date .06.2019

The editorial board of the journal
report that in the publication the
principles of the International
organization «Committee on
Publication Ethics» are observed
(Committee On Publication
Ethics – COPE).

The published materials are
not to be used without written
consent of the editorial board.
Published materials may be
other from editorial staff points
of view. The advertisers are
responsible for the accuracy of
the information contained in
advertisement.

This journal is included in the
national information analysis
system – Russian Science
Citation Index (RSCI) and is
registered in Scientific electronic
library eLIBRARY.RU, the license
agreement No. 444-08/2016.

Innovative Medicine of Kuban

Peer - Reviewed Scientific and Practical Journal

2(14) · 2019

EDITOR-IN-CHIEF:

V.A. Porhanov, Full Professor, Academician (Full Member) of
Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine)

EDITORIAL BOARD:

E.D. Kosmacheva, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar)
G.G. Muzlaev, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar)
A.A. Afaunov, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar)
A.A. Vorotnikov, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Stavropol)
A.N. Blazhenko, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar)
M.A. Barabanova, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar)
N.E. Ivanova, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Saint Petersburg)
M.I. Kogan, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don)
V.L. Medvedev, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar)
E.V. Bolotova, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar)
I.V. Mikhailov, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar)
V.V. Golubtsov, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar)
A.V. Pomortsev, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar)
I.M. Bykov, Dr. Sci. (Medicine) Professor (Krasnodar)
Y.P. Malyshev, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar)
A.G. Baryshev, Dr. Sci. (Medicine) (Krasnodar)
L.V. Shulzhenko, Dr. Sci. (Medicine) (Krasnodar)
K.O. Barbukhatti, Dr. Sci. (Medicine) (Krasnodar)
A.N. Fedorchenko, Dr. Sci. (Medicine) (Krasnodar)
I.A. Pashkova, Dr. Sci. (Medicine) (Krasnodar)
E.F. Philippov, Dr. Sci. (Medicine) (Krasnodar)
V.V. Tkachev, Dr. Sci. (Medicine) (Krasnodar)
I.S. Polyakov, Candidate of Sciences (Medicine), (Krasnodar)
V.P. Leonov, Candidate of Technical Sciences (Anapa)

EDITORIAL COUNCIL:

L.A. Bockeria, Academician (Full Member) of Russian Academy
of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Moscow)
A.A. Potapov, Academician (Full Member) of Russian Academy
of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Moscow)
I.I. Zatevakhin, Academician (Full Member) of Russian Academy
of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Moscow)
R.S. Akchurin, Academician (Full Member) of Russian Academy
of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Moscow)
S.F. Goncharov, Academician (Full Member) of Russian Academy
of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Moscow)
A.M. Karaskov, Academician (Full Member) of Russian Academy
of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Novosibirsk)
A.Sh. Khubutiya, Academician (Full Member) of Russian Academy
of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Moscow)
I.N. Pronin, Doctor of Sciences (Medicine), Professor (Krasnodar), Corresponding Member of
Russian Academy of Sciences, Full Professor (Moscow)
V.E. Sinitsin, Doctor of Sciences (Medicine), Professor (Krasnodar)
K.G. Zhestkov, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Moscow)
P.K. Yablonsky, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Saint Petersburg)
P.V. Tsarkov, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Moscow)
V.D. Parshin, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Moscow)
I.E. Turin, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Moscow)
S.N. Alekseenko, Doctor of Sciences (Medicine) (Krasnodar)
G. Massard, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Strasbourg, France)
V.L. Zelman, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Los Angeles, USA)
R. Flores, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (New York, USA)
P. Goldstraw, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (London, Great Britain)
P. Thomas, Doctor of Sciences (Medicine), Full Professor (Marseille, France)

The journal is included in the List of Leading Peer-Reviewed Scientific Journals and Publications
where the main scientific results, doctoral dissertations and PhD theses should be published.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ.....	6	ORIGINAL ARTICLES	6
С.В. Кручинова, Е.Д. Космачева, С.А. Рафф, З.Г. Татаринцева, В.А. Порханов РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: ДАННЫЕ ТОТАЛЬНОГО РЕГИСТРА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА ПО КРАСНОДАРСКОМУ КРАЮ.....	6	S.V. Kruchinova, E.D. Kosmacheva, S.A. Raff, Z.G. Tatarintseva, V.A. Porhanov RESULTS OF DYNAMIC FOLLOW-UP FOR PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITHOUT OBSTRUCTIVE LESION OF CORONARY ARTERIES: DATA OF THE OVERALL REGISTER FOR ACUTE CORONARY SYNDROME IN KRASNODAR REGION.....	6
В.Л. Коробка, С.В. Толстопятов, А.М. Шаповалов ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ РЕТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ПЕРФОРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПАПИЛЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ И ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ.....	13	V.L. Korobka, S.V. Tolstopyatov, A.M. Shapovalov SURGICAL TREATMENT FOR SEPTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH DUODENAL PERFORATION FOLLOWING ENDOSCOPIC RETROGRADE TRANSPAPILLARY INTERVENTIONS.....	13
А.И. Белый, А.Н. Федорченко, О.С. Волколуп, В.В. Ефимов, Е.С. Суслов, В.А. Порханов ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ СОУСТИЙ ОБЛАСТИ КАВЕРНОЗНОГО СИНУСА.....	21	A.I. Beliy, A.N. Fedorchenko, O.S. Volkolup, V.V. Efimov, E.S. Suslov, V.A. Porhanov ENDOVASCULAR TREATMENT OF CAROTID CAVERNOUS FISTULAS IN THE AREA OF CAVERNOUS SINUS.....	21
С.Б. Богданов, Д.Н. Марченко, А.В. Поляков, А.В. Каракулев, В.А. Аладьина СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СПОСОБОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ- ОЖОГОВЫХ РУБЦОВЫХ ДЕФОРМАЦИЙ С ПОМОЩЬЮ ВАКУУМНОЙ ТЕРАПИИ.....	30	S.B. Bogdanov, D.N. Marchenko, A.V. Polyakov, A.V. Karakulev, V.A. Aladyina IMPROVEMENT OF SURGICAL TREATMENT FOR POST-AMBUSTIAL CICATRICAL DEFORMATIONS USING VACUUM THERAPY.....	30
С.Н. Пятаков, В.А. Порханов, В.М. Бенсман, А.Г. Барышев, С.Н. Пятакова, Д.В. Бутенко ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА ДОЗИРОВАННОЙ ТКАНЕВОЙ ДИСТРАКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕФЕКТОВ МЯГКИХ ТКАНЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ В ОБЛАСТИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ.....	36	S.N. Pyatakov, V.A. Porhanov, V.M. Bensman, A.G. Baryshev, S.N. Pyatakova, D.V. Butenko STUDY OF THE DOSING TISSUE DISTRACTION CLINICAL EFFICACY IN THE SOFT TISSUE DEFECTS TREATMENT OF VARIOUS ETIOLOGIES IN THE LOWER EXTREMITIES	36
А.Е. Стрюковский, В.А. Тараканов, В.М. Старченко, Н.В. Пилипенко, В.М. Надгериев, А.Ю. Гриценко, Е.А. Полянский, С.А. Сидоренко ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ХИМИЧЕСКИМИ ОЖОГАМИ ПИЩЕВОДА РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ.....	45	A.E. Stryukovsky, V.A. Tarakanov, V.M. Starchenko, N.V. Pilipenko, V.M. Nadgeriev, A.Y. Gritsenko, E.A. Polyansky, S.A. Sidorenko TREATMENT OF CHILDREN WITH CHEMICAL BURNS OF ESOPHAGUS WITH VARIOUS ETIOLOGY.....	45
С.М. Мартиросян, Е.Д. Космачева ДИСЛИПИДЕМИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧКИ.....	51	S.M. Martirosyan, E.D. Kosmacheva DYSLIPIDEMIA IN KIDNEY RECEIVER.....	51

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	58	EXPERIMENTAL RESEARCH	58
<i>Г.А. Айрапетов, А.А. Воротников</i> ЗАМЕЩЕНИЕ КОСТНО-ХРЯЩЕВЫХ ДЕФЕКТОВ КРУПНЫХ СУСТАВОВ	58	<i>G.A. Airapetov, A.A. Vorotnikov</i> REPLACEMENT OF THE LARGE JOINTS OSTEOCHONDRAL DEFECTS	58
ОБЗОРЫ	67	REVIEWS	67
<i>Е.Н. Плахотина, Т.Н. Белоусова, И.А. Куликов, К.М. Павлютина, Р.В. Латышев</i> ВОЗМОЖНОСТИ КРОВОСБЕРЕЖЕНИЯ ПРИ РОДОРАЗРЕШЕНИИ ПАЦИЕНТОК С ВРАСТАНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ	67	<i>E.N. Plakhotina, T.N. Belousova, I.A. Kulikov, K.M. Pavlyutina, R.V. Latyshev</i> BLOOD SAVING POSSIBILITIES IN DELIVERING PATIENTS WITH PLACENTA INCRETA	67
<i>О.А. Бейлерли, А.Т. Бейлерли, И.Ф. Гареев</i> ДЛИННЫЕ НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК КАК НОВЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПРИ РАКЕ	76	<i>O.A. Beylerli, A.T. Beylerli, I.F. Gareev</i> LONG NON-CODING RNA AS THE NEWEST PERSPECTIVE BIOMARKERS IN CANCER	76
ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ	85	MANUSCRIPT REQUIREMENTS	85

ДОРОГИЕ ЧИТАТЕЛИ!

Журнал «Инновационная медицина Кубани» с этого года включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук по группам специальностей:

14.01.00 – клиническая медицина,

14.02.00 – профилактическая медицина.

Достижения науки в медицине последнего времени огромны. В первую очередь врачи получили возможность с успехом лечить те заболевания, которые ранее не оставляли пациентам шансов на полноценную жизнь. Большинство недугов сейчас возможно диагностировать на самых ранних этапах. И самое главное – инновации в здравоохранении помогли значительно увеличить продолжительность жизни многих больных. Расширены возрастные рамки – есть все условия для проведения операций, в том числе на сердце, у больных старческого возраста, несмотря на различные сопутствующие заболевания.

Результаты наблюдения за пациентами с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий позволили обосновать клиническую значимость исследований для оценки эффективности вмешательств, направленных на улучшение прогноза лечения таких больных.

Эндоваскулярное лечение является современным, эффективным и безопасным методом лечения каротидно-кавернозных соустьев. Деструктивная окклюзия (в случае отсутствия возможности выполнения реконструктивного вмешательства) клинически оправдана. Этому вопросу посвящена статья рентгенхирургов.

Для повышения эффективности лечения обширных дефектов кожи применяется метод дозированной тканевой дистракции. Его использование характеризуется высокой медико-социальной и экономической эффективностью, способствует сокращению числа повторных восстановительно-реконструктивных операций, а также ускоренному восстановлению работоспособности пациентов и снижению инвалидизации. Также в этом номере описано усовершенствование способов хирургического лечения послеожоговых рубцовых деформаций с помощью вакуумной терапии.

В исследовании кардиологов оценена динамика дислипидемии до и в различные сроки после трансплантации почки и выявлена взаимосвязь нарушения метаболизма липидов с функционированием ренального трансплантата. Сделан вывод – дислипидемия является значимым модифицируемым предиктором успешности трансплантации почки.

Предложена методика с применением внеклеточного коллагенового матрикса, аутохряща и плазмы, обогащенной тромбоцитами, для лечения пациентов с костно-хрящевыми дефектами крупных суставов.

Выражаем надежду, что материалы журнала помогут врачам в принятии правильных решений в повседневной практике. С огромным удовольствием приглашаем аспирантов и докторантов присоединиться к коллективу авторов!

*Главный редактор, Заслуженный врач РФ,
д.м.н., профессор, академик РАН В.А. ПОРХАНОВ*

DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-6-12

С.В. Кручинова^{1,2}, Е.Д. Космачева^{1,2}, С.А. Рафф¹, З.Г. Татаринцева¹, В.А. Порханов^{1,2}*

РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: ДАННЫЕ ТОТАЛЬНОГО РЕГИСТРА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА ПО КРАСНОДАРСКОМУ КРАЮ

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия

✉ *С.В. Кручинова, ГБУЗ НИИ – ККБ №1, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167, e-mail: skruchinova@mail.ru

- ВВЕДЕНИЕ** Инфаркт миокарда (ИМ) без обструктивного поражения коронарных артерий (ИМ-БОКА) имеет распространенность до 14%. Важно отметить, что проблеме ИМБОКА уделяется довольно мало внимания, в результате чего некоторые пациенты могут не получать надлежащего лечения.
- ЦЕЛЬ** Проведение оценки отдаленных результатов клинического наблюдения за пациентами с ИМБОКА в сравнении с группой пациентов с обструктивным поражением (ИМОКА) и последующей реваскуляризацией миокарда.
- МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ** На базе НИИ – ККБ №1 организовано многоцентровое наблюдательное когортное исследование. Пациенты из регистра КРОКС (регистр острого коронарного синдрома по Краснодарскому краю) с диагнозом ИМ были разделены на две группы: ИМ-БОКА, включающую пациентов без обструктивного поражения коронарных артерий, и ИМОКА, включающую пациентов с обструктивным поражением и последующим стентированием инфаркт-связанной артерии. Всем пациентам через 12 месяцев выполнены контрольные обследования: объективный осмотр, электрокардиография, суточное мониторирование ЭКГ, тест шестиминутной ходьбы, эхокардиография.
- РЕЗУЛЬТАТЫ** В группе ИМБОКА через 12 месяцев после острого коронарного события у 21,5% выявлена стенокардия напряжения, у 16,2% – безболевого форма ишемии миокарда; в группе пациентов с ИМОКА стенокардия напряжения была выявлена у 12,5 и 8,4% – с безболевого формой ишемии. Группа пациентов с ИМБОКА характеризуется более достоверным снижением как параметров вариабельности ритма сердца, так и турбулентности сердечного ритма. ИМБОКА сопровождается статистически значимым увеличением риска развития ОКС и смерти в течение 12 месяцев. Все показатели имели достоверное различие.
- ВЫВОД** Пациенты с ИМБОКА составляют особую группу, их дифференциальные характеристики требуют определенных диагностических усилий.
- Ключевые слова:** инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий, регистр.
- Ссылка для цитирования** Кручинова С.В., Космачева Е.Д., Рафф С.А., Татаринцева З.Г., Порханов В.А. Результаты динамического наблюдения за пациентами с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий: данные тотального регистра острого коронарного синдрома по Краснодарскому краю. Инновационная медицина Кубани. 2019; 14(2): 6-12. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-6-12
- ORCID ID** С.В. Кручинова, <https://0000-0002-7538-0437>
Е.Д. Космачева, <https://0000-0001-8600-0199>
С.А. Рафф, <https://0000-0002-5791-4677>
З.Г. Татаринцева, <https://0000-0002-3868-8061>
В.А. Порханов, <https://0000-0003-0572-1395>

S.V. Kruchinova^{1,2*}, E.D. Kosmacheva^{1,2}, S.A. Raff¹, Z.G. Tatarintseva¹, V.A. Porhanov^{1,2}

RESULTS OF DYNAMIC FOLLOW-UP FOR PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITHOUT OBSTRUCTIVE LESION OF CORONARY ARTERIES: DATA OF THE OVERALL REGISTER FOR ACUTE CORONARY SYNDROME IN KRASNODAR REGION

¹ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, Krasnodar, Russia

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

✉ *S.V. Kruchinova, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, 350086, Krasnodar, 167, 1st May str., e-mail: skruchinova@mail.ru

- BACKGROUND** Myocardial infarction (MI) without obstructive lesion of coronary arteries (MINOCA) has incidence to 14%. Despite its high prevalence, MINOCA is paid not enough attention, therefore some patients can not receive appropriate treatment.
- AIM** Evaluating the long-term results of clinical observation in patients with MINOCA in comparison with patients with obstructive damage and the subsequent revascularization of myocardium.
- MATERIAL AND METHODS** On the basis of Scientific Research Institute RCH – 1 the multicenter cohort observation was organized. Patients from the register CROCS (the register of acute coronary syndrome in Krasnodar Region) with the diagnosis MI were divided into two groups: MINOCA including patients without obstructive damage of coronary arteries and MINOCA including patients with obstructive injury and the subsequent stenting a heart attack connected artery. All patients in 12 months would have control assessment during which they had objective survey; electrocardiography; daily monitoring; test of six-minute walking, echocardiography.
- RESULTS** In the MINOCA group in 12 months after the acute coronary event in 21.5% cases there were tension stenocardia, in 16.2% – a painless form of myocardial ischemia was revealed, in a group of patients with MINOCA stenocardia of tension was revealed at 12.5% and 8.4% – with painless ischemia. The group of patients with MINOCA is characterized by more reliable decrease in both parameters of heart rate variability, and turbulence of heart rate. MINOCA is followed by statistically significant increase in risk of ACS development and death within 12 months. All indicators had reliable difference.
- CONCLUSION** Patients with MINOCA are a special group, their differential characteristics demand definite diagnostic efforts.
- Keywords:** myocardial infarction without obstructive lesion of coronary arteries, register.
- For citatio** Kruchinova S.V., Kosmacheva E.D., Raff S.A., Tatarintseva Z.G., Porhanov V.A. Results of dynamic Follow-Up for Patients with Myocardial Infarction without Obstructive Lesion of Coronary Arteries: Data of the Overall Register for Acute Coronary Syndrome in Krasnodar Region. Innovative Medicine of Kuban. 2019; 14(2): 6-12. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-6-12
- ORCID ID** S.V. Kruchinova, <https://0000-0002-7538-0437>
E.D. Kosmacheva, <https://0000-0001-8600-0199>
S.A. Raff, <https://0000-0002-5791-4677>
Z.G. Tatarintseva, <https://0000-0002-3868-8061>
V.A. Porhanov, <https://0000-0003-0572-1395>

Список сокращений:

ИМБОКА – инфаркт миокарда без обструктивно-го поражения коронарных артерий,

ИМОКА – инфаркт миокарда с обструктивным поражением коронарных артерий,

ИМТ – индекс массы тела,

СД – сахарный диабет,

ХБП – хроническая болезнь почек,

ХСН – хроническая сердечная недостаточность,

АГ – артериальная гипертензия,

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения,

ЧСС – частота сердечных сокращений,

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка,

ЛП – левое предсердие,
ЛЖ – левый желудочек,
КА – коронарная артерия,
КДР – конечный диастолический размер,
ФВ – фракция выброса,
ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой

ВВЕДЕНИЕ

До недавнего времени считалось, что при необструктивных формах коронарной болезни сердца атеросклеротические бляшки в коронарных артериях не приводят к нарушению коронарного кровотока или развитию симптомов стенокардии, несмотря на то, что подобные изменения широко распространены и встречаются у 10-25% пациентов [1, 2].

Следует отметить, что почти все регистры, в которых учитывались результаты коронарографии, включали только данные о больных с коронарной болезнью сердца с обструктивными поражениями коронарных артерий [2, 6, 8]. В ходе выполнения небольшого числа регистров, включавших данные о больных с ИМБОКА, проспективно не оценивали частоту развития неблагоприятных клинических исходов [2, 5, 9].

В 2015 г. реализован первый тотальный регистр острого коронарного синдрома по Краснодарскому краю, куда были включены все лечебные учреждения края. Основной задачей регистра являлось использование его данных как для оценки качества лечения и выработки мер по его улучшению, так и для возможности оптимизации прогнозирования исходов у больных с ОКС. Данный регистр ведется с 20 ноября 2015 года по настоящее время.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести оценку отдаленных результатов клинического наблюдения за пациентами с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий в сравнении с группой пациентов с обструктивным поражением и последующим стентированием инфаркт-связанной артерии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 4639 обследованных больных критериям ИМБОКА соответствовали 186 пациентов (4,1%), в том числе 72 мужчины (38,7%) и 114 женщин (72,3%); средний возраст пациентов составил $54,2 \pm 4,53$ года, среди мужчин с ИМБОКА – $56,3 \pm 3,52$ года; среди женщин – $52,1 \pm 3,12$ года.

Группу сравнения составили пациенты с инфарктом миокарда с обструктивным поражением коронарных артерий с последующей ангиопластикой инфаркт-связанной коронарной артерии, а именно 2642 пациента, в том числе 1553 мужчины (58,7%) и 1089 женщин (41,3%); средний возраст пациентов

составил $59,2 \pm 4,53$ года, среди мужчин – $62,2 \pm 3,53$, среди женщин – $53,2 \pm 5,32$.

Методика включения пациентов в регистр:

1. В каждом центре устанавливалась регистрационная программа Pagus.

2. После включения пациента в регистр на него заводилась регистрационная карта в электронном виде со всеми требуемыми данными.

3. Участие больного в регистре никак не влияло на ведение его в стационаре и подходы к лечению.

4. После выписки из стационара за пациентами, включенными в регистр, ведется динамическое наблюдение через 12 месяцев.

За период с ноября 2016 по ноябрь 2017 г. в регистр острого коронарного синдрома было включено 4639 пациентов с инфарктом миокарда. Средний возраст наблюдаемых составил $52,3 \pm 7,36$ года.

Для верификации диагноза ИМБОКА использовались следующие критерии:

1. Характеристика инфаркта миокарда: (а) диагностически значимое повышение сердечных биомаркеров; (б) клинко-инструментальные критерии, по меньшей мере одним из следующих: симптомы ишемии; новые значительные изменения по данным электрокардиограммы; визуальное доказательство новой потери жизнеспособного миокарда или нового сегментарного нарушения движения стенок левого желудочка; интракоронарный тромб, проявляющийся при ангиографии или аутопсии.

2. Необструктивное поражение коронарных артерий при ангиографии, т.е. стеноз коронарной артерии $\leq 50\%$ в любой потенциальной инфаркт-связанной артерии, включая пациентов с нормальными коронарными артериями (без стеноза $>30\%$), мягким коронарным атероматозом (стеноз $>30\%$, но $<50\%$) [1, 3].

В соответствии со стандартными определениями, необструктивное поражение коронарных артерий диагностировалось при стенозе коронарных артерий более чем на 20%, но менее чем на 50% в случае поражения ствола левой КА, или более чем на 20%, но менее чем на 70% в случае поражения любой другой эпикардиальной артерии.

В качестве основного показателя использовали частоту госпитализаций в случае несмертельного ИМ после выполнения первой госпитализации по поводу острого коронарного синдрома. Кроме того, оценивали такие дополнительные показатели, как общая смертность в течение 1 года и комбинированный показатель частоты развития ИМ и общей смертности в течение первого года.

Частоту развития ИМ, а также общую смертность и комбинированный показатель в течение всего периода наблюдения оценивали и сопоставляли с выраженностью стеноза коронарных артерий с помощью лог-рангового критерия и кривых Каплана-Мейера.

Нестандартизованную частоту развития неблагоприятных исходов рассчитывали с помощью метода Каплана-Мейера для включения данных обо всех больных с использованием цензурированных показателей. Все данные учитывали как цензурированные через 1 год после первой госпитализации по поводу острого коронарного синдрома. Данные о больных с инфарктом миокарда с обструктивным поражением коронарных артерий с последующей ангиопластикой инфаркт-связанной артерии использовались для сравнения.

Всем пациентам из основной группы через 12 месяцев после регистрации в регистре ОКС выполнялось контрольное обследование, в ходе которого проводились: объективный осмотр; 12-ти канальная ЭКГ; суточное мониторирование ЭКГ (Холтер «КАРДИОТЕХНИКА-04-8(М)»); тест шестиминутной ходьбы (перед проведением исследования пациент получал важные разъяснения относительно цели исследования и необходимых действий: за 6 минут преодолеть максимальное расстояние с возможностью остановиться или замедлить темп ходьбы в случае возникновения одышки, ангинозных болей или иного дискомфорта); эхокардиография («Siemens» (Германия) и Sonos 7500 фирмы Phillips (Нидерланды)).

Группа сравнения была выбрана при помощи генератора случайных чисел из пациентов с инфарктом миокарда с обструктивным поражением коронарных артерий с последующей ангиопластикой инфаркт-связанной артерии за период времени с 20 ноября 2015 года по 20 февраля 2018 года и составила 198 пациентов, что равноценно по количеству с исследуемой группой.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты в группе с ИМБОКА за 6 минут пробы преодолевали 461 ± 14 метров, что является удовлетворительным результатом. Интенсивность субъективных ощущений сердцебиения и одышки при выполнении ТШХ была незначительной, составив $0,7 \pm 0,2$ и $1,2 \pm 0,2$ баллов по шкале Борга соответственно. Таким образом, в соответствии с результатом данной пробы, больные могли быть отнесены к страдающим умеренной ХСН и удовлетворительно выполняющим простые нагрузки «бытового» уровня. В сравнении пациенты в группе с ИМОКА с ангиопластикой за 6 минут пробы преодолевали 341 ± 15 метров, что соответствует II функциональному классу ХСН. Интенсивность субъективных ощущений сердцебиения и одышки при выполнении ТШХ была значительной, составив $8,9 \pm 0,1$ и $11,2 \pm 0,2$ баллов по шкале Борга соответственно.

Таким образом, при проведении сравнительного анализа выявлено, что в соответствии с результатами ТШХ у пациентов с ИМБОКА толерантность к физической нагрузке выше.

Анализ сегмента ST-T по данным суточного мониторирования выявил, что явление ST-депрессии у

пациентов 1 группы регистрировалось в 51%, а во 2 группе – в 37% случаев ($p > 0,05$).

Оценка желудочковой экстрасистолии в плане циркадной зависимости выявила недостоверное, но превалирование ЖЭ в дневные часы у пациентов 1 группы (19 против 14%).

При оценке параметров турбулентности сердечного ритма было установлено, что в 1 группе показатель $TS = 2,65 \pm 2,66$ мс/бит, в то время как во 2 группе данный показатель соответствовал $7,53 \pm 6,81$ мс/бит ($p < 0,001$). Снижение показателя SDNN менее 50 мс сопровождается достоверным снижением как временных, так и спектральных показателей variability сердечного ритма у пациентов 1 группы: SDNN = $32,96 \pm 7,51$ мс; rMSSD = $21,08 \pm 11,54$; pNN50 = $2,98 \pm 4,58\%$. Во 2 группе показатели variability сердечного ритма составили: SDNN = $75,86 \pm 32,97$ мс; rMSSD = $57,89 \pm 56,84$; pNN50 = $13,58 \pm 20,12\%$ (все $p < 0,001$). Это имело отражение на соотношении LF и HF-спектров, которое свидетельствовало о превалировании LF-спектра у пациентов 1 группы (LF/HF в 1 группе – $2,54 \pm 2,03$ против $1,81 \pm 1,07$ – во 2 группе ($p = 0,077$)).

Таким образом, группа пациентов с ИМБОКА характеризуется более достоверным снижением как параметров variability ритма сердца, так и турбулентности сердечного ритма.

Подробный анализ полученных эхокардиографических данных представлен в таблице 1.

Таблица 1.
Показатели эхокардиографии
Table 1.
Echocardiography findings

Показатели	ИМБОКА N = 172	ИМОКА N = 192	P
ЛП, мм	$35,24 \pm 5,65$	$36,19 \pm 4,34$	0,021
КДР, мм	$48,39 \pm 4,59$	$52,12 \pm 1,93$	0,0466
ФВ, %	$52,53 \pm 10,92$	$51,73 \pm 9,38$	0,0567
Максимальная толщина стенки ЛЖ, мм	$12,08 \pm 3,71$	$10,28 \pm 1,88$	0,0053
Индекс ММЛЖ, г/м ²	$1,58 \pm 0,71$	$1,39 \pm 0,44$	0,0034
Отношение E/e'	$15,2 \pm 3,41$	$10,2 \pm 3,41$	0,0044

Примечание. E – максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка, e – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в импульсно – волновом режиме, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ЛП – левое предсердие, ЛЖ – левый желудочек, КДР – конечный диастолический размер, ФВ – фракция выброса

Note. E – left ventricular early repletion period flow maximum velocity, e – movement velocity of mitral annulus in PW mode, LVM – left ventricular mass, LA – left atrium, LV – left ventricle, EDD – end – diastolic diameter, EF – ejection fraction

Таблица 2.
ЧСС по данным суточного мониторирования
электрокардиограммы

Table 2.
HR according to 24-hour ECG monitoring

Показатель	ИМБОКА	ИМОКА + стент	p
ЧСС средняя	75±9,5	67±6,2	0,008
ЧСС максимальная	123±12,9	117±14,1	0,06
ЧСС минимальная	48±5,3	50±7,5	0,02

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений

Note. HR – heart rate

В настоящее время доказано, что признаки диастолической дисфункции встречаются практически при любом заболевании сердца. Считается, что снижение систолической функции сердца всегда сопровождается хотя бы минимальными нарушениями диастолической функции левого желудочка. Известно, что диастолическая дисфункция левого желудочка обусловлена несколькими взаимосвязанными механизмами. Это и снижение релаксации левого желудочка, которая может сопровождаться как упругой деформацией с сохранением раннего диастолического всасывающего эффекта, так и пластической деформацией, которая лишена этого эффекта всасывания крови из ле-

вого предсердия в раннюю диастолу, и увеличение жёсткости левого желудочка [3, 4].

Кроме жесткости миокарда, регламентирующей величину давления наполнения левого желудочка, на показатели диастолы влияет частота сердечных сокращений. Только ЧСС детерминирует продолжительность фаз диастолы. В таблице 2 представлен анализ частоты сердечных сокращений в сравниваемых группах.

При частоте сердечных сокращений выше 60 ударов в минуту происходит укорочение диастолы, а следовательно, и уменьшение коронарного кровотока. В группе пациентов с ИМБОКА преобладали пациенты с средней частотой сердечных сокращений 75 + 9,5 уд. в минуту, несмотря на прием бета-адреноблокаторов.

Таким образом, у пациентов в группе ИМБОКА через 12 месяцев после острого коронарного события выявлено 37 пациентов (21,5%) с клиникой стенокардии напряжения, 28 пациентов (16,2%) с безболевого формой ишемии миокарда, в группе пациентов с ИМОКА + стент стенокардия была выявлена у 24 пациентов (12,5%) и 16 пациентов (8,4%) с безболевого формой ишемии. Все показатели имели достоверное различие.

У пациентов с постинфарктной стенокардией из группы ИМБОКА при сравнении с ИМОКА + стент характеризуются наличием сопутствующей патологии такой как АГ, ХБП со снижением СКФ ниже 80

Таблица 3.
Анализ анамнестических данных
Table 3.
Analysis of anamnestic data

	ИМБОКА с стенокардией (n = 65)	ИМОКА + стент с стенокардией (n = 40)	p
ИМ в анамнезе, %	4,20	6,40	0,04
ХСН, %	12,70	44,20	0,0045*
АГ, %	98,40	82,90	0,0001*
Курение пачка/лет по шкале Фагерстрема ≥6 баллов, %	42,40	30,90	0,0087
ОНМК в анамнезе, %	12,50	9,50	0,02
СД, %	23,38	19,02	0,072831
ХБП в анамнезе, %	21,12	13,90	<0,0001*
СКФ мл/мин/1,72 м ²	68,53±21,80	82,28±12,96	<0,0001*
Холестерин, моль/л	5,02±2,27	6,17±1,35	0,17
ИМТ, кг/м ²	29,23±5,30	29,17±6,41	0,123
ИМТ при СД, кг/м ²	32,35±4,89	30,74±6,19	0,038
ИМТ без СД, кг/м ²	27,96±5,32	28,31±4,28	0,1556

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертензия, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
Note. BMI – body mass index, DM – diabetes mellitus, CRD – chronic renal disease, CCF – chronic cardiac failure, AH – arterial hypertension, ACVD – acute cerebrovascular disease

мл/мин/1,72 м². Доля курящих пациентов, пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД), с избытком массы тела и гиперхолестеринемией в обеих исследуемых группах была одинакова (достоверной разницы выявлено не было, $p > 0,05$). Подробный анализ анамнестических данных в сравниваемых группах пациентов представлен в таблице 3.

В течение 1 года умерли или были госпитализированы по поводу острого коронарного синдрома 48 и 43 больных соответственно. Частота развития ИМ в течение года в группе ИМБОКА составляла 0,17% (при 95% ДИ от 0,11 до 0,2%) и увеличивалась прогрессивно при необструктивном поражении 1 КА до 0,28% (при 95% ДИ от 0,11 до 0,6%), с поражением 2 КА до 0,53% (при 95% ДИ от 0,2 до 1,0%) и с поражением 3 КА до 0,61% (при 95% ДИ от 0,2 до 1,4%). В группе пациентов с обструктивным инфарктом миокарда с последующей ангиопластикой инфаркт-связанной артерии с поражением 1 КА до 1,21% (при 95% ДИ от 1,0 до 1,3%), 2 КА до 2,12% (при 95% ДИ от 1,8 до 2,7%) и 3 КА до 2,42% (при 5% ДИ от 2,1 до 2,9%).

Результаты анализа, выполненного с учетом дополнительных факторов, таких как возраст и пол, свидетельствовали об увеличении частоты развития ИМ в группе ИМБОКА среди женщин, средний возраст которых составил $59,2 \pm 3,32$, при поражении 1 КА отношение риска развития ИМ в течение 1 года достигало 2,1 (при 95% ДИ от 0,7 до 5,3), при поражении 2 КА – 2,3 (при 95% ДИ от 1,8 до 10,4) и при поражении 3 КА – 3,5 (при 95% ДИ от 1,5 до 10,5). У сопоставимой группы пациентов с ИМОКА с ангиопластикой инфаркт-связанной артерии соответствующее отношение риска при поражении 1 КА достигало 4,5 (при 95% ДИ от 4,2 до 12,0), при поражении 2 КА – 11,5 (при 95% ДИ от 8,1 до 24,7) и при поражении 3 КА или обструктивной поражении ствола левой КА – 13,5 (при 95% ДИ от 9,1 до 24,2). Смертность в течение 1 года повышалась по мере увеличения распространенности коронарного атеросклероза и была в диапазоне от 1,24% у больных с ИМБОКА до 4,2% у больных с поражением 3 КА или обструктивным поражением ствола левой КА. Результаты анализа, выполненного с учетом дополнительных факторов, свидетельствовали об отсутствии статистически значимой связи между ИМБОКА с поражением 1 и 2 КА и смертностью, а также о наличии статистически значимой связи между ИМБОКА с поражением 3 КА и смертностью (отношение риска 1,7 при 95% ДИ от 1,62 при 95% ДИ от 1,2 до 2,3). Результаты анализа указывали на наличие статистически значимой связи между ИМОКА с ангиопластикой инфаркт-связанной артерии с поражением 1 КА и смертностью (отношение риска 1,9 при 95% ДИ от 1,4 до 2,6); такая же связь отмечена у больных с обструктивным поражением 2 КА (отношение риска 2,3 при 95% ДИ от 2,1 до 3,7) и у больных с обструк-

тивным поражением 3 КА (отношение риска 3,5 при 95% ДИ от 2,6 до 4,2). Сходная связь отмечалась и у комбинированных показателей.

ВЫВОДЫ

1) Группа пациентов с ИМБОКА характеризуется более достоверным снижением как параметров variability ритма сердца, так и турбулентности сердечного ритма.

2) В группе пациентов с ИМБОКА превалировали пациенты с средней частотой сердечных сокращений $75 + 9,5$ уд. в минуту, несмотря на прием бета-адреноблокаторов.

3) У пациентов в группе ИМБОКА через 12 месяцев после острого коронарного события выявлено 37 пациентов (21,5%) с клиникой стенокардии напряжения, 28 пациентов (16,2%) – с безболевогой формой ишемии миокарда, в группе пациентов с ИМОКА + стент стенокардия была диагностирована у 24 пациентов (12,5%) и 16 пациентов (8,4%) с безболевогой формой ишемии. Все показатели имели достоверное различие.

4) ИМ без обструктивного поражения коронарных артерий сопровождается статистически значимым увеличением риска развития ОКС и смерти в течение 1 года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные проведенного исследования позволяют предположить клиническую значимость ИМБОКА, что обуславливает необходимость клинических исследований для оценки эффективности вмешательств, направленных на улучшение прогноза у таких больных.

Более частое развитие стенокардии, увеличенная базовая частота сердечных сокращений у пациентов с ИМБОКА в анамнезе требуют активного динамического наблюдения с использованием инструментальных методов исследования для своевременной коррекции терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, De Caterina R, Zimarino M, Roffi M, Kjeldsen K, Atar D, Kaski JC, Sechtem U, Tornvall P; Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. ESC Working Group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J.* 2017;38:143-53.
2. Raparelli V, Elharram M, Shimony A, Eisenberg MJ, Cheema AN, Pilote L. Myocardial Infarction With No Obstructive Coronary Artery Disease: Angiographic and Clinical Insights in Patients With Premature Presentation. *Can J Cardiol.* 2018;34:468-476.
3. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld AM, Gard A, Jernberg T. Medical

therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2017;135:1481-9.

4. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015;131:861-870.

5. Twerenbold R, Wildi K, Jaeger C, Gimenez MR, Reiter M, Reichlin T, Walukiewicz A, Gugala M, Krivoshei L, Marti N, Moreno Weidmann Z, Hillinger P, Puelacher C, Rentsch K, Honegger U, Schumacher C, Zurbriggen F, Freese M, Stelzig C, Campodarve I, Bassetti S, Osswald S, Mueller C. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation*. 2015;131:2041-50.

6. Abdelghany M, Subedi R, Shah S, Kozman H. Kounis syndrome: A review article on epidemiology, diagnostic findings, management and complications of allergic acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2017;232:1-4.

7. Климов А.Н., Парфенова Н.С., Голиков Ю.П. К 100-летию создания холестериновой модели атеросклероза. Биомедицинская химия. 2012, том 58, №1. С. 5-11. [Klimov AN, Parfenova NS, Golikov YuP. To the 100th anniversary of the creation of a cholesteric model of atherosclerosis. *Biomedical Chemistry*. 2012;58(1):5-11. (In Russ.)].

8. Эрлих А.Д., Грасенский Н.А. Результаты шестимесячного наблюдения за больными с острыми коронарными синдромами в Российском регистре РЕКОРД. Кардиология. 2011, №12, С.18-23. [Erlih AD, Gracianskij NA. Rezul'taty shestimesyachnogo nablyudeniya za bol'nymi s ostrymi koronarnymi sindromami v Rossijskom registre REKORD. *Kardiologiya*. 2011;12:18-23. (In Russ.)].

9. Marzilli M, Merz CNB., Boden WE, Bonow RO, Capozza PG, Chilian WM, DeMaria AN, Guarini G, Huqi A, Morrone D, Patel MR, Weintraub WS. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive connection. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(5):721-726.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кручинова София Владимировна, врач-кардиолог кардиологического отделения №1, аспирант кафедры терапии №1 ФПК и ППС, Кубанский государственный университет (Краснодар, Россия). E-mail: skruchinova@mail.ru.

Космачева Елена Дмитриевна, д.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского, заведующая кафедрой терапии №1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: Kosmachova_h@mail.ru.

Рафф Станислав Анатольевич, к.м.н., заведующий кардиологическим отделением №1, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского, доцент кафедры терапии №1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: staraff@mail.ru.

Татаринцева Зоя Геннадьевна, заведующая кардиологическим отделением №4, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: tatarintsev_m@mail.ru.

Порханов Владимир Алексеевич, д.м.н., профессор, академик РАН, главный врач НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского, заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия) E-mail: vladimirporhanov@mail.ru.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 12.03.2019 г.

Прозрачность финансовой деятельности:

никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

AUTHOR CREDENTIALS

Kruchinova Sophia V., Cardiologist, Cardiologic Department #1, postgraduate student, Department of Therapy #1 ATF, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: skruchinova@mail.ru.

Kosmacheva Elena D., PhD, Chief Medical Officer, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, Head of Department of Therapy #1 ATF, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: Kosmachova_h@mail.ru.

Raff Stanislav A., CMS, Head of Cardiologic Department #1, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, assistant professor, Department of Therapy #1 ATF, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: staraff@mail.ru.

Tatarintseva Zoya G., Head of Cardiologic Department #4, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: tatarintsev_m@mail.ru.

Porhanov Vladimir A., PhD, Professor, Academician of RAS, Chief Doctor of Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, head of the Department of Oncology with the course of thoracic surgery FPK and PPS, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: vladimirporhanov@mail.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 12.03.2019

Financial disclosure: *no author has a financial or property interest in any material or method mentioned*

DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-13-20

В.Л. Коробка^{1,2*}, С.В. Толстопятов¹, А.М. Шаповалов¹

ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ РЕТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ПЕРФОРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПАПИЛЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ И ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

¹ ГБУ Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Ростов-на-Дону, Россия

✉ * В.Л. Коробка, Ростовская областная клиническая больница, 344015, г. Ростов-на-Дону, Западный жилой массив, ул. Благодатная, 170, e-mail: rokb@aanet.ru

- ОБОСНОВАНИЕ** При перфорации двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с транспапиллярными эндоскопическими вмешательствами, особую трудность представляют случаи, имеющие, помимо ранения кишечной стенки, повреждения панкреатического и общего желчного протока, выход в брюшную полость и забрюшинное пространство агрессивного тонкокишечного содержимого и присоединение инфекции. Последнее обстоятельство в большинстве случаев является основной причиной смерти больных.
- ЦЕЛЬ** Оценка результатов операций, направленных на устранение осложнений, связанных с перфорацией двенадцатиперстной кишки у больных после транспапиллярных эндоскопических вмешательств.
- МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ** Проведен ретроспективный анализ результатов хирургического лечения 32 больных с перфорацией двенадцатиперстной кишки после транспапиллярных эндоскопических вмешательств, оперированных в период с 2007 по 2018 г. в одном центре. Диагноз «Перфорация» установлен менее чем за 24 часа с момента манипуляции у 19 пациентов (59,4%), у 13 человек (40,6%) – свыше 24 часов. Первичную реконструкцию двенадцатиперстной кишки выполнили 20-ти больным, 19 пациентов перенесли двухэтапную операцию по оригинальной методике.
- РЕЗУЛЬТАТЫ** После операций первичной реконструкции осложненное течение имели 11 больных (55,0%). Повторно оперировано 7 человек (63,6%), в 4 случаях (36,4%) применили эффективные методы лечения и симптоматическую терапию. Умерли 4 человека (20,0%). После двухэтапного оперативного лечения осложненное течение имели 7 больных (36,8%). Повторные операции – у 5 человек (26,3%). Умерли 3 человека (15,8%).
- ЗАКЛЮЧЕНИЕ** Методики первичного восстановления целостности двенадцатиперстной кишки, с точки зрения их надежности, оправданы до 24 часов с момента травмы. При гнойном воспалении в брюшной полости и забрюшинном пространстве предпочтение следует отдавать двухэтапному хирургическому лечению, так как методика позволяет сократить летальность от абдоминального сепсиса.
- Ключевые слова:** транспапиллярные вмешательства, ретродуоденальная перфорация, сепсис.
- Ссылка для цитирования** Коробка В.Л., Толстопятов С.В., Шаповалов А.М. Гнойно-септические осложнения ретродуоденальных перфораций у больных после транспапиллярных вмешательств и тактика хирургического лечения. Инновационная медицина Кубани. 2019; 14(2): 13-20. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-13-20
- ORCID ID** В.Л. Коробка, <https://000-0003-3205-4647>
С.В. Толстопятов, <https://0000-0002-7731-8995>
А.М. Шаповалов, <https://0000-0002-1942-7122>

V.L. Korobka^{1,2*}, S.V. Tolstopyatov¹, A.M. Shapovalov¹

SURGICAL TREATMENT FOR SEPTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH DUODENAL PERFORATION FOLLOWING ENDOSCOPIC RETROGRADE TRANSPAPILLARY INTERVENTIONS

¹ Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

✉ *V.L. Korobka, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, 344015, Rostov-on-Don, Zapadny zhiloy massiv, 170, Blagodatnaya street, e-mail: rokb@aanet.ru

- BACKGROUND** The most severe clinical cases following transpapillary endoscopic interventions are duodenal perforation with damage to the common bile duct and pancreatic duct, entrance into the abdominal cavity and retroperitoneum the aggressive contents of intestine and the infections. They usually lead to higher mortality.
- AIM** Evaluation of the optimal management for duodenal perforation in patients who have undergone transpapillary endoscopic interventions.
- MATERIAL AND METHODS** A retrospective analysis of surgical treatment in thirty-two patients with duodenal perforation after transpapillary endoscopic interventions from the year 2007 to 2018 in one center was carried out. Nineteen cases (59.4%) were diagnosed less than 24 hours, 13 (40.6%) – more than 24 hours after injury. Twenty patients had the primary reconstruction of duodenum with various drainage options of injury area. In 19 cases there were a two-stage surgical procedure according the original method: 12 had a primary surgery, 7 were reoperated.
- RESULTS** After primary reconstruction of duodenum 11 patients (55.0%) had complications, seven (63.6%) – were re-operated, in four we have applied efferent treatments and symptomatic therapy. Three patients (15.8%) died. After two-stage surgery procedure 7 patients (36.8%) had surgical complications, five (26.3%) – were re-operated. Three patients (15.8%) – were died.
- CONCLUSION** Primary duodenum reconstruction can be performed if the injury occurred less than 24 hours before surgery. Two-staged surgery is justified in cases with purulent inflammation in abdomen and retroperitoneal cavity because procedure allows reducing mortality from abdominal sepsis.
- Keywords:** transpapillary interventions, duodenal perforation, sepsis.
- For citatio** Korobka V.L., Tolstopyatov S.V., Shapovalov A.M. Surgical Treatment for Septic Complications in Patients with Duodenal Perforation Following Endoscopic Retrograde Transpapillary Interventions. Innovative Medicine of Kuban. 2019; 14(2): 13-20. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-13-20
- ORCID ID** V.L. Korobka, <https://000-0003-3205-4647>
S.V. Tolstopyatov, <https://0000-0002-7731-8995>
A.M. Shapovalov, <https://0000-0002-1942-7122>

*Список сокращений:**БДС – большой дуоденальный сосочек,**ДПК – двенадцатиперстная кишка,**ЖКТ – желудочно-кишечный тракт,**ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение,**ПСТ – папиллосфинктеротомия,**ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангио-панкреатикография***ВВЕДЕНИЕ**

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатикография (ЭРХПГ) на сегодняшний день представляет собой обязательную процедуру, проводимую с целью диагностики и лечения патологии желчевыводящих путей и поджелудочной железы. Неотъемлемой частью ЭРХПГ является папиллосфинктеротомия (ПСТ), позволяющая произвести литоэкстракцию, осуществить дренирование желчных путей и

разместить стенты в общем желчном или панкреатическом протоке.

Несмотря на доказанную безопасность названных манипуляций, риск возникновения панкреатита, кровотечения и перфорации двенадцатиперстной кишки (ДПК), при их проведении весьма высок. Частота возникновения серьезных осложнений колеблется от 5,4 до 23,0%, а летальность от 0,1 до 1% [1-3]. Более высокая летальность (8,0-50,0%) от сепсиса и полиорганной недостаточности отмечается в группе пациентов с перфорацией ДПК, при задержке в диагностике данного осложнения и отсроченном хирургическом лечении [4-6].

Перфорация, ассоциированная с ЭРХПГ, может быть забрюшинной или внутрибрюшинной. Первая, обычно локализуемая в периапулярной области, возникает при ПСТ, когда проводник (струна) выходит за пределы дуоденального сосочка. Причи-

ной возникновения второй, как правило, выявляемой в боковой стенке ДПК, является выход эндоскопа в брюшную полость [7-10].

Из-за редкости осложнения до сих пор не существует единого мнения о тактике лечения таких больных. В ряде работ, освещающих небольшие серии наблюдений, сообщается, что в случае ранения ДПК, не угрожающем жизни пациента, достаточны адекватное дренирование желчных протоков и ДПК, интенсивная медикаментозная терапия [11-13]. Другие авторы предлагают, не дожидаясь развития воспалительных и гнойных осложнений, сразу переходить к активной хирургической тактике [14-16].

В настоящее время решение проблемы периапулярной перфорации ДПК сводится к эндоскопическому закрытию дефекта посредством установки стентов [17, 18]. Однако, как показывает практика, герметизация возможна лишь при раннем выявлении перфорации и небольших размерах повреждения, когда степень травмы и выраженность воспалительных изменений в зоне ранения минимальны. При обширных дефектах стенки ДПК с ранением стенок желчного и панкреатического протока, постоянном поступлении в забрюшинное пространство желчи и агрессивного панкреатического сока, инфицировании клетчатки, эндоскопические способы не дают положительного результата, напротив, обрекают больных на длительное лечение, результатом которого нередко становится смерть [5, 15, 16, 18].

В этой связи целью работы стала оценка результатов различных вариантов хирургического лечения больных с перфорацией ДПК, ассоциированной с транспапиллярными эндоскопическими вмешательствами, и обоснование тактики лечения при возникновении гнойных осложнений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 2007 по 2018 год в хирургическом центре Ростовской областной клинической больницы с перфорацией стенки ДПК после транспапиллярных эндоскопических вмешательств на лечении находились 32 пациента. 17-ти больным вмешательства на большом дуоденальном сосочке (БДС) были выполнены в

нашем учреждении, 15 пациентов были переведены к нам из других ЛПУ города и области в связи с ухудшением состояния.

Все больные без исключения вошли в исследование, в ходе которого были изучены причины, приведшие к перфорации ДПК, дана оценка возникшим осложнениям и результатам примененных способов устранения перфорации. Все лица, включенные в исследование, подписали информированное согласие. Из общего числа наблюдений женщин было 18 (56,3%) человек, мужчин – 14 (43,7%). Возраст больных колебался от 34 лет до 61 года и в среднем составил 44,9 года (табл. 1).

Данные первичной медицинской документации показали, что ПСТ у всех пациентов выполнялась в связи с механической желтухой, обусловленной доброкачественными заболеваниями (84,37%) и опухолями органов гепатопанкреатобилиарной зоны (15,6%).

Как было отмечено, во всех случаях перфорация была следствием эндоскопических вмешательств на БДС. В 20 (62,5%) наблюдениях причиной перфорации стал выход струны за пределы БДС, у 5 (15,6%) больных к перфорации привел выход проводника, в 3 (9,4%) случаях – установка стента. Еще в 4 (12,5%) случаях установить причину перфорации не удалось. Преобладающим местом перфорации была периапулярная область – 20 (62,5%) наблюдений, в 9 (28,1%) случаях имел место дефект стенки общего желчного протока, а у 3 (9,4%) больных – выводного отдела панкреатического протока.

Говоря о диагностике ретродуоденальной перфорации, следует сказать, что выставить верный окончательный диагноз у больных после ПСТ бывает крайне трудно. В срок до 24 часов ($8,89 \pm 5,59$) с момента проведения манипуляции (первая группа наблюдений), диагноз установили у 19 пациентов (59,4%), из них во время или сразу после вмешательства лишь у 6 (31,6%) человек.

У 13 (40,6%) больных (вторая группа наблюдений) диагноз был выставлен только спустя 24 часа ($32,4 \pm 8,5$), что, на наш взгляд, нередко связано с наличием у этой категории больных так называемых «традиционных» осложнений, одним из которых яв-

Таблица 1.
Распределение больных по полу и возрасту
Table 1.
Patients Characteristics

Возрастной диапазон	Мужчины		Женщины		Итого	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 40 лет	3	21,4	5	27,8	8	25,0
От 41 года до 50 лет	9	64,3	8	44,4	17	53,1
Старше 50 лет	2	14,3	5	27,8	7	21,9

Таблица 2.

Виды операций и их распределение по срокам проведения

Table 2.

Types of operations and their distribution according terms of performance

Вид операции	РОКБ		Другие ЛПУ		Итого
	<24 ч (n = 15)	>24 ч (n = 2)	<24 ч (n = 4)	>24 ч (n = 11)	
Первичная реконструкция	14 (93,3%)	1 (50,0%)	2 (50,0%)	3 (27,3%)	20 (62,5%)
Двухэтапное лечение	1* (6,7%)	1 (50,0%)	2* (50,0%)	8 (72,7%)**	12 (37,5%)

* – попытка эндоскопического стентирования желчного протока; ** – лапароскопическое дренирование брюшной полости и забрюшинного пространства

* – attempt of biliary duct endoscopic stenting ** – laparoscopic drainage of the abdominal and retroperitoneal cavity

ляется постманипуляционный панкреатит, зачастую маскирующий истинную картину происходящего. При исследовании манифестирующих симптомов было установлено, что до развития гнойных осложнений ретродуоденальной зоны и забрюшинного пространства у всех больных, диагноз которым был выставлен спустя сутки, перфорация протекала под маской панкреатита. Пациенты имели болевой синдром различной интенсивности, амилаземию ($202,4 \pm 38,0$ U/l), лейкоцитоз ($13,9 \pm 3,1 \times 10^9$ /л), парез кишечника, и только в 4 случаях отмечалось прогрессирование подкожной эмфиземы.

Следствием ретродуоденальной перфорации у всех обследованных больных стал желчно-ферментативный перитонит – 6 (18,8%), флегмона забрюшинного пространства – 10 (31,3%), абдоминальный сепсис – 15 (46,9%).

Все пациенты были прооперированы. Отметим, что лечение больных исходно не предполагало применения минимально инвазивных методов. Мы сразу переходили к открытому вмешательству, объем которого в первую очередь определяли длительностью существования перфорации и степенью выраженности гнойного воспаления в забрюшинном пространстве и брюшной полости (табл. 2).

В первой клинической группе (с досуточным выявлением ретродуоденальной перфорации) операции проводили без какой-либо специальной предоперационной подготовки больных. При отсутствии или минимальной степени выраженности воспалительных изменений перидуоденальной области у 12 больных после лапаротомии выполняли папиллопластику с внутренним дренированием желчного и панкреатического протока и одномоментное ушивание раны ДПК. В 4-х случаях рану ДПК также ушивали, при этом формировали холедоходуодено- или холедохоэнтероанастомоз – 1 и 3 человека соответственно. У 3 больных после неудавшейся попытки устранить перфорацию путем стентирования общего желчного протока была проведена двухэтапная операция.

Поздняя диагностика перфорации (более 24 часов) у пациентов второй группы, при воспалительных и гнойных осложнениях забрюшинного пространства и брюшной полости, вынуждала проводить предоперационную подготовку больных в условиях отделения реанимации в течение 4-6 часов, а затем выполнять операцию. В 4 случаях выполнили ушивание раны ДПК с формированием билиодигестивных анастомозов или наружным отведением желчи, и дренирование забрюшинного пространства и брюшной полости. У 9 больных, имевших выраженную клинику абдоминального сепсиса и гнойные изменения забрюшинной клетчатки, использовали оригинальный хирургический способ двухэтапного лечения, заключающийся в ушивании раны ДПК, разобщении желчного и панкреатического протока, отведении желчи и панкреатического сока, их возврат в ЖКТ на первом этапе и формирование панкреатико- и холедоходигестивного соустья вторым этапом через 1,5-3 месяца после купирования гнойного воспаления [19].

На первом этапе выполняли мобилизацию ДПК, дуоденотомию и со стороны просвета, захватывая ткани БДС, ушивали дефект стенки нерассасывающейся нитью. После восстановления целостности ДПК общий желчный проток пересекали в нижней трети и формировали наружную холедохостому. Поджелудочную железу пересекали в области перешейка и отдельно дренировали панкреатический проток проксимальной и дистальной культей, формируя тем самым наружные панкреатикостомы. Все стомы выводили на переднюю брюшную стенку, где объединяли в единую систему, посредством которой в послеоперационном периоде через назоинтестинальный зонд осуществляли возврат желчи и панкреатического сока в ЖКТ (рис. 1). Операцию заканчивали дренированием забрюшинного пространства и брюшной полости.

Спустя 1,5-3 месяца после купирования гнойно-воспалительных процессов в брюшной полости и за-

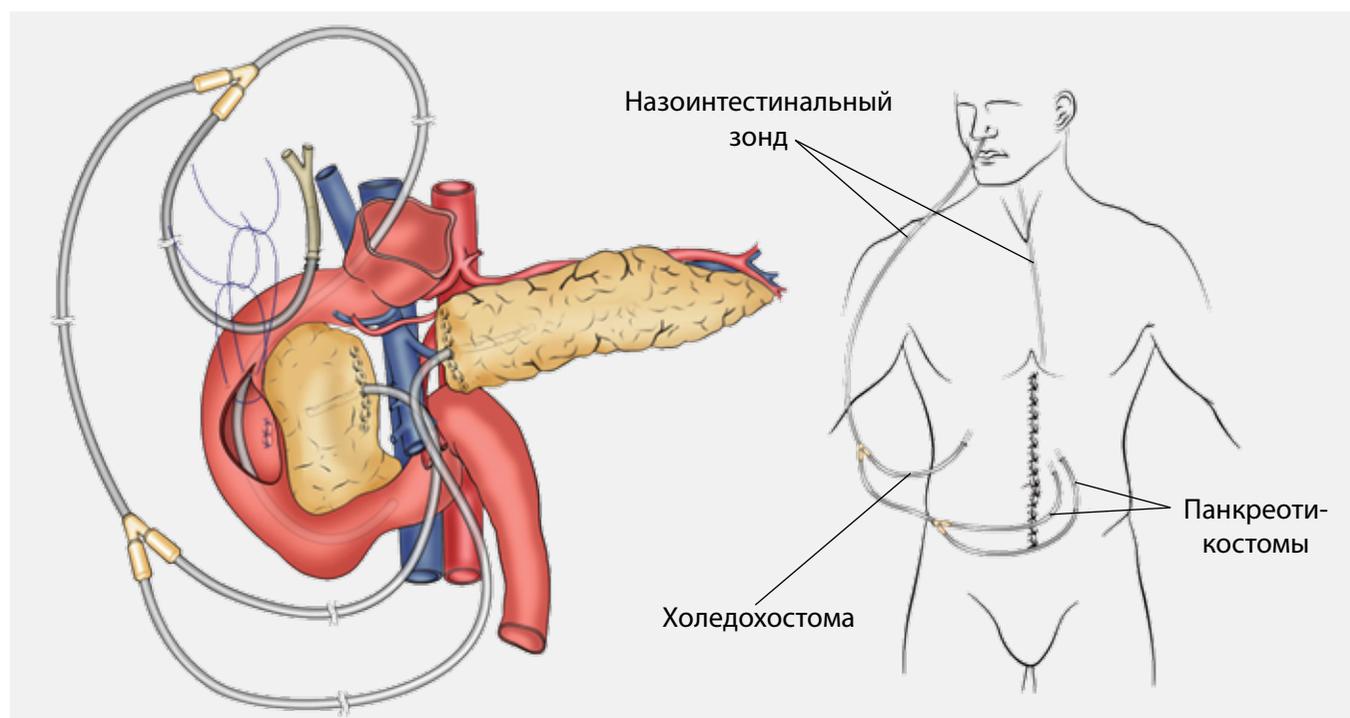


Рис. 1. Схема отведения и возврата панкреатического сока и желчи в ЖКТ

Fig. 1. Pattern for diversion and reversion of pancreatic fluid and bile in GI tract

брюшинном пространстве осуществляли второй реконструктивный этап лечения. Панкреатические свищи выделяли из окружающих тканей. Мобилизованные фистулы укорачивали до нужной длины, при этом дренажи, находящиеся в их просвете обрезали, оставляя небольшую часть (0,5-1 см) над отсеченным краем свища. Свищ погружали в толщу тканей вентральной поверхности желудка и отдельными серозными швами создавали дубликатуру стенки желудка. Далее выполняли гастротомию с последующим погружением свищей в полость желудка.

После погружения гастротомическое отверстие ушивали, завершая тем самым формирование панкреатикофистулогastroанастомоза. После обработки культи общего желчного протока до здоровых тканей дренаж из протока удаляли. Желчную реконструкцию осуществляли формированием однорядного холедоходуоденоанастомоза.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 20 больных, у которых выполняли первичные реконструирующие операции, осложненное течение послеоперационного периода на фоне несостоятельности швов ДПК и билиодигестивных анастомозов наблюдали у 11 (55,0%) пациентов. Повторно оперировано 7 (63,6%) человек (двухэтапная операция), в 4 случаях (36,4%) применили эфферентные методы лечения и симптоматическую терапию. У 9 человек, несмотря на отсутствие осложнений, связанных с хирургическим вмешательством, послеоперационный период протекал тяжело, что требовало усиления антибактериальной и симптоматической терапии, однако у 4 из них терапия оказалась неэффективной. Прогрессирующая полиорганная недостаточность на фоне абдоминального сепсиса и флегмоны забрюшинного пространства стала причиной смерти этих больных. В таблице 3 представлены результаты первичных реконструкций.

Таблица 3.

Результаты первичных реконструирующих операций

Table 3.

Results of the first reconstructive operations

Результат	Срок операции с момента выставления диагноза		p
	< 24 часов (n = 16)	> 24 часов (n = 4)	
Тяжелое течение (повторная операция)	6 (37,5%)	1 (25,0%)	0,023
Тяжелое течение (консервативная терапия)	10 (62,5%)	3 (75,0%)	0,184
Неблагоприятный исход (смерть)	1 (6,3%)	3 (75,0%)	0,018

Таблица 4.
Результаты двухэтапных операций
Table 4.
Results of two-stage procedures

Результат	Вид двухэтапной операции		p
	первичная (n = 12)	повторная (n = 7)	
Тяжелое течение (повторные операции)	3 (25,0%)	2 (28,6%)	0,514
Тяжелое течение (консервативная терапия)	9 (75,0%)	5 (71,4%)	0,864
Неблагоприятный исход (смерть)	2 (16,7%)	1 (14,3%)	0,007

Как отмечалось выше, методику двухэтапного лечения в качестве основной операции мы использовали у 12 больных в случаях выраженной клиники абдоминального сепсиса и гнойных изменений забрюшинной клетчатки или при неудавшейся попытке устранить перфорацию путем стентирования общего желчного протока. Этот же вариант лечения был использован нами у 7 больных с несостоятельностью швов ДПК и билиодигестивного анастомоза, выживших после первичной реконструкции ДПК.

После первого этапа операции у больных возникали различные осложнения, в том числе и те, которые требовали повторных операций. В двух случаях при возникшей несостоятельности швов холедохостомы была выполнена ее реконструкция, еще в одном случае с осложнением удалось справиться консервативными мероприятиями. Также консервативными мероприятиями удалось купировать нагноение послеоперационной раны с эвентрацией у 1 пациента. В случае аррозивного кровотечения из гастродуоденальной артерии было выполнено ее лигирование. Течение послеоперационного периода у этих больных было тяжелым, сопровождалось острым послеоперационным панкреатитом (5), формированием натечников и абсцессов брюшной полости (3), дренирование которых осуществляли минимально инвазивным путем под контролем УЗИ. Исходно тяжелое состояние пациентов этой группы в совокупности с рецидивирующим аррозивным кровотечением и прогрессирующим гнойным воспалением забрюшинного пространства и брюшной полости, несмотря на предпринятые меры, стали причиной смерти трех больных.

Реконструктивный этап лечения (в среднем через 2 месяца) перенесли 16 (84,2%) больных. После реконструкции ЖКТ в двух случаях отмечалась несостоятельность швов холедоходуоденального соустья, устранить которую в одном случае удалось консервативными мероприятиями, а в другом – ее реконструкцией. Кроме того, отмечался эпизод эрозивного кровотечения из верхних отделов ЖКТ, потребовавший усиления противоязвенной терапии (1); реактивный экссудативный плеврит, ликвидированный плевральными пункциями (2). Несмотря на возникшие после

операции осложнения, все пациенты остались живы. Результаты методики двухэтапного лечения представлены в таблице 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Из всех осложнений, возникающих после транспиллярных вмешательств, наиболее грозным является перфорация стенки ДПК с нарушением целостности желчевыводящих путей и выводного отдела панкреатического протока. Выраженная воспалительная инфильтрация в области ранения подчас делает невозможным проведение первичных реконструкций, либо ограничивает возможности хирурга, уменьшая тем самым шансы больного на выживание. При разлитом перитоните или забрюшинной флегмоне, минимально инвазивные дренирующие вмешательства и операции первичной реконструкции с дренированием парадуоденального пространства в большинстве случаев оказываются неэффективными, что обусловлено резким снижением регенераторной функции тканей в условиях гнойного воспаления. Несостоятельность швов с повторным выходом в брюшную полость и забрюшинное пространство желчи и агрессивного панкреатического сока усугубляет клинику абдоминального сепсиса, протекающего с выраженным эндотоксикозом, что резко повышает вероятность летального исхода.

Среди наших наблюдений из 20 больных, которым различными способами выполняли первичную реконструкцию ДПК, несостоятельность швов развилась у 11 (55,0%) пациентов, из них 7 (63,6%) были повторно оперированы. Гнойно-септические осложнения стали причиной смерти 4 (20,0%) больных этой группы. Несмотря на то, что контингент больных, которым мы проводили двухэтапное лечение (19 человек) был крайне тяжелым, после операции от гнойно-септических осложнений умерли трое больных (15,8%). Такой результат оправдал выбранную нами хирургическую тактику и подтвердил эффективность разработанной методики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из самых грозных, трудно поддающихся коррекции осложнений, ассоциированных с транс-

папиллярными вмешательствами, является перфорация ДПК. Анализируя результаты проведенных операций, направленных на ликвидацию последствий данного осложнения, мы пришли к выводу о том, что в ситуациях позднего выявления ранения, при имеющейся клинике гнойного процесса (перитонита, забрюшинной флегмоны), оправданным подходом является метод двухэтапного хирургического лечения. Он позволяет не только максимально быстро устранить источник гнойного воспаления, вывести больного из септического состояния, но и в более благоприятных условиях завершить лечение, выполнив полноценную реконструкцию ЖКТ. Отведение желчи и панкреатического сока из компрометированной зоны с последующим реконструктивным вмешательством позволяет сократить число летальных исходов от гнойно-септических осложнений брюшной полости и забрюшинного пространства, тем самым улучшить результаты лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Christensen, M., Matzen, P., Schulze, S. and Rosenberg, J. (2004). Complications of ERCP: a prospective study. *Gastrointestinal Endoscopy*, 60(5), pp.721-731. doi:10.1016/s0016-5107(04)02169-8
- Testoni, P., Mariani, A., Aabakken, L., Arvanitakis, M., Bories, E., Costamagna, G., Devière, J., Dinis-Ribeiro, M., Dumonceau, J., Giovannini, M., Gyokeres, T., Hafner, M., Halttunen, J., Hassan, C., Lopes, L., Papanikolaou, I., Tham, T., Tringali, A., van Hooft, J. and Williams, E. (2016). Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*, 48(07), pp.657-683. doi:10.1055/s-0042-108641
- Enns, R., Eloubeidi, M., Mergener, K., Jowell, P., Branch, M., Pappas, T. and Baillie, J. (2002). ERCP-Related Perforations: Risk Factors and Management. *Endoscopy*, 34(4), pp.293-298. doi:10.1055/s-2002-23650
- Lai, C. and Lau, W. (2008). Management of endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related perforation. *The Surgeon*, 6(1), pp.45-48. doi:10.1016/s1479-666x(08)80094-7
- Tavusbay, C. (2016). The Management of Perforation after Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 22(5), pp.441-448. doi:10.5505/tjtes.2016.42247
- Королёв М., Федотов Л., Аванесян Р., Оглоблин А., Федотов Б. (2017). Ретродуоденальная перфорация как осложнение эндоскопических вмешательств при механической желтухе. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2017; 176(4):67-70. [Korolev M., Fedotov L., Avanesian R., Ogloblin A., Fedotov B. Retroduodenal'naia perforatsiia kak oslozhnenie endoskopicheskikh vmeshatel'stv pri mekhanicheskoi zheltukhe. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2017; 176(4):67-70. (In Russ.)].
- Morgan, K., Fontenot, B., Ruddy, J., Mickey, S., Adams, D. (2009). Endoscopic retrograde cholangiopancreatography gut perforations: when to wait! When to operate! *The American Journal of Surgery*, 75(6), pp.477-483.
- Preetha, M., Chung, Y., Chan, W., Ong, H., Chow, P., Wong, W., Ooi, L. and Soo, K. (2003). Surgical management of endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related perforations. *ANZ Journal of Surgery*, 73(12), pp.1011-1014. doi:10.1046/j.1445-2197.2003.t01-15-x
- Cho, K. (2014). The Management of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-Related Duodenal Perforation. *Clinical Endoscopy*, 47(4), p.341. doi:10.5946/ce.2014.47.4.341
- Chertoff, J., Khullar, V. and Burke, L. (2015). Duodenal perforation following esophagogastroduodenoscopy (EGD) with cautery and epinephrine injection for peptic ulcer disease: An interesting case of nonoperative management in the medical intensive care unit (MICU). *International Journal of Surgery Case Reports*, 10, pp.121-125. doi:10.1016/j.ijscr.2015.03.011.
- Bostanci, O., Battal, M., Yazici, P., Demir, U. and Alkim, C. (2018). Management of iatrogenic injuries due to endoscopic sphincterotomy: Surgical or conservative approaches. *Turkish Journal of Surgery*, 34(1), pp.24-27. doi:10.5152/turkjsurg.2017.3820
- Knudson, K., Raeburn, C., McIntyre, R., Shaw, R., Chen, Y., Brown, W. and Stiegmann, G. (2008). Management of duodenal and pancreaticobiliary perforations associated with periampullary endoscopic procedures. *The American Journal of Surgery*, 196(6), pp.975-982. doi:10.1016/j.amjsurg.2008.07.045
- Mutignani, M., Iacopini, F., Dokas, S., Larghi, A., Familiari, P., Tringali, A. and Costamagna, G. (2006). Successful endoscopic closure of a lateral duodenal perforation at ERCP with fibrin glue. *Gastrointestinal Endoscopy*, 63(4), pp.725-727. doi:10.1016/j.gie.2005.11.028
- Krishna, R., Singh, R., Behari, A., Kumar, A., Saxena, R. and Kapoor, V. (2011). Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography perforation managed by surgery or percutaneous drainage. *Surgery Today*, 41(5), pp.660-666. doi:10.1007/s00595-009-4331-z
- Sarli, L., Porrini, C., Costi, R., Regina, G., Violi, V., Ferro, M., Roncoroni, L. (2007). Operative treatment of periampullary retroperitoneal perforation complicating endoscopic sphincterotomy. *Surgery*, 142(1), pp.26-32. doi:10.1016/j.surg.2007.02.002
- Turner, R., Steffen, C. and Boyd, P. (2014). Endoscopic duodenal perforation: surgical strategies in

a regional centre. World Journal of Emergency Surgery, 9(1), pp.11-18. doi:10.1186/1749-7922-9-11

17. Avgerinos, D., Llaguna, O., Lo, A., Voli, J. and Leitman, I. (2008). Management of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: related duodenal perforations. Surgical Endoscopy, 23(4), pp.833-838. doi:10.1007/s00464-008-0157-9

18. Будзинский С., Федоров Е., Конюхов Г., Котиева А., Шаповальянц С. Результаты лечения осложнений эндоскопических транспапиллярных вмешательств. Анналы хирургической гепатологии. 2015; 20(3):84-93. [Budzinskii, S., Fedorov, E., Koniukhov, G., Kotieva, A., Shapoval'iants, S. Rezul'taty lecheniia oslozhnenii endoskopicheskikh transpapilliarnykh vmeshatel'stv. Annaly khirurgicheskoi gepatologii. 2015; 20(3):84-93.]

19. Коробка В.Л., Толстопятов С.В., Шаповалов А.М. Пат. 2674942 Рос. Федерация, СПК А61В 17/11 Способ лечения перфораций задней стенки двенадцатиперстной кишки / В.Л. Коробка; заявитель и патентообладатель Коробка Вячеслав Леонидович (RU). – 2018115154; заявл. 23.04.2018; опубл. 13.12.2018 Бюл. № 35 [Korobka V.L., Tolstopiatov S.V., Shapovalov A.M. Pat. 2674942 Ros. Federatsiia, SPK A61B 17/11 Sposob lecheniia perforatsii zadnei stenki dvenadtsatiperstnoi kishki / V.L. Korobka; zaiavitel' i patentoobladatel' Korobka Viacheslav Leonidovich (RU). – 2018115154; zaiavl. 23.04.2018; opubl. 13.12.2018 Biul. # 35 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коробка Вячеслав Леонидович, д.м.н., главный врач, Ростовская областная клиническая больница; доцент кафедры хирургических болезней ФПК

и ППС, Ростовский государственный медицинский университет (Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: rokb@aanet.ru.

Толстопятов Сергей Владимирович, заведующий хирургическим отделением №2, Ростовская областная клиническая больница (Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: sergey.tolstopyatov.69@mail.ru.

Шаповалов Александр Михайлович, к.м.н., врач-хирург, Ростовская областная клиническая больница (Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: orph-rokb@yandex.ru.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 08.04.2019 г.

Прозрачность финансовой деятельности:
никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

AUTHOR CREDENTIALS

Korobka Vyacheslav L., MD, PhD, Head Physician, Rostov Regional Clinical Hospital, Associate Professor, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: rokb@aanet.ru.

Tolstopyatov Sergey V., Head of Surgery Department #2, Rostov Regional Clinical Hospital (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: sergey.tolstopyatov.69@mail.ru.

Shapovalov Alexander M., PhD, Surgeon, Rostov Regional Clinical Hospital (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: orph-rokb@yandex.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 08.04.2019

Financial disclosure:

no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-21-29

А.И. Белый, А.Н. Федорченко, О.С. Волколуп, В.В. Ефимов, Е.С. Суслов, В.А. Порханов*

ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ СОУСТИЙ ОБЛАСТИ КАВЕРНОЗНОГО СИНУСА

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

✉ * А.И. Белый, ГБУЗ НИИ – ККБ №1, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, e-mail: rofedoar@mail.ru

ЦЕЛЬ	Оценка возможностей эндоваскулярных методов в лечении артериовенозных соустьей области кавернозного синуса.
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	Оценены результаты эндоваскулярного лечения 22 пациентов с каротидно-кавернозными соустьями (ККС) в период с 2008 по 2018 г. Количество мужчин составило 13 (59%), женщин – 9 (41%). У 15 (68%) пациентов имелся травматический характер повреждения, у 7 (32%) пациентов заболевание носило спонтанный характер. У всех пациентов имелась характерная клиническая картина ККС, подтвержденная данными анамнеза, ангиографического исследования. После верификации диагноза всем пациентам была выполнена транскатетерная эмболизация патологического сообщения при помощи отделяемых баллонов, микроспиралей, клеевых композиций.
РЕЗУЛЬТАТЫ	21 (95,5%) пациенту выполнена одноэтапная эмболизация ККС, одному пациенту (4,5%) потребовалось проведение 3-х процедур (две эмболизации отделяемыми баллонами, финальная эмболизация отделяемыми спиралями) в связи с дефляцией баллонов в раннем послеоперационном периоде. Деструктивная эмболизация каротидно-кавернозного соустья выполнена в 2 (9%) случаях, реконструктивные вмешательства проведены 20 (91%) пациентам. Ангиографический успех процедуры составил 100%. У всех пролеченных пациентов уже в период нахождения в стационаре наблюдался регресс симптоматики. В течение госпитального периода было выявлено одно осложнение в виде постпункционной гематомы, потребовавшей консервативного лечения.
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	Эндоваскулярное лечение является современным, эффективным и безопасным методом лечения ККС. Деструктивная окклюзия (в случае отсутствия возможности выполнения реконструктивного вмешательства) также является безопасным и клинически оправданным методом лечения данной патологии.
Ключевые слова:	каротидно-кавернозное соустье, эмболизация, кавернозный синус, верхняя глазная вена, фистула.
Ссылка для цитирования	Белый А.И., Федорченко А.Н., Волколуп О.С., Ефимов В.В., Суслов Е.С., Порханов В.А. Возможности эндоваскулярных методов в лечении артериовенозных соустьей области кавернозного синуса. Инновационная медицина Кубани. 2019; 14(2): 21-29. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-21-29
ORCID ID	А.И. Белый, https://0000-0002-3385-9247 А.Н. Федорченко, https://0000-0001-5589-2040 О.С. Волколуп, https://0000-0003-0102-2546 В.В. Ефимов, https://0000-0002-4392-7848 Е.С. Суслов, https://0000-0002-5662-1864 В.А. Порханов, https://0000-0003-0572-1395

*A.I. Belyi *, A.N. Fedorchenko, O.S. Volkolup, V.V. Efimov, E.S. Suslov, V.A. Porhanov*

ENDOVASCULAR TREATMENT OF CAROTID CAVERNOUS FISTULAS IN THE AREA OF CAVERNOUS SINUS

Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Hospital #1, Krasnodar, Russia

✉ * A.I. Belyi, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, 350086, Krasnodar, 167, 1st May str., e-mail: rofedoar@mail.ru

BACKGROUND	Assessment of endovascular methods possibilities in the treatment for carotid-cavernous fistulas.
MATERIAL AND METHODS	The results of endovascular treatment in 22 patients with carotid-cavernous fistulas in the period from 2008 to 2018 were evaluated. The number of male patients was 13 (59%), female patients – 9 (41%). Fifteen patients (68%) had traumatic damage, 7 patients developed a spontaneous disease. All patients had a specific clinical features of carotid-cavernous fistula, confirmed by anamnesis and angiographic study. After verification of the diagnosis, all patients underwent permanent transcatheter embolization of the pathological connection using detachable balloons, microspirals and adhesive composition.
RESULTS	Twenty-one patients (95.5%) underwent one-stage embolization of carotid-cavernous fistulas. One patient (4.5%) required three procedures: two embolization with detachable balloons, final embolization with detachable spirals, due to deflation of the balloons in the early postoperative period. Destructive embolization of carotid-cavernous fistulas was performed in 2 cases (9%), reconstructive interventions were performed in 20 cases (91%). The angiographic success of the procedure was 100%. All treated patients had regression of symptoms during their hospital stay. During this period, one complication was identified in the form of post puncture hematoma, which required conservative treatment.
CONCLUSION	Endovascular treatment is a modern, effective and safe method for treating carotid-cavernous fistulas. Destructive occlusion (if there is no possibility of performing reconstructive intervention) is also a safe and clinically justified method for treating this pathology.
Keywords:	carotid-cavernous fistulas, embolization; cavernous sinus, vena ophthalmica superior, fistula.
For citatio	Beliy A.I., Fedorchenko A.N., Volkolup O.S., Efimov V.V., Suslov E.S., Porhanov V.A. Endovascular Treatment of Carotid Cavernous Fistulas in the Area of Cavernous Sinus. Innovative Medicine of Kuban. 2019; 14(2): 21-29. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-21-29
ORCID ID	A.I. Beliy, https://0000-0002-3385-9247 A.N. Fedorchenko, https://0000-0001-5589-2040 O.S. Volkolup, https://0000-0003-0102-2546 V.V. Efimov, https://0000-0002-4392-7848 E.S. Suslov, https://0000-0002-5662-1864 V.A. Porhanov, https://0000-0003-0572-1395

ВВЕДЕНИЕ

Каротидно-кавернозное соустье (ККС) – это приобретённая внутричерепная сосудистая аномалия с возникновением патологического сообщения между внутренней или наружной сонными артериями (ВСА и НСА) или их ветвями и кавернозным синусом, через которое артериальная кровь сбрасывается в венозную систему (рис. 1) [1].

Клиническая картина каротидно-кавернозного соустья в форме пульсирующего экзофтальма (рис. 2) впервые была описана L. Travers в 1813 году, однако причина заболевания была еще не известна. И только в 1856 г. А. Ненгу обнаружил на аутопсии у больного с пульсирующим экзофтальмом соустье между ВСА и пещеристым синусом.

Наиболее частой причиной формирования ККС является черепно-мозговая травма, реже – атеросклероз и аневризмы кавернозного отдела внутренней сонной артерии. Соотношение травматических и спонтанных ККС равно 4:1, причем травматические значительно чаще наблюдаются у мужчин в возрасте от 16 до



Рис. 1. Каротидно-кавернозное соустье

Fig. 1. Carotid cavernous fistula

40 лет. А нетравматические, спонтанные – у женщин среднего и пожилого возраста [17].

Виды соустьев

Артериосинусные соустья в области кавернозного синуса подразделяются на прямые каротидно-



Рис. 2. Пульсирующий экзофтальм

Fig. 2. Pulsating exophthalmos



Рис. 3. Прямое ККС с компенсацией кровотока по передней соединительной артерии

Fig. 3. Direct CCF with compensated blood flow along the anterior communicating artery

Рис. 4. Непрямая дАВФ

Fig. 4. Indirect dAVF

кавернозные соустья (рис. 3) и непрямые, дуральные АВФ (дАВФ) области кавернозного синуса (рис. 4).

D. Varrow и соавт. разработали классификацию фистул в области пещеристого синуса:

- тип А – прямое шунтирование между кавернозным сегментом ВСА и пещеристым синусом;
- тип В – непрякая фистула между ветвями ВСА и кавернозным синусом;
- тип С – АВ-фистула между ветвями НСА и кавернозным синусом;
- тип D – в формировании дАВФ участвуют ветви как ВСА, так и НСА [2].

Патогенез

Прямое шунтирование между внутренней сонной артерией и кавернозным синусом возникает в результате повреждения стенки артерии, что чаще всего связано с повреждением сосудистой стенки костями черепа (при переломе его основания) или в связи с разрывом аневризмы кавернозной части ВСА [3, 9].

Непрямые дуральные АВФ можно охарактеризовать как спонтанные фистулы мультифакториального генеза. По мнению ряда авторов, основной причиной формирования дАВФ является тромбоз синусов или вен головного мозга, в результате чего происходит формирование новых путей венозного оттока. Происходит развитие венозной гипертензии и, как следствие, открытие артериовенозных шунтов (под действием факторов ангиогенеза) [8, 13].

Также к формированию дАВФ приводит ряд факторов, таких как черепно-мозговые травмы, операции на головном мозге, беременность, системная гипертензия, патология соединительной ткани, атеросклероз [17].

Клиническая картина

Наиболее типичной клинической картиной является набор симптомов, к которым относятся: пульсирующий экзофтальм, сосудистый шум, застойные явления в глазнице, нарушение функции глазодвигательного нерва (рис. 5).



Рис. 5. Типичная клиническая картина

Fig. 5. Typical clinical presentation



Рис. 6. Высокопоточное артериовенозное шунтирование
Fig. 6. High-flux arterio-venous shunting

Развитие ишемии головного мозга характерно для прямых ККС, вследствие развития высокопоточного артериовенозного шунтирования и синдрома «обкрадывания» тканей головного мозга (рис. 6) [9, 14, 18].

Прогноз

Еще недавно прогнозы при заболевании прямым ККС были весьма неутешительны. Выздоровление в связи со спонтанным тромбозом соустья наступало всего лишь в 5-10% случаев. Летальность в результате кровоизлияния наблюдалась в 10-15% случаев и до 60% пациентов становились инвалидами [5, 9, 18].

Для ДАВФ области кавернозного синуса вероятность спонтанного тромбоза варьирует от 5 до 70%, в зависимости от характеристик потока и венозного дренажа [6, 8, 9].

Лечение

Целью лечения каротидно-кавернозного соустья является разобщение артериовенозного сообщения. На сегодняшний день существует четыре основных вида лечения:

- 1) консервативная терапия (гемостатические средства, ингибиторы фибринолиза),
- 2) хирургические (лигирование наружных и внутренних сонных артерий, эмболизация мышечным эмболом),
- 3) эндоваскулярные (селективная транскатетерная эмболизация),
- 4) радиохирургические методы [15].

В настоящее время методом выбора является селективная транскатетерная эмболизация. Хирургическое лечение (лигирование наружных и внутренних сонных артерий, эмболизация мышечным эмболом) показало свою низкую эффективность и может рассматриваться только в случае невозможности применения других методов (эндоваскулярная интервен-

ция, радиохирurgia), а также в качестве ассистенции при эндоваскулярных вмешательствах (артериовеносекция для обеспечения возможности проведения инструментария) [15].

Показаниями к эндоваскулярному лечению являются:

- снижение зрения;
- нарушение функции глазодвигательного нерва;
- сниженная толерантность пациента к постоянному шуму;
- застойные явления в орбите [2].

Наличие ретроградного дренирования в глубокие и корковые вены головного мозга является абсолютным показанием к оперативному вмешательству [2 - 4].

При выборе оптимального метода лечения ДАВФ необходимо оценить ее строение. Для этого стоит обратить внимание на следующие факторы:

- тип соустья;
- количество афферентов и возможность их селективной катетеризации;
- локализацию и протяженность дефекта ВСА при прямом АВС;
- толерантность пациента к окклюзии ВСА;
- связь венозного дренажа с имеющейся клинической картиной;
- существует ли ретроградное дренирование в пиллярные вены головного мозга;
- возможные пути катетеризации кавернозного синуса [15].

При эндоваскулярном разобщении возможно применение артериального и венозного доступа и их комбинация.

Началом эры эндоваскулярной нейрохирургии является изобретение Ф.А. Сербиненко отделяемых баллонов для эмболизации каротидно-кавернозных соустьев (рис. 7) [17], на смену которым со временем пришли более эффективные и безопасные методы. В настоящее время широкое распространение получил метод эмболизации артериосинусных соустьев отделяемыми микроспиральями (рис. 8), адгезивными и неадгезивными клеевыми композициями и сочетание этих методов.

При разобщении прямого ККС применяются как трансартериальный, так и трансвенозный доступ. Последний, ввиду возможности более оптимального позиционирования микрокатетера и достижения более плотной паковки синуса, можно рассматривать как наиболее предпочтительный [7, 10-12]. Преимущественно применяется доступ через нижний каменистый синус, однако в случае невозможности осуществления его ретроградной катетеризации, доступ к синусу осуществляется через верхнюю глазную вену. Катетеризация самой глазной вены может проводиться двумя основными способами: трансфеморально и непосредственной пункцией верхней глазной вены



Рис. 7. Отделяемые баллоны Сербиленко

Fig. 7. Discharged balloons of Serbilenko



Рис. 8. Отделяемые микроспирали

Fig. 8. Discharged microspirals



Рис. 9. Пункция верхней глазной вены после венесекции

Fig. 9. Puncturing of the superior ophthalmic vein after venisection

путем ее выделения над верхним веком (рис. 9).

Также в нашей клинике применяется метод выделения лицевой вены в области угла нижней челюсти со стороны поражения с последующей катетеризацией верхней глазной вены и кавернозного синуса, что, по нашему мнению, минимизирует травматичность доступа и возможные осложнения со стороны зрительных органов.

В данное время чаще всего при разобщении прямого ККС применяются отделяемые микроспирали преимущественно большого размера [19]. Выполняется плотная паковка синуса до полного выключения ККС.

Новым словом в лечении ККС являются потокперенаправляющие стенты (рис. 10). Однако их применение ограничено анатомическими особенностями кавернозного сегмента ВСА, а успех интервенции зависит от размера дефекта и анатомических особенностей ВСА в области пещеристого синуса [15].

В лечении не прямых дАВФ в основном применяются адгезивные и неадгезивные клеевые композиции, такие как эмболизаты на основе этилен-винил гидроксида (ONYX (Invamed), Squid (Embo-Flussigkeiten

AG), Phil (Microvention)) и nBCA (Trufill (Codman), Histoacryl (B.Braun)), доставляемые к соустью как трансартериально, так и трансвенозно.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 2008 по 2018 г. в отделении рентгенхирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 им. проф. С. В. Очаповского» выполнены 24 эмболизации АВФ у 22 пациентов. Реконструктивная интервенция была выполнена 20-ти пациентам, двум – деструктивная эмболизация (рис. 11).

Деструктивная эмболизация рассматривается нами как последний вариант эндоваскулярного лечения, в ситуации невозможности селективной катетеризации кавернозного синуса или полного перерыва ВСА дистальнее места дефекта.

Одномоментная тотальная или субтотальная окклюзия соустья была достигнута во всех случаях. Особого внимания заслуживает один пациент, которому понадобилось проведение трех вмешательств. В первых двух процедурах применялся метод эмболизации соустья отделяемыми баллонами. В связи с их регулярной дефляцией в раннем послеоперационном

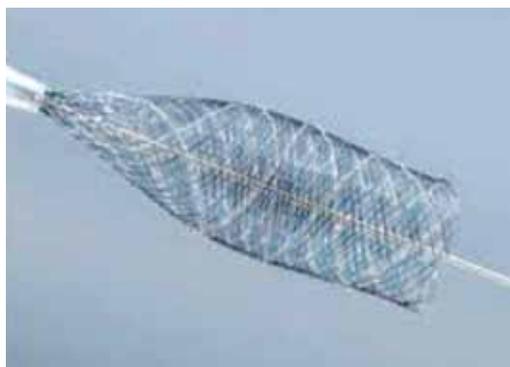


Рис. 10. Потокперенаправляющий стент

Fig. 10. Flow-redirecting stent



Рис. 11. Деструктивная эмболизация ККС

Fig. 11. Destructive embolization of CCF

периоде был применен метод эмболизации отделяемыми микроспиралями, что позволило достичь перманентной тотальной эмболизации.

Также в нашем отделении активно применяется трансвенозный доступ, осуществляемый через каменные синусы, выделением лицевой вены в области угла челюсти, а также практикуется доступ через верхнюю глазную вену посредством ее выделения над верхним веком на стороне поражения как при прямых ККС, так и при ДАВФ области кавернозного синуса.

Средний возраст пациентов составил 44,7 лет (19-78 лет). У 15 (68,2%) пациентов соустье носило травматический характер, у 7 (31,8%) больных заболевание проявилось спонтанно.

У всех пациентов заболевание манифестировало характерной клинической картиной. Диагноз был подтвержден суперселективной ангиографией. На ангиограммах визуализировались прямые и непря-

мые соустья области кавернозного синуса с патологическим сбросом контрастного препарата из бассейнов внутренних и наружных сонных артерий в кавернозный синус.

У 14 (63,6%) пациентов поражение носило левостороннюю латерализацию, у 8 (36,4%) выявлено правостороннее поражение.

После выявления артериосинусных соустьев было принято решение использовать транскатетерную эмболизацию с применением отделяемых микроспиралей, адгезивных и неадгезивных клеевых композиций. У 16 (72,7%) пациентов процедуры выполнялись под местной анестезией, 6 (27,3%) процедур проведены под эндотрахеальным наркозом.

17 (70,8%) процедур выполнено с применением отделяемых микроспиралей (Target (Stryker), Matrix (Boston Scientific), Axium (EV3)). Эмболизация соустья при помощи отделяемых баллонов (Goldballoon (BALT)) применялась в 4 (16,7%) случаях. Одна

Таблица 1.
Характеристика пациентов
Table 1.
Patient characteristics

Пациент	Пол	Возраст	Латерализация	Эмболизат	Доступ	Конструктивность	Тотальность
1	м	19	слева	спираль	трансартериально	конструктивно	тотально
2	м	27	справа	баллон	трансартериально	конструктивно	тотально
3	ж	59	слева	баллон	трансартериально	конструктивно	тотально
	ж	59	слева	баллон	трансартериально	конструктивно	тотально
	ж	59	слева	спираль	трансартериально	конструктивно	тотально
4	м	30	слева	спираль	трансартериально	конструктивно	тотально
5	м	38	слева	спираль	трансартериально	конструктивно	не тотально
6	м	58	справа	спираль	трансвенозно	конструктивно	тотально
7	м	26	справа	баллон	трансартериально	деструктивно	тотально
8	м	32	справа	спираль	трансартериально	конструктивно	тотально
9	ж	56	слева	NBCA	трансартериально	конструктивно	субтотально
10	м	21	слева	спираль	трансартериально	конструктивно	тотально
11	м	36	слева	спираль	трансартериально	конструктивно	субтотально
12	ж	37	справа	спираль	трансартериально	конструктивно	тотально
13	ж	64	справа	спираль	трансвенозно	конструктивно	тотально
14	ж	45	справа	спираль	трансартериально	конструктивно	тотально
15	м	50	слева	спираль	трансвенозно	конструктивно	тотально
16	м	37	справа	спираль	трансартериально	конструктивно	тотально
17	м	60	справа	спираль	трансартериально	конструктивно	тотально
18	м	68	слева	EVON	трансартериально	конструктивно	тотально
19	ж	55	слева	EVON	трансартериально	конструктивно	тотально
20	ж	29	справа	спираль	трансартериально	деструктивно	тотально
21	ж	78	слева	спираль	трансвенозно	конструктивно	тотально
22	ж	59	слева	спираль	трансвенозно	конструктивно	тотально

(4,2%) эмболизация выполнена клеевой композицией на основе nBCA (Trufill (Codman)). 2 (8,3%) эмболизации выполнялись клеевой композицией на основе EVON (ONYX (EV-3)). Характеристика пациентов приведена в таблице 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Тотальная эмболизация артериосиносового соустья достигнута у 19 (86,5%) пациентов. Субтотальная окклюзия наблюдалась в 2 (9%) случаях. В одном случае (4,5%) сохранялась остаточная полость без артериовенозного сброса. Разрешение клинической картины каротидно-кавернозного соустья наблюдалось у всех пациентов.

В раннем послеоперационном периоде было отмечено одно осложнение в виде постпункционной гематомы, потребовавшей консервативного лечения. Осложнений, сопровождавшихся неврологическим дефицитом, кровотечением из места пункции, симптомами эмболии, онемением конечности, хромотой и инфицированием не отмечалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью лечения каротидно-кавернозных соустьев и дуральных фистул области кавернозного синуса является закрытие патологического артериосиносового сообщения [21]. Возможными лечебными мероприятиями являются консервативные - гемостатические средства, ингибиторы фибринолиза [22]. Эндоваскулярные – трансартериальная и трансвенозная эмболизация [23]. Хирургическое – перевязка наружной, внутренней сонных артерии и их ветвей и выключение венозных дренажей [20]. Методом выбора является селективная эмболизация. Хирургическое лечение в виде перевязки наружной сонной артерии, внутренней сонной артерии, клипирования интракраниального сегмента внутренней сонной артерии, а также хирургическое выключение венозных дренажей являются технически сложными и сопряженными с высокими рисками [20]. Хирургическое вмешательство является последней возможностью лечения в случае отсутствия эффекта консервативной терапии и безуспешных попыток эндоваскулярных вмешательств.

Селективная транскатетерная эмболизация для каротидно-кавернозных соустьев была предложена Ф.А. Сербиненко, основоположником эндоваскулярной нейрохирургии, и является методом выбора для квалифицированного специалиста. Нами были зафиксированы благоприятные клинические исходы после эндоваскулярного вмешательства, зачастую с регрессом симптоматики прямо на операционном столе. Селективная эмболизация может быть выполнена: отделяемыми баллонами, отделяемыми микроспиральями, клеевыми композициями на основе NBCA (N-бутил-2-цианоакрилат) и EVON (сополимер этилена и вини-

лового спирта). В нашей практике для эмболизации соустьев использовались отделяемые баллоны, отделяемые микроспиральи различных производителей, адгезивные и неадгезивные клеевые композиции.

Микроспиральи относятся к материалам, обеспечивающим постоянную окклюзию кавернозного синуса. Отделяемые спиральи позиционируются очень точно, позволяя выполнить управляемую эмболизацию кавернозного синуса.

N-бутил-2-цианоакрилат (NBCA) является перманентным эмболизационным материалом, который быстро полимеризуется сразу же после контакта с ионной средой, такой как кровь, вызывая немедленное прекращение кровотока. Цианоакрилаты используются для трансартериальной эмболизации афферентов. Существует определенный риск приклеивания микрокатетера к стенке сосуда в процессе манипуляции, для предупреждения которого необходимо удалять микрокатетер непосредственно после окончания введения эмболизата.

Этилен-винил гидроксид (EVON) преимущественно применяется для трансартериальной эмболизации соустьев, однако возможна комбинация EVON и отделяемых микроспиралей при трансвенозной эмболизации кавернозного синуса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует отметить, что селективная транскатетерная эмболизация – это современный высокоэффективный метод лечения каротидно-кавернозных соустьев. Она может быть выполнена с использованием различных эмболизационных материалов: отделяемые баллоны, микроспиральи, клеевые композиции. В ряде случаев эмболизация каротидно-кавернозных соустьев является методом выбора, так как открытая хирургия сопряжена с техническими сложностями и высокими рисками. Необходимо отметить, что эмболизация каротидно-кавернозных соустьев при помощи отделяемых баллонов в данный момент носит скорее исторический характер, уступив свое место более современным эмболизирующим материалам (микроспиральям и клеевым композициям).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Al-Shahi R., Bhattacharya J.J., Currie D.G. et al. Prospective, population-based detection of intracranial vascular malformations in adults: The Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS). *Stroke*. 2003; 34:1163-9.
2. Barrow D.L., Spector R.H., Braun I.F., Landman J.A., Tindall S.C., Tindall G.T. Classification and treatment of spontaneous carotid-cavernous sinus fistulas. *J. Neurosurg*. 1985;62:248-56.
3. Borden J.A., Wu J.K., Shucart W.A. A proposed classification for spinal and cranial dural arteriovenous

fistulous malformations and implications for treatment. *J. Neurosurg.* 1995;82 (2):166-79.

4. Cognard C., Gobin Y.P., Pierot L. et al. Cerebral dural arteriovenous fistulas: clinical and angiographic correlation with a revised classification of venous drainage. *Radiology.* 1995;194:671-80.

5. Gupta A.K., Purkayastha S., Krishnamoorthy T. et al. Endovascular treatment of direct carotid cavernous fistulae: a pictorial review. *Neuroradiology.* 2006;48: 831-9.

6. Kehril P., Ali M., Reis M. et al. Anatomy and embryology of the lateral sellar compartment (cavernous sinus) medial wall. *Neuro. Res.* 1998;20:585-92.

7. Liu H.M., Wang Y.H., Chen Y.F. et al. Long-term clinical outcome of spontaneous carotid cavernous sinus fistula supplied by dural branches of the internal carotid artery. *Neuroradiology.* 2001;43:1007-14.

8. Mounayer C., Piotin M., Spelle L., Moret J. Superior petrosal sinus catheterization for transvenous embolization of a dural carotid cavernous sinus fistula. *Am. J. Neuroradiol.* 2002;23:1153-5.

9. Ng P.P., Higashida R.T., Cullen S. et al. Endovascular strategies for carotid cavernous and intracerebral dural arteriovenous fistulas. *Neurosurg. Focus.* 2003;15: 4ECP1.

10. Quinones D., Duckwiler G., Gobin P.Y., Goldberg R.A., Vinuela F. Embolization of dural cavernous fistulas via superior ophthalmic vein approach. *Am. J. Neuroradiol.* 1997;18:921-8.

11. Roy D., Raymond. The role of transvenous embolization in the treatment of intracranial dural arteriovenous fistulas. *J. Neurosurgery.* 1997;40:1133-44.

12. Satomi J., Satoh K., Matsubara S. et al. Angiographic changes in venous drainage of cavernous sinus dural arteriovenous fistulae after palliative transarterial embolization or observational management: a proposed stage classification. *Neurosurgery.* 2005;56:494-502.

13. Sekhar L.N., de Oliveira E. *Cranial Microsurgery.* Thieme Verlagsgruppe, 1998.

14. Suh D.C., Lee J.H., Kim S.J. et al. New concept in cavernous sinus dural arteriovenous fistula: correlation with presenting symptom and venous drainage patterns. *Stroke.* 2005;36:1134-9.

15. Кандыба Д. В., Бабичев К. Н., Свистов Д. В., Артериовенозные фистулы области кавернозного синуса: клиника, диагностика, лечение. *Эндоваскулярная хирургия.* 2014, Т.1, №2. [Kandyba D. V., Babichev K. N., Svistov D. V. Arteriovenous fistulas of the cavernous sinus region: clinical presentation, diagnosis, treatment. *Endovaskulyarnaya hirurgiya.* 2014, T.1, №2. (In Russ.)].

16. Сербиненко Ф.А. Возможности метода катетеризации и окклюзии мозговых сосудов. В кн.: *Материалы объединенного пленума Всесоюз. про-*

блемных комиссий по нейрохирургии и неврологии. Свердловск, 1973. [Serbinenko F. A. Possibilities of the method of catheterization and occlusion of cerebral vessels. *Materialy ob'edinennogo plenuma Vsesoyuzn. Problemnyh komissiy po neyrohirurgii i nevrologii.* Sverdlovsk, 1973 (in Russ.)].

17. Труфанов Г.Е., Рамешвили Т.Е., Фокин В.А., Свистов Д.В. Лучевая диагностика сосудистых мальформаций и артериальных аневризм головного мозга. *ЭЛБИ-СПб.* 2006. С. 20-27. [Trufanov G. E., Rameshvili T. E., Fokin V. A., Svistov D. V. Radiological diagnosis of vascular malformations and arterial aneurysms of the brain. *ELBI-SPb.* 2006. pp. 20-27. (in Russ.)].

18. Хилько В.А., Зубков Ю.Н. *Внутрисосудистая нейрохирургия.* Л.: Медицина, 1982. [Hil'ko V. A., Zubkov Yu. N. *Endovascular Neurosurgery.* L.: Medicina, 1982. (in Russ.)].

19. Рентгенэндоваскулярная хирургия под редакцией академика РАН Б.Г. Алекаяна. Том 3. Москва. Издательство Литтера, 2017 г. С.181-182. [X-ray endovascular surgery. Pod redakciey akademika RAN B. G. Alekyana. Tom 3. Moskva. Izdatel'stvo Littera, 2017. pp. 181-182. (in Russ.)].

20. A. Berenstein., P. Lasjaunias., K. G. ter Brugge. *Surgical Neuroangiography* 2.1. 2004;324-325.

21. Mauricio Jory, João Miguel de Almeida Silva, Mario Luiz Marques Conti, José Carlos Esteves Veiga, *Advances in the endovascular treatment of direct carotid-cavernous fistulas Rev. Assoc. Med. Bras. vol.62 no.1 São Paulo Jan./Feb. 2016*

22. Marianne Doran. Carotid-Cavernous Fistulas: Prompt Diagnosis Improves Treatment. *EyeNet Magazine.* March 2008.

23. W.J. Van Rooij, M. Sluzewski and G.N. Beute. Dural Arteriovenous Fistulas with Cortical Venous Drainage: Incidence, Clinical Presentation, and Treatment. *American Journal of Neuroradiology.* 2007;28(4):651-655.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белый Антон Игоревич, врач-специалист по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: rofedoar@mail.ru.

Федорченко Алексей Николаевич, д.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: fedorchenko@mail.ru.

Волколуп Олег Сергеевич, врач-специалист по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: volkolup_o@mail.ru.

Ефимов Виталий Владимирович, врач-специалист по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: vitaliy_efimov.84@mail.ru.

Суслов Евгений Сергеевич, врач-специалист по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: e_suslov@inbox.ru.

Порханов Владимир Алексеевич, д.м.н., профессор, академик РАН, главный врач НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского, заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: vladimirporhanov@mail.ru.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 11.04.2019 г.

AUTHOR CREDENTIALS

Beliy Anton I., x-ray endovascular diagnostics and treatment department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: rofedoar@mail.ru.

Fedorchenko Aleksey N., PhD, head of the x-ray endovascular diagnostics and treatment department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, (Krasnodar, Russia). E-mail: fedorchenko@mail.ru.

Volkolup Oleg S., x-ray endovascular diagnostics and treatment department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: volkolup_o@mail.ru.

Efimov Vitaliy V., x-ray endovascular diagnostics and treatment department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: vitaliy_efimov_84@mail.ru

Suslov Evgeniy S., x-ray endovascular diagnostics and treatment department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: e_suslov@inbox.ru.

Porhanov Vladimir A., PhD, professor, academician of RAS, chief doctor of Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, head of the Department of Oncology with the course of thoracic surgery FPK and PPS, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: vladimirporhanov@mail.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 11.04.2019

DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-30-35

С.Б. Богданов^{1,2*}, Д.Н. Марченко^{1,2}, А.В. Поляков^{1,2}, А.В. Каракулев², В.А. Аладьина²

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СПОСОБОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОЖОГОВЫХ РУБЦОВЫХ ДЕФОРМАЦИЙ С ПОМОЩЬЮ ВАКУУМНОЙ ТЕРАПИИ

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия

✉ *С.Б. Богданов, ГБУЗ НИИ – ККБ №1, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, e-mail: bogdanovsb@mail.ru

ЦЕЛЬ	Улучшить результаты лечения больных с рубцовыми деформациями посредством разработки новых способов хирургического лечения с применением вакуумной терапии.
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	В статье приведены клинические случаи применения вакуум-терапии при реконструктивном хирургическом лечении послеожоговых рубцовых деформаций шеи и лица. Пациентам выполнено иссечение рубцовых массивов, образующих рубцовые деформации, затем проведена полнослойная аутодермопластика с последующим наложением вакуумной повязки.
РЕЗУЛЬТАТЫ	Приживление кожного аутотрансплантата состоялось за 5-7 дней, достигнут хороший клинический результат.
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	Вакуумная терапия создает оптимальные условия для быстрого приживления и адаптации полнослойного кожного аутотрансплантата.
Ключевые слова:	рубцовая деформация, аутодермопластика, вакуумная терапия.
Ссылка для цитирования	Богданов С.Б., Марченко Д.Н., Поляков А.В., Каракулев А.В., Аладьина В.А. Совершенствование способов хирургического лечения послеожоговых рубцовых деформаций с помощью вакуумной терапии. Инновационная медицина Кубани. 2019; 14(2): 30-35. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-30-35
ORCID ID	С.Б. Богданов, https://0000-0001-9573-4776 Д.Н. Марченко, https://0000-0002-2803-4937 А.В. Поляков, https://0000-0003-1065-1352 А.В. Каракулев, https://0000-0002-5477-5755 В.А. Аладьина, https://0000-0002-4580-6839

S.B. Bogdanov^{1,2*}, D.N. Marchenko^{1,2}, A.V. Polyakov^{1,2}, A.V. Karakulev², V.A. Aladyina²

IMPROVEMENT OF SURGICAL TREATMENT FOR POST-AMBUSTIAL CICATRICAL DEFORMATIONS USING VACUUM THERAPY

¹ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, Krasnodar, Russia

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

✉ *S.B. Bogdanov, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, 350086, Krasnodar, 167, 1st May str., e-mail: bogdanovsb@mail.ru; giliv@list.ru

BACKGROUND	Improvement of treatment results in patients with cicatricial deformations by means of new surgical techniques and vacuum dressings is the aim of this study.
MATERIAL AND METHODS	We described clinical results after vacuum therapy application for reconstructive surgical treatment after facial and cervical cicatricial deformation caused by burns. Patients underwent dissection of cicatricial blocks, and then we performed layer-by-layer autodermoplasty with further vacuum dressing placement.
RESULTS	Engraftment of tissue autotransplant took 507 days and we observed reliable clinical result.
CONCLUSIONS	Vacuum therapy favours optimal conditions for rapid engraftment and adaptation layer-by-layer tissue autotransplants.
Keywords:	cicatricial deformation, aurodermoplasty, vacuum therapy.

- For citatio** Bogdanov S.B., Marchenko D.N., Polyakov A.V., Karakulev A.V., Aladyina V.A. Improvement of Surgical Treatment for Post-Ambustial Cicatricial Deformations Using Vacuum Therapy. *Innovative Medicine of Kuban*. 2019; 14(2):30-35. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-30-35
- ORCID ID** S.B. Bogdanov, <https://0000-0001-9573-4776>
 D.N. Marchenko, <https://0000-0002-2803-4937>
 A.V. Polyakov, <https://0000-0003-1065-1352>
 A.V. Karakulev, <https://0000-0002-5477-5755>
 V.A. Aladyina, <https://0000-0002-4580-6839>

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря высокому уровню современной ожоговой хирургии удается сохранить жизнь пациентов с площадью глубоких ожогов более 50% поверхности тела. После спасения жизни и восстановления целостности кожного покрова у таких пострадавших в последующем появляется необходимость реконструктивного хирургического лечения рубцовых деформаций на фоне дефицита донорских ресурсов. В случае глубоких ожогов таких функциональных зон, как шея – частота возникновения рубцовых контрактур достигает 60% [1]. При лечении послеожоговых рубцовых деформаций шеи хирурги стараются выполнить лоскутную пластику, но не во всех ситуациях это удается и приходится применять свободную кожную пластику [2]. В таких случаях выбор делают в пользу полнослойных кожных аутотрансплантатов, так как склонность таких трансплантатов к вторичной ретракции, в сравнении с расщепленными трансплантатами, значительно меньше [1].

Отдельно стоит проблема лечения глубоких ожогов лица, которая является одной из самых сложных в современной комбустиологии и реконструктивно-пластической хирургии, в связи с тем, что лицо наиболее значимо в эстетическом и функциональном плане [3, 4]. Глубокие ожоги на лице характеризуются: тяжестью течения, разнообразием сочетанных поражений, высокой частотой функциональных нарушений [5].

На сегодня решены основные проблемы восстановления целостности утраченного кожного покрова у обожженных, включая лицо [6, 7]. Несмотря на это, возникновение рубцов в функциональных зонах, а именно на лице, требует совершенствования подходов к лечению таких пациентов. Рубцы на лице воспринимаются пациентами не исключительно физическим дефектом, но и как тяжелая психологическая травма [8-11]. При лечении пациентов с рубцами на лице достижение наиболее функционального косметического результата, удовлетворяющего пациента, является главной целью реконструктивного хирургического лечения [12, 13].

В современной клинической практике лечения пациентов с глубокими ожогами широко используются вакуумные повязки. Применение вакуумной терапии при реконструктивном хирургическом лечении больных с рубцовыми деформациями на лице и шее в ли-

тературных источниках описано мало, что и послужило дополнительным стимулом к проведению нашего исследования [14, 15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оптимизация условий приживления полнослойного кожного трансплантата при реконструктивном хирургическом лечении послеожоговых рубцовых деформаций путем применения вакуумной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведен анализ историй болезни двух пациентов с послеожоговой рубцовой контрактурой шеи и послеожоговыми гипертрофическими деформирующими рубцами лица. После иссечения рубцовых массивов и устранения деформаций для пластического закрытия образовавшихся раневых дефектов в обоих случаях были использованы полнослойные кожные трансплантаты, взятые на бедрах по методике двойного закрытия. При такой методике забора донорского трансплантата производится замер раневого дефекта, нуждающегося в пластическом закрытии. В дальнейшем с помощью электродерматома осуществляется забор полнослойного кожного трансплантата толщиной 1,0-1,2 мм, а рядом берется расщепленный кожный аутотрансплантат толщиной 0,2-0,3 мм для закрытия донорского участка от первого трансплантата. Выполняется аутодермопластика раневого дефекта на месте удаленного рубцового массива, поверх укладывается атравматическое сетчатое раневое покрытие Бранолинд Н или Васко-



Рис. 1. Пациент с рубцовой контрактурой шеи 2 ст.
 Fig. 1. Patient with cicatricial cervical contracture stage II



Рис. 2. Иссеченные гипертрофические рубцы шеи

Fig. 2. Dissected hypertrophic cervical cicatricial tissues



Рис. 3. Раневой дефект на месте иссеченного рубцового массива

Fig. 3. Wound defect at the site of dissected cicatricial area



Рис. 4. Аутодермопластика раневого дефекта

Fig. 4. Autodermoplasty of wound defect



Рис. 5. Функционирующая вакуумная повязка на шее

Fig. 5. Functioning vacuum dressing on the neck



Рис. 6. Первая перевязка на 7-е сутки

Fig. 6. First dressing on 7 day



Рис. 7. Приживление кожных трансплантатов на 7-е сутки

Fig. 7. Engraftment of tissue transplants on 7 day

пран, затем накладывается вакуумная повязка, после чего подключается аппарат для вакуумной терапии ран VivanoТес.

Клиническое наблюдение

Пациент А., 33 года, поступил в ожоговое отделение ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» в мае 2018 г. с диагнозом: Послеожоговые гипертрофические деформирующие рубцы лица, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей; рубцовая сгибательная переднебоковая контрактура шеи 2 степени. Больной был взят в операционную (рис. 1). После стандартной обработки антисептиками операционного поля, скальпелем на шее были рассечены и частично иссечены рубцы (рис. 2). После рассечения и иссечения рубцов произведено устранение рубцовой деформации шеи: из положения сгибания шеи фиксировали в положении разгибания, что сопровождалось образованием большого раневого дефекта (около 60 см²) (рис. 3), требовавшего пластического закрытия свободным кожным трансплантатом. Учитывая дефицит донорских ресурсов у пациента, забор дерматомом кожного ауто трансплантата производили на спине на месте эпителизовавшегося поверхностного ожога. Электродерматомом был взят кожный ауто трансплантат толщиной 1,2 мм, что обеспечило профилактику его ретракции в послеоперационном периоде и предотврати-

ло рецидив рубцовой деформации. Электродерматомом был взят кожный ауто трансплантат толщиной 0,2 мм рядом с первым донорским участком, проперфорирован с коэффициентом перфорации 1:2 и им была закрыта донорская рана после забора кожного трансплантата толщиной 1,2 мм. Также укрыли его атравматическим сетчатым раневым покрытием Бранолинд Н. После взятия свободного кожного трансплантата выполнили свободную кожную аутопластику образовавшегося на шее раневого дефекта. При этом кожный трансплантат был уложен на раневой дефект шеи параллельно естественным кожным складкам для профилактики грубого рубцевания в послеоперационном периоде и фиксирован к краям раны швами (рис. 4). Затем кожный трансплантат укрыли атравматическим сетчатым раневым покрытием Бранолинд Н. Была наложена вакуумная повязка на шею. После фиксации вакуумной повязки присоединили аппарат для вакуумной терапии ран VivanoТес, установили на аппарате режим постоянного давления 120 мм рт. ст. (рис. 5). Через 7 дней произвели первую после операции перевязку до сетчатого раневого покрытия (рис. 6). Отмечена полная адаптация кожных трансплантатов, а также отсутствие признаков нагноения (рис. 7). Полное приживление кожных трансплантатов отмечено на 10-й день. Сетчатое раневое покрытие было удале-

но. Пациент выписан с последующими рекомендациями снятия швов в поликлинике по месту жительства амбулаторно. Во время динамического осмотра пациента через 4-5 месяцев отмечено хорошее состояние кожных трансплантатов. Рецидива рубцовой деформации и грубого рубцевания в области выполненной на шее пластики не было.

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 8 лет, в возрасте 7 лет получала лечение по поводу ожоговой травмы по месту жительства в соседнем регионе, проводилось этапное хирургическое лечение, раны эпителизовались 1,5 месяца. Затем сформировались рубцовые деформации. В 2018 году обратилась в кабинет реабилитолога Краевого ожогового центра, была запланирована на плановую госпитализацию для реконструктивного лечения. Поступила в ожоговое отделение ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» в 2018 г. с диагнозом: Послеожоговые гипертрофические деформирующие рубцы лица, шеи, туловища, нижних конечностей (рис. 8). На следующий день больная была взята в операционную (рис. 9). После стандартной обработки операционного поля антисептиками, скальпелем на лице были рассечены и частично иссечены рубцы. После этого произведено устранение рубцовых деформаций с удалением всех гипертрофических руб-

цов, что сопровождалось образованием большого раневого дефекта (100 см²) (рис. 10), требовавшего пластического закрытия свободным кожным трансплантатом. Забор кожного аутоотрансплантата производили на правом бедре. Электродерматомом был взят кожный аутоотрансплантат толщиной до 1,0 мм, что обеспечило профилактику его ретракции в послеоперационном периоде и предотвратило рецидив рубцовой деформации. Электродерматомом был взят кожный аутоотрансплантат толщиной 0,2 мм, перфорирован с коэффициентом перфорации 1:2 и последним была закрыта донорская рана после забора кожного трансплантата толщиной 1,0 мм (рис. 11), также укрыли его атравматическим сетчатым раневым покрытием Васкопран (рис. 12). Произведена окончательная подготовка раны к аутодермопластике с удалением остатков рубцовой ткани и полным гемостазом (рис. 13). После забора свободного кожного трансплантата выполнили свободную кожную аутопластику образовавшегося на лице раневого дефекта, трансплантат фиксирован к краям раны швами (рис. 14). Затем кожный трансплантат укрыли атравматическим сетчатым раневым покрытием Васкопран (рис. 15) с наложением вакуумной повязки на лицо (рис. 16). После фиксации вакуумной повязки присоединили аппарат для вакуумной терапии ран VivanoТес, установили на ап-



Рис. 8. Пациентка с гипертрофическими рубцами лица

Fig. 8. Patient with hypertrophic facial scars



Рис. 9. Гипертрофические рубцы лица
Fig. 9. Hypertrophic facial scars



Рис. 10. Раневой дефект на месте иссеченного рубцового массива на лице

Fig. 10. Wound defect on the site of dissected cicatricial facial area



Рис. 11. Аутодермопластика донорского участка трансплантата 1,0 мм
Fig. 11. Autodermoplasty of donor transplant 1,0 mm



Рис. 12. Раневое покрытие на донорском участке
Fig. 12. Wound covering on the donor site



Рис. 13. Раневой дефект на лице перед аутодермопластикой
Fig. 13. Wound defect on the face before autodermoplasty



Рис. 14. Аутодермопластика раны на лице
Fig. 14. Autodermoplasty on the face



Рис. 15. Раневое покрытие на аутодермотрансплантате перед наклеиванием вак-повязки
Fig. 15. Wound covering on autodermoplasty before vacuum dressing placing



Рис. 16. Вакуумная повязка на лице
Fig. 16. Facial vacuum dressing



Рис. 17. Приживление кожного трансплантата на 7-е сутки
Fig. 17. Engraftment of tissue transplants on 7 day



Рис. 18. Эпителизация донорского участка на 10-е сутки
Fig. 18. Epithelialization of the donor site on 10 day



Рис. 19. Приживление кожного трансплантата на 10-е сутки
Fig. 19. Engraftment of tissue transplants on 10 day

парате режим постоянного давления 110 мм рт. ст. Через 7 дней произвели первую после операции перевязку до сетчатого раневого покрытия. Отмечена полная адаптация кожных трансплантатов и отсутствие признаков нагноения (рис. 17). Полная эпителизация донорского участка, а также приживление кожных трансплантатов на донорском участке – на 10-й день (рис. 18). На 10-й день произведено удаление швов на лице и отмечено полное приживление полнослойного трансплантата (рис. 19). Пациентка выписана домой с последующими рекомендациями по противорубцовому лечению.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Применение вакуумной повязки в обоих клинических случаях позволило ускорить приживление полнослойных кожных трансплантатов, тем самым улучшить косметический результат реконструктивного лечения, а также сократить сроки пребывания пациента в стационаре. Благодаря равномерному давлению на аутодермотрансплантат вакуумной повязки, удается предотвратить образование нежелательных гематом под трансплантатом, которые ухудшают его приживление, при этом эффект вакуума стимулирует локальную микроциркуляцию в области операции, что способствует ускорению адаптации полнослойного ауто-

дермотрансплантата. Приживление и адаптация полнослойного аутодермотрансплантата происходит медленнее, чем расщепленного.

ВЫВОДЫ

В представленных клинических случаях была продемонстрирована эффективность использования вакуумной терапии при аутодермопластике раневых дефектов после иссечения рубцовых массивов. По нашему мнению, применение вакуумной повязки позволило ускорить адаптацию и приживление кожных трансплантатов, оптимизировать сроки пребывания пациента в стационаре, улучшить функциональные и косметические результаты реконструктивного оперативного лечения грубых рубцовых деформаций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Азолов В.В., Дмитриев Г.И. Хирургическое лечение последствий ожогов. Н. Новгород: ОАО «Дзержинская типография», 1995. 50 с. [Azolov V.V., Dmitriev G.I. Surgical treatment for burn sequels. N. Novgorod: PTC «Dzerzhinskaya tipographia», 1995. 50 p. (In Russ.)].
2. Юденич В.В., Гришкевич В.М. Руководство по реабилитации обожженных. М.: Медицина, 1986. 177 с. [Yudenich V.V., Grishkevich V.M. Guidelines on

rehabilitation of the burned patients. M.: Medicine, 1986. 177 p. (In Russ.).

3. Баиндурашвили А.Г. Раннее хирургическое лечение глубоких ожогов лица и шеи у детей. Пособие для врачей. СПб. 2000. 23 с. [Baindurashvily A.G. Early surgical treatment for deep burns of face and neck in children. Manual for physicians. Spb. 2000. 23 p. (In Russ.).]

4. Corry N., Klick B., Fauerbach J.A. Posttraumatic stress disorder and pain Impact functioning and disability after major burn injury. J. Burn Care Res. 2010;31(1):13-25.

5. Чмырев И.В., Скворцов Ю.Р., Кичемасов С.Х. Проблемные ситуации при лечении глубоких ожогов лица. IV съезд комбустиологов России: Сб. научных трудов. 2013. Москва. С. 150-151. [Chmirev I.V., Skvortsov Y.R., Kichemasov S.H. Complicated situations in cases with deep facial burns. IV Conference of combustiologists of Russia: Collection of scientific papers. 2013. M., pp. 150-151 (In Russ.).]

6. Баиндурашвили А.Г. Раннее хирургическое лечение глубоких ожогов у детей: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 1993. 25 с. [Baindurashvily A.G. Early surgical treatment of deep burns in children: doctorate thesis. Dr. med. sci. abstracts diss. Sankt-Peterburg, 1993. 25 p. (In Russ.).]

7. Будкевич Л.И. Современные методы хирургического лечения детей с тяжелой термической травмой: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 1998. 33 с. [Budkevich L.I. Modern techniques of surgery in children with severe thermal traumas: Dr. med. sci. abstracts diss. Moscow, 1998. 33 p. (In Russ.).]

8. Короткова Н.Л. Реконструктивно-восстановительное лечение больных с последствиями ожогов лица: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Н. Новгород, 2015. 352 с. [Korotkova N.L. Reconstructive repairs in patients with facial burns: doctorate thesis. Dr. med. sci. abstracts diss. N. Novgorod, 2015. 352 p. (In Russ.).]

9. Сарыгин П.В. Хирургическое лечение последствий ожогов шеи и лица: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2005. 48 с. [Sarigin P.V. Surgery after face and neck burns: doctorate thesis. Dr. med. sci. abstracts diss. Moscow, 2005. 48 p. (In Russ.).]

10. Ткачев А.М. Хирургическое лечение послеожоговых рубцовых деформаций и дефектов носа: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2012. 28 с. [Tkachev A.M. Surgery for post-ambustial cicatricial deformity and defects of nose: Dr. med. sci. abstracts diss. Moscow, 2008. 28 p. (In Russ.).]

11. Dyster-Aas J. Psychiatric history and adaptation in burn injured patients. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine 199, Acta Universitatis Upsaliensis. Uppsala, Sweden. 2006. p. 60-62.

12. Serghiou M.A. A survey of current rehabilitation trends for burn injuries to the head and neck. J Burn Care Rehabil 2004;25(6):514-518.

13. Kantak N.A. A review of negative-pressure wound therapy in the management of burn wounds. Burns. 2016;42(8):1623-1633. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2016.06.011>.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Богданов Сергей Борисович, д.м.н., заведующий ожоговым центром, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского, профессор кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: bogdanovsb@mail.ru.

Марченко Денис Николаевич, врач-хирург ожогового отделения, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: de.marco007@mail.ru.

Поляков Андрей Владимирович, к.м.н., врач-хирург ожогового отделения, НИИ – ККБ №1 им. С.В. Очаповского, доцент кафедры общей хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: 350000@mail.ru.

Каракулев Антон Владимирович, клинический ординатор, кафедра хирургии №1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: karakulev797@gmail.com.

Аладина Валерия Андреевна, клинический ординатор, кафедра хирургии №1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: lerka309@mail.ru.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 01.03.2019 г.

AUTHOR CREDENTIALS

Bogdanov Sergey B., PhD, head of the Burns Center, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, professor of the Department of Orthopedics, Traumatology and Military Field surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: bogdanovsb@mail.ru.

Marchenko Denis N., surgeon of Burn unit, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: de.marco007@mail.ru.

Polyakov Andrey V., CMS, surgeon of Burn unit, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, assistant professor of General Surgery Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: 350000@mail.ru.

Karakulev Anton V., medical resident of Surgery Department #1 ATF, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: karakulev797@gmail.com.

Aladina Valeriya A., medical resident of Surgery Department #1 ATF, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: lerka309@mail.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 01.03.2019

DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-36-44

**С.Н. Пятаков^{1,2*}, В.А. Порханов¹, В.М. Бенсман², А.Г. Барышев¹,
С.Н. Пятакова¹, Д.В. Бутенко²**

ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА ДОЗИРОВАННОЙ ТКАНЕВОЙ ДИСТРАКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕФЕКТОВ МЯГКИХ ТКАНЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ В ОБЛАСТИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

¹ ГБУЗ «Городская больница №4» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Сочи, Россия

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия

³ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

✉ *С.Н. Пятаков, Городская больница №4, 354057, г. Сочи, ул. Туапсинская, 1, e-mail: spyatakov@inbox.ru

- ОБОСНОВАНИЕ** Большинство методов лечения обширных дефектов кожи и мягких тканей направлено на ускоренное заживление ран и профилактику инфекционных осложнений. Для повышения эффективности лечения таких дефектов применяется метод дозированной тканевой дистракции (МДТД), заключающийся в приложении постоянно действующей нагрузки к участку здоровой мягкой ткани в непосредственной близости к раневому дефекту.
- ЦЕЛЬ** Оценка медико-социальной эффективности внедрения в клиническую практику комплекса разработанных способов и устройств для реализации МДТД в лечении дефектов кожи и мягких тканей конечностей.
- МЕТОДЫ** Проведено лечение 407 больных с раневыми дефектами конечностей, которые были распределены в две группы: основная группа – 198 пациентов, в лечении которых применяли МДТД с использованием оригинальных способов и устройств; группа сравнения – 209 больных, при лечении которых применялись стандартные методы лечения.
- Выполнено сравнение отдаленных результатов лечения пациентов по частоте повторных операций, осложнений, показателям качества жизни, частоте нарушений трудоспособности и получения инвалидности.
- РЕЗУЛЬТАТЫ** Применение МДТД характеризуется лучшими показателями по сравнению с использованием стандартных подходов. Наблюдается снижение частоты выполнения реконструктивно-пластических операций после стационарного лечения (в 9-10 раз), отдаленных осложнений – в 2,6 раза, сниженное значение Ванкуверской шкалы (на 28,8%), более высокие уровни показателей качества жизни. Использование предложенного подхода характеризуется сокращением длительности лечения (на 26,0%), уменьшением частоты и периода ограничения работоспособности (в 1,4 раза), а также случаев инвалидности (в 2,2 раза).
- ЗАКЛЮЧЕНИЕ** Применение МДТД характеризуется высокой медико-социальной эффективностью, позволяет снижать расходы на лечение обширных дефектов кожи и мягких тканей за счет уменьшения длительности госпитализации и частоты выполнения повторных восстановительно-реконструктивных операций, ускоренного восстановления работоспособности пациентов, повышения качества их жизни и снижения частоты случаев инвалидности.
- Ключевые слова:** дефект кожи, дозированное тканевое растяжение, нижняя конечность, закрытие ран.
- Ссылка для цитирования** Пятаков С.Н., Порханов В.А., Бенсман В.М., Барышев А.Г., Пятакова С.Н., Бутенко Д.В. Изучение клинической эффективности метода дозированной тканевой дистракции при лечении дефектов мягких тканей различной этиологии в области нижних конечностей. Инновационная медицина Кубани. 2019; 14(2): 36-44. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-36-44

ORCID ID С.Н. Пятаков, <https://0000-0002-3096-0008>
 В.А. Порханов, <https://0000-0003-0572-1395>
 В.М. Бенсман, <https://0000-0001-7203-0047>
 А.Г. Барышев, <https://0000-0002-6737-3877>
 С.Н. Пятакова, <https://0000-0002-6657-2154>
 Д.В. Бутенко, <https://0000-0002-8717-5844>

S.N. Pyatakov^{1,2*}, V.A. Porhanov^{1,2}, V.M. Bensman², A.G. Baryshev^{1,2}, S.N. Pyatakova², D.V. Butenko²

STUDY OF THE DOSING TISSUE DISTRACTION CLINICAL EFFICACY IN THE SOFT TISSUE DEFECTS TREATMENT OF VARIOUS ETIOLOGIES IN THE LOWER EXTREMITIES

¹ City Hospital #4, Sochi, Russia

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

³ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, Krasnodar, Russia

✉ *S.N. Pyatakov, City Hospital #4, 354057, Sochi, 1, Tuapsinskaya st, e-mail: spyatakov@inbox.ru

JUSTIFICATION The most methods of extensive skin and soft tissue defects are aimed at accelerating wound healing and preventing infectious complications. To improve the effectiveness of such defects treatment, a method of dosed tissue distraction (MDTD) is used, consisting in the application of a continuously acting load to the area of healthy soft tissue in close proximity to the wound defect.

PURPOSE It performed the evaluation of the medico-social effectiveness of the introduction into clinical practice of developed methods and devices for implementing MDTD in the treatment of skin and soft tissue defects of the extremities.

METHODS 407 patients were treated with wound defects of the extremities, which were divided into two groups: the main group – 198 patients in whose treatment MDTD was applied using original methods and devices; comparison group – 209 patients, in whose treatment standard treatment methods were applied. Comparison of the long-term results of treatment according to the frequency of repeated operations, complications, indicators of quality of life, frequency of disability.

RESULTS The use of MDTD is characterized by better performance compared with the use of standard approaches. There is a decrease in the frequency of performing reconstructive plastic surgery after inpatient treatment (9-10 times), remote complications by 2.6 times, a reduced value of the Vancouver scale (by 28.8%), quality of life indicators higher levels. The use of the proposed approach is characterized by a shorter duration of treatment (by 26.0%), duration of disability (1.4 times), cases of disability (2.2 times).

CONCLUSION The use of MDTD is characterized by high medical and social efficiency, allows to reduce the cost of treating extensive skin and soft tissue defects by reducing the length of hospitalization, the frequency of repeated rehabilitation and reconstructive operations, accelerated recovery of patients, improving the quality of life and reducing the incidence of disability.

Keywords: skin defect, dosed tissue distraction, lower limb, wound closure.

For citatio Pyatakov S.N., Porhanov V.A., Bensman V.M., Baryshev A.G., Pyatakova S.N., Butenko D.V. Study of the Dosing Tissue Distraction Clinical Efficacy in the Soft Tissue Defects Treatment of Various Etiologies in the Lower Extremities. Innovative Medicine of Kuban. 2019; 14(2): 36-44. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-36-44

ORCID ID S.N. Pyatakov, <https://0000-0002-3096-0008>
 V.A. Porhanov, <https://0000-0003-0572-1395>
 V.M. Bensman, <https://0000-0001-7203-0047>
 A.G. Baryshev, <https://0000-0002-6737-3877>
 S.N. Pyatakova, <https://0000-0002-6657-2154>
 D.V. Butenko, <https://0000-0002-8717-5844>

ВВЕДЕНИЕ

В исходном периоде лечения гнойных заболеваний и травматических повреждений кожи и мягких тканей нередко образуются обширные кожные дефекты, спонтанное заживление которых является длительным и сопряжено с развитием целого ряда осложнений, что способствует продолжительной нетрудоспособности больных [1-3]. Специалисты признают, что традиционным методам закрытия дефектов кожи и мягких тканей присущ ряд недостатков, ограничивающих эффективность их применения в клинической практике [2, 4, 5]. При больших размерах раны пластика местными тканями за счет их перемещения не всегда возможна, при свободной аутодермопластике больные могут испытывать значительные неудобства в послеоперационном периоде [6, 7].

Большинство доступных методов лечения обширных дефектов кожи и мягких тканей до недавнего времени рассматривались в качестве паллиативных и главным образом были направлены на ускорение заживления и профилактику инфекционных осложнений. Поиск альтернативных подходов к лечению таких дефектов, направленный на разработку методов, для которых был бы характерен оптимальный баланс между эффективностью, безопасностью и стоимостью лечения, способствовал тому, что для увеличения площади перемещаемых тканей был предложен метод дозированной тканевой дистракции (МДТД) [7-9], принцип применения которого заключается в приложении к участку здоровой мягкой ткани (коже, подкожной клетчатке и мышцам), находящейся в непосредственной близости к раневому дефекту, постоянно действующей нагрузки [10-12].

Нами разработан новый подход в лечении обширных дефектов кожи и мягких тканей в области нижних конечностей, основанный на применении оригинальных методик дозированной тканевой дистракции [13, 14]. Однако систематизированные данные исследований по клинической эффективности, а также оценке медико-социальных преимуществ применения данного метода по сравнению со стандартной тактикой лечения данного контингента больных в доступной литературе отсутствуют.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка медико-социальной эффективности внедрения в клиническую практику комплекса разработанных способов и устройств для реализации метода дозированной тканевой дистракции в лечении дефектов кожи и мягких тканей конечностей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в НИИ – Краевой клинической больнице №1 им. проф. С.В. Очаповского

и ГБУЗ «Городская больница №4» г. Сочи с 2008-2017 гг.

Общее количество больных с раневыми дефектами конечностей составило 407 человек. Пациенты, включенные в настоящее исследование, были распределены на две группы в зависимости от выбранной тактики хирургического лечения раневого дефекта:

- в основную группу (1) были включены 198 пациентов, в лечении которых использовали оригинальные методики дозированной тканевой дистракции: патент №113464 от 20.02.2012 г. и патент №117285 от 27.06.2012 г.
- в группу сравнения (2) вошли 209 больных, при лечении которых применялись стандартные методы лечения.

На этапе подготовки к хирургическому лечению проводилось полное стандартное клиническое обследование больных с применением лабораторных и инструментальных методов исследования. Осуществлялся сбор жалоб и анамнеза, полное физикальное, комплексное инструментальное и лабораторное обследование.

Возраст больных с локализацией поражения на конечностях составил в основной группе $50,9 \pm 1,3$ года, в группе сравнения – $48,8 \pm 2,6$ лет. Среди обеих обследуемых групп преобладали мужчины, доли которых были равны 63,6% в группе сравнения и 60,8% в основной группе. Доли женщин были меньше и составили 36,4 и 39,2% соответственно.

Площадь дефекта кожи была сопоставима в обеих группах больных и составляла $2,05 \pm 0,48\%$ от площади поверхности тела в группе сравнения и $2,11 \pm 0,55\%$ в основной группе.

Чаще всего у больных с поражением конечностей в качестве основной причины обширных дефектов кожи и мягких тканей выступала некротизирующая инфекция мягких тканей – в 55,6 и 55,0% случаях в группе сравнения и основной группе. Проявления синдрома длительного сдавления были отмечены у 10,1 и 10,6% больных соответственно, также отмечались обширные гнойные или гранулирующие раны – соответственно у 10,6% пациентов группы сравнения и у 8,1% больных в основной группе. Инфекционные осложнения после эндопротезирования суставов выступали в качестве причины обширных дефектов кожи и мягких тканей у 10,6% больных основной группы и в 8,5% случаях в группе сравнения. Политравмы, огнестрельные и минно-взрывные ранения отмечались у 7,6 и 7,2% пострадавших группы сравнения и основной группы.

В целом группы больных, включенных в исследование, были сопоставимы по своим половозрастным и клиническим характеристикам.

Лечение пациентов группы сравнения проводили с использованием традиционных методик хирургиче-

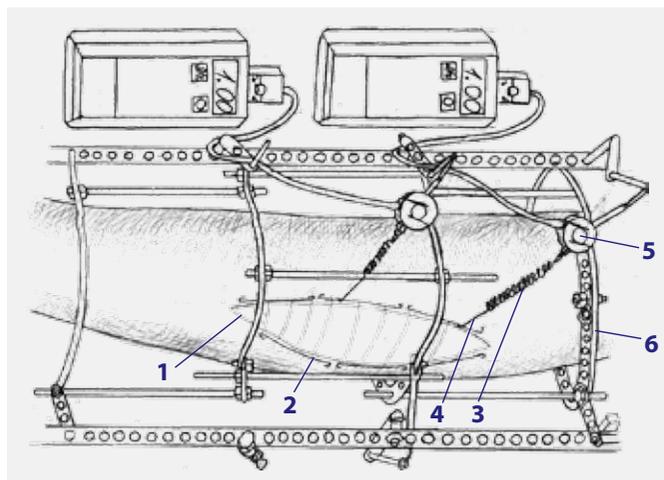


Рис. 1. Принципиальная схема применения «Системы для лечения обширных раневых дефектов»

Fig. 1. Fundamental scheme for application 'System for extensive wound defect treatment'

ской обработки раны. Раны закрывали с помощью наложения вторичных швов (ранних или поздних) или с применением аутопластики свободно-расщепленным лоскутом.

В лечении больных основной группы применяли оригинальные устройства для осуществления дозированной тканевой дистракции и дерматензионный датчик, разработанные в нашей клинике [13, 14] (рис. 1).

Разработанный МДТД выполняют следующим образом: предварительно по краям раны (1) проводят отрезки спиц Киршнера (2), отступив 1-1,5 см от края раны в виде «змейки» через всю толщу мягкотканного лоскута. При этом концы спиц Киршнера выводят на кожу и загибают для предотвращения травматизации кожного покрова. К пружинам (3), обеспечивающим дозированную контролируемую дистракцию, с двух сторон прикреплены толстые лавсановые нити (4), одну из которых проводят путем прошивания с помощью иглы с внутренней поверхности лоскута с захватом спицы Киршнера, что создает возможность осуществления МДТД без травматизации и ишемизации мягких тканей. Вторую нить фиксируют к специальному дистракционному датчику (5), один из ее концов монтируют к аппарату внешней фиксации (6) для остеосинтеза (его форма и вид зависят от локализации и формы раневого дефекта).

На основе аппарата внешней фиксации для остеосинтеза над поверхностью раны на высоте не менее 10 см укрепляют два и более параллельно расположенных стержней с отверстиями к кольцам или полукольцам, к которым крепят стержни-спиценатяжители на переходных подвижных болтах. Вторую половину датчика, снабженную нитью, фиксируют на стержне-

спицедержателе. Количество и длина пружин, спиц, нитей и стержней-спиценатяжителей и датчиков зависит от размеров, формы и расположения раневого дефекта.

В ходе реализации разработанного метода лечения контроль за силой натяжения осуществлялся с помощью использования специальных датчиков с системой контроля силы натяжения мягкотканых лоскутов. Дозированную тканевую дистракцию осуществляли поэтапно по 1-2 раза в сутки. После снятия аппарата проводили вторичную хирургическую обработку раны.

В ходе лечения выполняли оценку состояния тканей в зоне раневого дефекта, контроль динамики течения раневого процесса и эффективности применяемого лечения. Изучение отдаленных результатов проведенного хирургического лечения включало сравнение частоты осложнений, количества реконструктивно-пластических операций, выполнявшихся в отдаленном периоде пациентам разных групп. Также проводили исследование состояния рубца с использованием Ванкуверской шкалы, которая основывается на комплексной оценке васкуляризации рубца, его пигментации, эластичности области, подвергшейся рубцеванию, и толщины/высоты рубца.

В ходе наблюдения за больными через 6 и 12 мес. от начала лечения изучали качество их жизни с помощью опросника SF-36. Анализ медико-социальной эффективности использованных подходов к лечению данного контингента больных включал оценку суммарной длительности нетрудоспособности обследованных больных в ходе наблюдения. Также оценивали нарушения трудоспособности в течение 5 лет после проведенного хирургического лечения, частоту инвалидности, обусловленной результатами проведенного хирургического лечения.

Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), стандартного отклонения. Определение достоверности различий между качественными показателями сравниваемых групп проводили с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат) для сравнения частот бинарного признака в двух несвязанных группах парных сравнений. Для оценки различий значений количественных показателей в разных группах – непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка количества реконструктивно-пластических операций, выполненных больным с дефектами кожи и мягких тканей конечностей после окончания стационарного лечения, показала, что в основной группе количество пациентов, которым было выполнено по 1-2 операции, составило лишь 4,8% (10 пациентов) и

Таблица 1.
Количество реконструктивно-пластических операций, выполненных больным с дефектами кожи и мягких тканей конечностей после окончания стационарного лечения

Table 1.
A number of reconstructive operations performed in patients with defects of skin and soft tissues of extremities after inpatient treatment completion

Количество операций	Группа сравнения (Ст) (n=198)		Основная группа (МДТД) (n=209)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
1-2	24	12,1	10	4,8*	0,013
3-5	68	34,3	3	1,4*	<0,001
> 5	28	14,1	-	-	<0,001
Не выполнялись	78	39,5	196	93,8*	<0,001

Примечание: * – различия достоверны (при $p < 0,05$) относительно соответствующих показателей группы сравнения по критерию χ^2

Note: * – significant difference ($p < 0,05$) regarding corresponding figures of experimental group upon χ^2 criterion

было значимо ($p = 0,013$) ниже, чем в группе сравнения: 12,1% – 24 больных (табл. 1).

68 пациентам (34,3%) группы сравнения выполнялось по 3-5 вмешательств, в основной группе были лишь трое (1,4 %) таких больных ($p < 0,001$). 28 пациентам группы сравнения было произведено более 5 операций (14,1%), в основной группе таких больных не было ($p < 0,001$).

Не выполнялись реконструктивно-пластические операции в отдаленном периоде 78 пациентам группы сравнения (39,5%), тогда как в основной группе доля таких больных была в 2,4 раза выше – 196 (93,8%) пациентов ($p < 0,001$).

Анализ сведений об осложнениях в отдаленном периоде после проведенного хирургического лечения больных с дефектами кожи и мягких тканей верхней и нижней конечностей показал, что в группе сравнения рубцовая деформация была отмечена в 34 случаях (17,2%), тогда как в основной группе значение этого показателя было статистически значимо ниже 6,2% – 13 случаев ($p < 0,001$). Значимо чаще в группе сравнения отмечалось и такое осложнение, как изъязвление – 28 случаев (14,1%), а в группе больных, в лечении которых был применен МДТД, отмечено 14 таких случаев – 6,7% ($p = 0,022$).

Нарушения функции суставов были отмечены у 14 пациентов (6,7%) группы сравнения, тогда как в основной группе – статистически значимо реже – в 4-х случаях (1,9%, $p = 0,012$). В группе сравнения

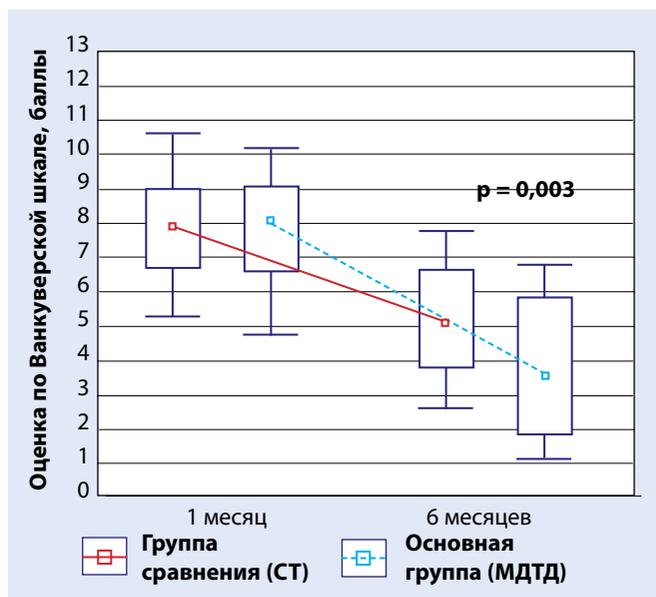


Рис. 2. Динамика показателя Ванкуверской шкалы оценки состояния рубцов кожи у пациентов с дефектами кожи и мягких тканей конечностей

Fig. 2. Factors dynamics of Vancouver score for cicatricial tissue in patients with defects of skin and soft tissues of extremities

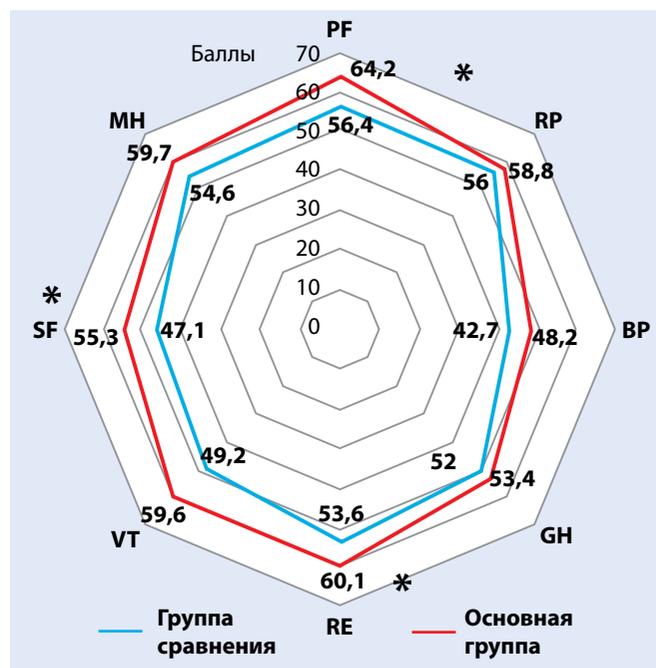


Рис. 3. Показатели опросника SF-36 через 6 мес. после начала лечения

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Fig. 3. Questionnaire SF-36 dimensions 6 months after treatment onset

Note: * – statistically significant differences ($p < 0,05$)

был отмечен один случай (0,5%) развития контрактуры. Общая частота отдаленных осложнений в группе сравнения составила 38,9% и была статистически значимо ($p < 0,001$) выше, чем в основной группе – 14,8%.

Оценка состояния рубцов по Ванкуверской шкале показала, что на сроке 1 мес. после начала лече-

ния значения показателя в обеих группах не различались, однако через 6 мес. у пациентов основной группы значение данного параметра снизилось до 3,7 (1,8; 5,8) балла, что было статистически значимо ниже как уровня в предыдущий срок ($p = 0,016$, кр. Вилкоксона), так и показателя в группе сравнения 5,2 (3,9; 6,7) ($p = 0,003$, кр. Манна-Уитни) (рис. 2).

Оценка уровня качества жизни пациентов с дефектами кожи и мягких тканей конечностей показала, что через 6 мес. после начала лечения в основной группе уровни ряда шкал опросника SF-36 были статистически значимо выше соответствующих значений у пациентов группы сравнения, в частности, такие характеристики качества жизни, как физическое функционирование (PF), социальное функционирование (SF), ролевое эмоциональное функционирование (RE) и жизнеспособность (VT) (рис. 3).

Спустя 12 мес. при изучении уровня качества жизни также наблюдались межгрупповые различия большинства характеристик у пациентов с дефектами кожи и мягких тканей конечностей. При этом показатели шкал опросника SF-36 (PF, RP, GH, VT, SF) у пациентов основной группы были статистически значимо выше соответствующих значений у больных группы сравнения (рис. 4).

Сравнение длительности нетрудоспособности пациентов с дефектами кожи и мягких тканей конечностей после проведенного хирургического лечения показало, что в группе сравнения среднее значение этого показателя составило 5,3 (3,8; 6,2) мес., в то время как в основной группе длительность нетру-

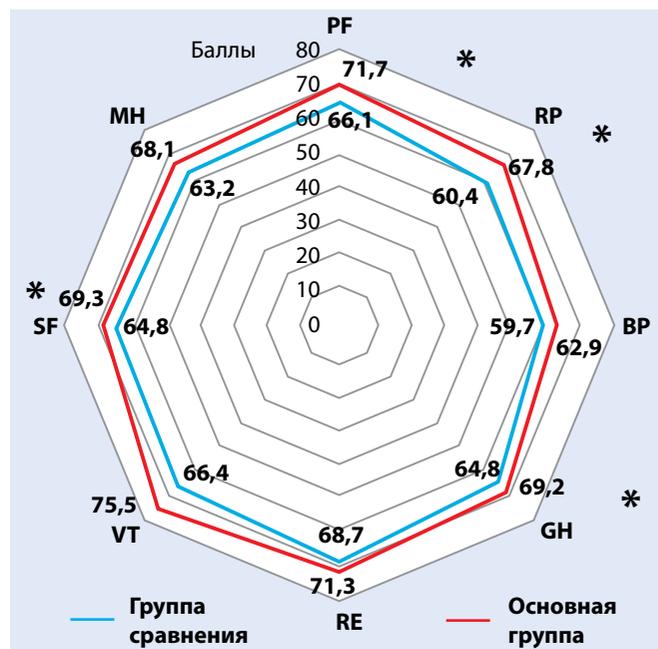


Рис. 4. Показатели опросника SF-36 через 12 мес. после начала лечения

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Fig. 4. Questionnaire SF-36 dimensions 12 months after treatment onset

Note: * – statistically significant differences ($p < 0,05$)

доспособности была в 1,4 раза меньше ($p = 0,022$) (рис. 5).

Оценка трудоспособности больных в течение 5 лет после хирургического лечения дефектов кожи и

Таблица 2.

Оценка трудоспособности пациентов с дефектами кожи и мягких тканей конечностей в течение 5 лет

Table 2. Evaluation of working ability in patients with defects of skin and soft tissues of extremities for 5 years

Критерии оценки	Группа сравнения (СТ) (n = 198)		Основная группа (МДТД) (n = 209)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Инвалидность	84	42,4	55	26,3*	<0,001*
Трудоспособность нарушена	64	32,3	31	14,8*	<0,001*

Примечание: * – различия достоверны (при $p < 0,05$) относительно соответствующих показателей группы сравнения по критерию χ^2

Note: * – significant differences ($p < 0,05$) regarding corresponding figures of experimental group upon χ^2 criterion

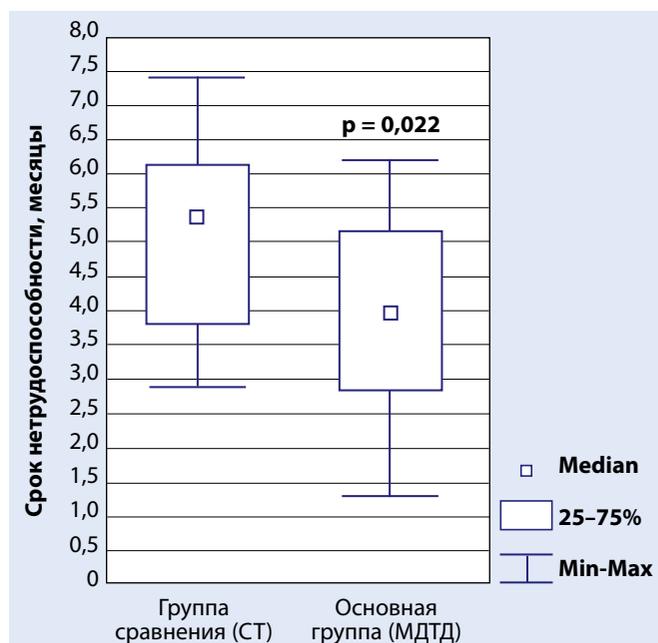


Рис. 5. Длительность нетрудоспособности пациентов с дефектами кожи и мягких тканей конечностей, мес.

Fig. 5. Disability duration in patients with defects of skin and soft tissues of extremities, months

мягких тканей конечностей показала, что 26,3% пациентов, в лечении которых был применен МДТД, имели ограничения трудоспособности, в то время как в группе сравнения уровень этого показателя статистически значимо ($p < 0,001$) выше – 42,4% (табл. 2).

Доля больных, получивших инвалидность вследствие заболевания, по поводу которого проводилось хирургическое лечение, составила 14,8% в основной группе, что было в 2,2 раза ниже ($p < 0,001$), чем в группе сравнения – 32,3%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение отдаленных результатов применения метода в лечении пациентов с обширными раневыми дефектами кожи и мягких тканей свидетельствует о том, что применение МДТД характеризуется лучшими показателями по сравнению с использованием стандартных подходов. При этом наблюдается более низкая частота выполнения реконструктивно-пластических операций после окончания стационарного лечения (в 9-10 раз), отдаленных осложнений – в 2,6 раза, в том числе относительного количества случаев рубцовой деформации – в 2,8 раза, изъязвлений – в 2,1 раза, нарушений функции суставов – в 3,7 раза; более низкое значение Ванкуверской шкалы (на 28,8%), а также более высокие уровни показателей качества жизни по большинству шкал опросника SF-36. Использование предложенного подхода характеризуется сокращением длительности стационарного лечения (на 26,0%), меньшим ограничением работоспособности (в 1,4 раза) пациентов, снижением частоты получения инвалидности (в 2,2 раза).

Полученные нами данные согласуются с сообщениями других авторов. Так, в работе Song W. et al. (2018) была оценена эффективность применения разработанного авторами устройства для distraction кожи при лечении дефектов кожи и мягких тканей. В 2014-2016 гг. метод был применен при лечении 10 пациентов с дефектами кожи и мягких тканей (6 мужчин и 4 женщины, средний возраст – 53 года), из которых было 6 случаев травматической этиологии. Локализации дефектов была следующей: на бедре – в 4-х случаях, на голени – в 3-х случаях, в области плеча – в 2-х случаях, в одном случае – на спине. Площадь дефекта составляла от 4 до 12 см². После проведенного лечения никаких осложнений не отмечалось. Кожные дефекты были закрыты после начала тензии в течение 7-18 дней. Все 10 пациентов находились под наблюдением в течение 5-8 месяцев, не наблюдалось развития некроза вокруг раны, отдаленных осложнений отмечено не было [15].

В рамках работы Chen J. et al. (2018) было обследовано 15 пациентов (11 мужчин и 4 женщины, средний возраст – 37,5 лет) с дефектами кожи и мягких тканей после фиксации переломов большеберцовой

кости. Причинами травм были: у 7 пациентов – ДТП, ушиб – в 3 случаях, падение с высоты – у 5 пострадавших. Повреждений нервов и сосудов не было отмечено ни у одного из пациентов. Площадь дефектов кожи варьировала от 14 до 20 см². В рамках данной работы авторами было использовано устройство со спицами Киршнера, при этом напряжение натяжителей кожи регулировалось в течение выполнения МДТД. Все дефекты кожи и мягких тканей были закрыты после начала выполнения МДТД в течение 6-13 дней. Пациенты находились под наблюдением 4-12 месяцев (в среднем – 6,5 месяцев). В отдаленном периоде цвет кожи, ее эластичность, рост волос – все эти признаки были сходными с состоянием здоровой кожи, осложнений не наблюдалось [16].

Следует отметить, что представленные в литературе результаты использования МДТД были получены на небольших выборках пациентов и не охватывают широкого спектра показателей состояния пациентов, в частности, для оценки их состояния в отдаленном периоде.

Результаты наших исследований позволяют утверждать, что расширение показаний к использованию разработанного нами подхода будет способствовать существенному медико-социальному эффекту, позволяя снижать расходы на лечение обширных дефектов кожи и мягких тканей за счет уменьшения длительности госпитализации, количества случаев повторных госпитализаций для выполнения восстановительно-реконструктивных операций, ускоренного восстановления работоспособности пациентов и возвращения к повседневной трудовой деятельности, повышения качества их жизни и снижения частоты случаев инвалидности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Байтингер В.Ф., Селянинов К.В., Курочкина О.С. и др. Эволюция технологии закрытия обширных и глубоких мягкотканых дефектов тела человека. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2018;21,1(64):5-14. [Bajtinger V.F., Selyaninov K.V., Kurochkina O.S. i dr. Evolution of technologies for closure of vast and deep soft-tissue defects of human body. Voprosy rekonstruktivnoj i plasticheskoj hirurgii. 2018; 21, 1 (64):5-14. (In Russ.)]. doi: 10.17223/1814147/64/01
2. Хагуров Р.А., Александров А.В., Рыбченко В.В. и др. Применение метода баллонной дерматензии в детской реконструктивно-пластической хирургии. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2016;5:34-38. [Hagurov R.A., Aleksandrov A.V., Rybchenok V.V. i dr. Application of the balloon skin expansion method in pediatric reconstructive surgery. Vestnik Rossijskogo Gosudarstvennogo Medicinskogo Universiteta. 2016;5: 34-38. (In Russ.)].

3. Aziz J., Ahmad M.F., Rahman M.T. et al. AFM analysis of collagen fibrils in expanded scalp tissue after anisotropic tissue expansion. *Int. J. Biol. Macromol.* 2018; 107 (Pt. A):1030-1038. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.09.066. Epub 2017 Sep 20.

4. Богданов А.Н., Паршин М.С., Овденко А.Г. Лечение больных с обширными раневыми дефектами конечностей методом аппаратной нитевой дозированной дермотензии. *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.* 2017;12(2):634-637. [Bogdanov A.N., Parshin M.S., Ovdenko A.G. Treatment of patients with extensive wound defects of the extremities using the method of apparatus-threaded dosed dermotension. *Health is the basis of human potential: problems and their solutions. Zdorov'e — osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ih resheniya.* 2017; 12(2):634-637 (In Russ.)].

5. Dong W., Yang Q. Reconstruction of Facial Defects with Three-Stage Frontal Expanded Bipedicled Flaps. *J. Craniofac. Surg.* 2018; Oct 24. doi: 10.1097/SCS.0000000000004852. [Epub ahead of print].

6. Ивашков В.Ю., Горбачева О.Ю., Азимова Р.Б., Соболевский В.А. Варианты замещения обширных дефектов передней брюшной стенки при злокачественных новообразованиях кожи и мягких тканей. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.* 2016; 4:40-48. [Ivashkov V.YU., Gorbacheva O.YU., Azimova R.B., Sobolevskij V.A. Options for the replacement of extensive defects of the anterior abdominal wall in malignant tumors of the skin and soft tissues. *Sarkomy Kosteij, Myagkih Tkanej i Opuholi Kozhi.* 2016;4:40-48. (In Russ.)].

7. Verhaegen P.D., Van der Wal M.B., Bloemen M.C. et al. Sustainable effect of skin stretching for burn scar excision: long-term results of a multicenter randomized controlled trial. *Burns.* 2011;37(7):1222-1228. doi: 10.1016/j.burns.2011.04.018.

8. Бесчастнов В.В., Орлинская Н.Ю., Кудькин М.Н. Экспериментально-клиническое обоснование применения дозированной дермотензии в первую фазу раневого процесса. *Новости хирургии.* 2012;2: 55-59. [Beschastnov V.V., Orlinskaya N.Yu., Kudykin M.N. Experimental and clinical rationale for the use of dosed dermotension in the first phase of the wound process. *Novosti Hirurgii.* 2012;2:55-59 (In Russ.)].

9. Lee J.W., Park S.H., Lee S.J. et al. New economical and simple device for intraoperative expansion on small and medium sized soft tissue defects. *Arch. Craniofac. Surg.* 2018;1(3):235-239. doi: 10.7181/acfs.2018.01998.

10. Пасичный Д.А. Дермотензия в лечении повреждений покровных тканей стопы и голени. *Международ. мед. журн.* 2009;3:85–89. [Pasichnyj D.A.

Dermotension in treatment of integument lesions of the foot and leg. Mezhdunar. Med. Zhurn. 2009;3:85–89 (In Russ.)].

11. Liu M., Liu W., Yang X. et al. Pectoralis Major Myocutaneous Flap for Head and Neck Defects in the Era of Free Flaps: Harvesting Technique and Indications. *Sci. Rep.* 2017;7:46256. doi: 10.1038/srep46256.

12. Pamplona D.C., Velloso R.Q, Radwanski H.N. On skin expansion. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2014;29:655-662. doi: 10.1016/j.jmbbm.2013.03.023.

13. Пятаков С.Н., Кривец Д.В., Агаджанян Д.З. Система для лечения обширных раневых дефектов. Патент на полезную модель № 117285 от 27.06.2012 г. [Pyatakov S.N., Krivec D.V., Agadzhanian D.Z. System for the treatment of extensive wound defects. Patent na poleznuyu model' № 117285. 27.06.2012 (In Russ.)].

14. Пятаков С.Н., Агаджанян Д.З., Федосов С.Р. Приспособление для дермотензии обширных раневых поверхностей. Патент на полезную модель № 113464 от 20.02.2012 г. [Pyatakov S.N., Agadzhanian D.Z., Fedosov S.R. Adaptation device for extensive wound dermatosis. Patent na poleznuyu model' № 113464. 20.02.2012 (In Russ.)].

15. Song W., Yuan B., Zhao Z. et al. Application of delayed skin-stretching device in treatment of skin and soft tissue defects. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2018;3 (10): 1281-1285. doi: 10.7507/1002-1892.201804050.

16. Chen J., Han C.M., Su G.L. et al. Randomized controlled trial of the absorbency of four dressings and their effects on the evaporation of burn wounds. *Chin. Med. J.* 2007;120:1788-1791.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пятаков Станислав Николаевич, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, врач-хирург, Городская больница №4 (Сочи, Россия); доцент кафедры хирургии №1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: spyatakov@inbox.ru.

Порханов Владимир Алексеевич, д.м.н., профессор, академик РАН, главный врач НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского, заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: vladimirporhanov@mail.ru.

Бенсман Владимир Михайлович, д.м.н., профессор кафедры общей хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: v.bensman@yandex.ru.

Барышев Александр Геннадьевич, д.м.н., заместитель главного врача по хирургической помощи, НИИ – ККБ №1 им. проф.С.В. Очаповского; заведующий

ший кафедрой хирургии №1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: a.g.baryshev@mail.ru.

Пятакова Светлана Николаевна, заместитель главного врача по организационно-методической работе, врач-хирург, Городская больница №4 (Сочи, Россия). E-mail: s_pyatakova@inbox.ru.

Бутенко Дмитрий Валерьевич, участковый врач-терапевт, Городская больница № 4 (Сочи, Россия). E-mail: Grenwech@mail.ru.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 06.05.2019 г.

AUTHOR CREDENTIALS

Pyatakov Stanislav N., CMS, deputy chief physician of medical issues, surgeon, City Hospital #4 (Sochi, Russia); docent of surgery chair #1, faculty of skills upgrading and professional retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: spyatakov@inbox.ru.

Porhanov Vladimir A., PhD, professor, academician of RAS, chief doctor of Scientific Research Institute

Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, head of the Department of Oncology with the course of thoracic surgery FPK and PPS, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia, 350086). E-mail: vladimirporhanov@mail.ru.

Bensman Vladimir M., D. Med. Sci., professor of the Department of general surgery of Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: v.bensman@yandex.ru.

Baryshev Alexander G., D. Med. Sci., deputy chief physician for surgery, Scientific Research Institute Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1; assistant professor, Head of the Surgical Department #1 FAT and PPS, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia, 350086). E-mail: a.g.baryshev@mail.ru.

Pyatakova Svetlana N., deputy chief physician of organizational and methodical issues, surgeon, City Hospital #4 (Sochi, Russia). E-mail: s_pyatakova@inbox.ru

Butenko Dmitriy V., district therapist, City Hospital #4 (Sochi, Russia). E-mail: Grenwech@mail.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 06.05.2019

DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-45-50

**А.Е. Стрюковский^{1,2*}, В.А. Тараканов^{1,2}, В.М. Старченко^{1,2}, Н.В. Пилипенко²,
В.М. Надгериев^{1,2}, А.Ю. Гриценко¹, Е.А. Полянский¹, С.А. Сидоренко¹**

ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ХИМИЧЕСКИМИ ОЖОГАМИ ПИЩЕВОДА РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия

² ФГБУ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

✉ * А.Е. Стрюковский, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, г. Краснодар, ул. М. Седина, 4, e-mail: DKKBandrestryukovski@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ В настоящее время отмечается постоянный рост патологии химического ожога пищевода (ХОП) у детей. Отсутствие единой статистической информации в отечественной и зарубежной литературе значительно затрудняет изучение данной нозологии.

ЦЕЛЬ Целью настоящей работы является оптимизация методов лечения детей с химическими ожогами пищевода различной этиологии и обобщение собственного опыта лечения данного контингента больных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ Проанализирован опыт лечения 147 детей с ХОП различной этиологии и степени тяжести за последние 10 лет. Основным методом диагностики этой патологии явилось проведение эзофагогастроскопии, которое выполнялось в первые сутки поступления больного в стационар. При проведении эндоскопического обследования в описываемой группе больных были диагностированы следующие степени ХОП: у 36 пациентов – I степень, у 67 больных – II степень, у 44 человек выявлена III степень.

РЕЗУЛЬТАТЫ У детей с I степенью ХОП эрозивно-воспалительный процесс был купирован консервативными мероприятиями в течение 10-14 суток. Этот контингент больных с 3-4 суток заболевания являлся амбулаторным. Пациентам со II степенью ХОП эрозивно-воспалительные изменения удалось купировать комплексной терапией на 21-23-и сутки. Хирургических осложнений не отмечалось. Больные с III степенью ХОП являлись наиболее тяжёлым контингентом пациентов. Продолжительность консервативного лечения эрозивно-воспалительных процессов составила 1 месяц. В этой группе больных отмечалось развитие осложнений у 24 детей (16,3%), которым потребовалось проведение бужирования по различным методикам. Длительность бужирования колебалась от 3-х до 24-х месяцев. В последующем все дети переводились на амбулаторное лечение и диспансерное наблюдение по месту жительства.

ВЫВОДЫ Проводимая терапия должна быть комплексной и дифференцированной в зависимости от тяжести полученной травмы. Разработанная в клинике комплексная программа лечения данного контингента больных является эффективной, что позволяет рекомендовать её для клинического применения. Все дети, перенёвшие ХОП, должны находиться под диспансерным наблюдением. Диспансеризация данного контингента больных должна включать эндоскопическое обследование. Его минимальная кратность – 1 раз в 3 месяца, для диагностики возможного формирования стенозов пищевода. На протяжении диспансерного наблюдения необходимо проведение курсов профилактического лечения эзофагита.

Ключевые слова: химический ожог пищевода, дети, лечение.

Ссылка для цитирования Стрюковский А.Е., Тараканов В.А., Старченко В.М., Пилипенко Н.В., Надгериев В.М., Гриценко А.Ю., Полянский Е.А., Сидоренко С.А. Лечение детей с химическими ожогами пищевода различной этиологии. Инновационная медицина Кубани. 2019; 14(2): 45-50. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-45-50

ORCID ID А.Е. Стрюковский, <https://0000-0002-3267-2739>
В.А. Тараканов, <https://0000-0002-9605-1341>
В.М. Старченко, <https://0000-0002-0585-3120>
Н.В. Пилипенко, <https://0000-0003-4637-0923>

В.М. Надгериев, <https://0000-0002-9426-2743>

А.Ю. Гриценко, <https://0000-0003-3177-2604>

Е.А. Полянский, <https://0000-0002-2371-7640>

С.А. Сидоренко, <https://0000-0002-0094-6950>

**A.E. Stryukovsky^{1,2*}, V.A. Tarakanov^{1,2}, V.M. Starchenko^{1,2}, N.V. Pilipenko²,
V.M. Nadgeriev^{1,2}, A.Y. Gritsenko¹, E.A. Polyansky¹, S.A. Sidorenko¹**

TREATMENT OF CHILDREN WITH CHEMICAL BURNS OF ESOPHAGUS WITH VARIOUS ETIOLOGY

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

² Pediatric Regional Clinical Hospital, Krasnodar, Russia

✉ * A.E. Stryukovsky, Kuban State Medical University, 350063, Krasnodar, 4, Sedina str., e-mail: DKKBandrestryukovski@mail.ru.

BACKGROUND At present continuous growth of pathology after chemical burns of the esophagus (CBE) in children is observed. The lack of uniform statistical information about this pathology in domestic and foreign literature considerably complicates studying of that nosology.

The purpose of the present study is optimization of treatment techniques in children with chemical burns of the esophagus with various etiology and generalization of our own experience of treatment in this contingent of patients.

MATERIAL AND METHODS We have analyzed treatment techniques in 147 children with CBE with various etiology and severity for last decade. The general method of diagnosis was esophago-gastroscopy performed within the first day of hospitalization. Endoscopic examination showed following stages of CBE: I stage in 36 patients, II stage in 67 cases and 44 patients had III stage.

RESULTS In children with I stage CBE erosive inflammatory process was controlled by conservative therapy in 10-14 days. This cohort of patients from 3-4 day of disease was considered outpatient. Patients with II stage CBE erosive inflammatory changes were treated by complex therapy on 21-23 day. There were surgical complications observed. Patients with III stage CBE referred in most severe condition. Length of conservative treatment for erosive inflammatory process was 1 month. In this group of patients we observed complications in 24 cases (16.3%) and bougienage was performed according to different techniques. Duration of bougienage varied from 3 to 24 months. Later on all children were observed out-patiently according to the place of residence.

CONCLUSIONS Performed therapy should be complex and differentiated regarding the severity of trauma. Complex treatment technique designed in our hospital is quite efficient and could be recommended for clinical application. All children suffered from CBE are to be followed up regularly. Preventive medical check-up should include endoscopic examination, once every three months to avoid possible esophageal stenosis development. Preventive treatment for esophagitis is mandatory during the period of preventive medical check-up.

Keywords: chemical burn of esophagus, children, treatment.

For citatio Stryukovsky A.E., Tarakanov V.A., Starchenko V.M., Pilipenko N.V., Nadgeriev V.M., Gritsenko A.Y., Polyansky E.A., Sidorenko S.A. Treatment of Children with Chemical Burns of Esophagus with Various Etiology. Innovative Medicine of Kuban. 2019; 14(2): 45-50. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-45-50

ORCID ID A.E. Stryukovsky, <https://0000-0002-3267-2739>
V.A. Tarakanov, <https://0000-0002-9605-1341>
V.M. Starchenko, <https://0000-0002-0585-3120>
N.V. Pilipenko, <https://0000-0003-4637-0923>
V.M. Nadgeriev, <https://0000-0002-9426-2743>
A.Y. Gritsenko, <https://0000-0003-3177-2604>
E.A. Polyansky, <https://0000-0002-2371-7640>
S.A. Sidorenko, <https://0000-0002-0094-6950>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Актуальность проблемы лечения детей с химическими ожогами пищевода (ХОП) обусловлена широким распространением данной патологии – они занимают первое место в структуре заболеваний пищевода у детей [1, 2]. Отмечается постоянный рост данной нозологии в связи с увеличением использования в бытовых целях одно- и многокомпонентных химических препаратов, а также агрессивной маркетинговой и рекламной политикой производителей и продавцов бытовой химии [3]. Единых статистических данных по частоте встречаемости химических ожогов пищевода у детей в отечественной и зарубежной литературе нет. Это значительно затрудняет изучение эпидемиологии данной патологии. Больные с острыми поражениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта составляют до 32% случаев от общего количества пациентов в центрах лечения острых отравлений [2, 4]. Большинство исследователей определяют частоту встречаемости данной патологии – 15-16 случаев на 10.000 детей, отмечая преимущественное поражение городских жителей, особенно среди социально-дезадаптированных слоев городского населения [1, 3, 5]. Однако этот вопрос требует дальнейшего более детального изучения. По литературным данным, наиболее часто химические ожоги пищевода встречаются в возрастной группе от одного года до 3-х лет. Гендерное соотношение при данной патологии составляет 1:2 с преобладанием мальчиков [2, 4, 6].

Несмотря на существование большого количества различных методов лечения данной патологии, их результаты не полностью удовлетворяют детских хирургов. Частота возникновения наиболее распространенного осложнения – рубцовых стриктур пищевода – превышает 30% случаев [3, 4, 7]. При лечении данного контингента пациентов необходимо учитывать риск развития таких грозных осложнений, как сепсис, аспирационная пневмония, эрозивные кровотечения, внутрисосудистый гемолиз при употреблении пациентом кислотных реагентов; а также нервно-психических расстройств на фоне травмы и/или последующего лечения; перфорация пищевода, которая может наступить в результате химической травмы или носить ятрогенный характер [1, 6, 8].

До настоящего времени окончательно не решён вопрос об объёме оказания первичной медицинской помощи на доспециализированном этапе лечения, что значительно влияет на исход заболевания. К нерешённым организационным вопросам относится место оказания специализированной помощи детям с химическими ожогами пищевода. В настоящее время она проводится в детских хирургических отделениях, токсикологических центрах, отоларингологиче-

ских отделениях [2, 6, 9]. Такой подход затрудняет не только изучение данной патологии, но и существенно снижает результаты лечения [4, 7, 10].

ЦЕЛЬ

Целью настоящей работы явилась оптимизация методов лечения детей с химическими ожогами пищевода различной этиологии и обобщение собственного опыта лечения данного контингента больных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 147 детей с ХОП различной этиологии и степени тяжести за последние 10 лет. Возраст больных колебался от 1 года до 16 лет включительно. Пик заболеваемости приходился на возрастную группу – от 1 года до 3-х лет. Среди пострадавших большинство составляли мальчики – 64,40% наблюдений (95 больных), девочки – 35,65% случаев (52 ребёнка). Гендерное соотношение составило 1:1,8 с преобладанием детей мужского пола.

При написании работы нами использовалась эндоскопическая классификация ХОП, получившая наибольшее распространение в России, включающая следующие степени химических ожогов пищевода:

- I степень – гиперемия и отёк слизистой оболочки пищевода;
- II степень – поражение слизистой оболочки и подслизистой основы;
- III степень – поражение всех слоёв пищевода.

Основным методом диагностики этой патологии являлось проведение эзофагогастроскопии в первые сутки от поступления больного в стационар. Точная диагностика степени поражения пищевода при первичном обследовании бывает невозможна в связи с выраженными воспалительными изменениями со стороны стенок пищевода, повышенной травматизацией тканей и риском развития ятрогенной перфорации. В описываемой группе больных подобная проблема встречалась у 44 пациентов (29,5% наблюдений). Для окончательной верификации диагноза и оценки динамики состояния стенок пищевода на фоне проводимого лечения, контрольные эзофагогастроскопии проводились с периодичностью 1 раз в 7-10 дней, в зависимости от состояния больного. При ухудшении состояния пациента и подозрении на развитие осложнений проводилось рентгенологическое обследование (обзорная рентгенография) и решался вопрос о необходимости проведения контрольной эндоскопии.

При эндоскопическом обследовании в описываемой группе больных были диагностированы следующие степени ХОП:

- I степень – у 36 человек (23,5% случаев);
- II степень – у 67 больных (47% наблюдений);
- III степень – у 44 детей (29,5% случаев).

При анализе протяжённости поражения пищевода вследствие воздействия химических реагентов были получены следующие данные:

- ожог ротовой полости и верхней трети пищевода были диагностированы у 33 больных (22,45% случаев);
- поражение верхней и средней трети пищевода отмечалось у 50 пациентов (34,00% наблюдений);
- тотальное поражение пищевода – у 24 детей (16,33% случаев);
- тотальное поражение пищевода и желудка – у 40 пострадавших (27,22% случаев).
- По химической природе вещества, вызывавшие ХОП у детей, распределялись следующим образом:
 - кислоты (наиболее часто уксусная эссенция, аккумуляторный электролит) – 78 детей (53,06% случаев);
 - щёлочи («Крот») – 65 больных (44,22% наблюдений);
 - окислители (перманганат калия) – 4 пациента (2,72% случаев).

На догоспитальном этапе подавляющему большинству детей с ХОП – 139 больным (94,56% наблюдений) оказывалась первичная медицинская помощь: промывание желудка через зонд, по показаниям седативная терапия и обезбоживание. Родители 8 больных (5,44% случаев) сразу обращались на приёмный покой детской краевой больницы г. Краснодара.

В стационарных условиях все дети получали комплексное лечение, включающее диету, антибактериальную, инфузионную, детоксикационную, гормональную, антикоагулянтную терапии, обезбоживание, ГБО, обволакивающие препараты, ингибиторы протеолиза, репаратанты, прокинетики и физиотерапевтическое лечение. Интенсивность и длительность терапии напрямую зависела от степени тяжести ожога и проводилась под контролем эзофагогастроскопии.

При первичной диагностике ХОП I-II степени гормональная терапия назначалась из расчёта 1-2 мг/кг/сутки, антибактериальная терапия проводилась цефалоспоридами 2-го поколения, антикоагулянтная терапия (гепарин 100ЕД/кг), обезбоживание. Инфузионная терапия с элементами парентерального питания и лечение эзофагита в каждом случае рассчитывались индивидуально в зависимости от возможности перорального кормления и выраженности эзофагита.

Если во время обследования при поступлении диагностировался ХОП III степени – терапия гормонами проводилась из расчёта – 3-5 мг/кг/сутки, антибактериальная терапия цефалоспоридами 3-го поколения или комбинацией: цефалоспорин+аминогликозид, в лечение добавлялась ГБО – 7-10 сеансов. Инфузионная терапия и парентеральное питание рассчитывались индивидуально. При невозможности перевода ребёнка на энтеральное кормление к 3-5 сут-

кам решался вопрос о наложении гастростомы для проведения кормления. Последняя впоследствии использовалась для «бужирования по нитке».

Контрольная эзофагогастроскопия проводилась на 7-10 сутки. При положительной динамике отменялась антикоагулянтная и антибактериальная терапия, отмена гормональной терапии проводилась постепенно к 20 суткам. При отсутствии положительной клинико-эндоскопической картины продолжали антибактериальную и гормонотерапию до 14-20 суток.

Повторная эндоскопия проводилась на 14-20 сутки. При положительной динамике принималось решение об отмене антибактериальной и постепенной отмене гормональной терапии. Больной переводился на дневной стационар с последующей выпиской на лечение по месту жительства. При отсутствии положительной динамики осуществлялась антибактериальная терапия по индивидуальным показаниям, а гормональную терапию продолжали в прежнем объёме.

Контрольное эндоскопическое обследование проводили на 28-30 сутки. При положительной динамике осуществлялась поэтапная отмена лечения и выписка больного на амбулаторное наблюдение. В случае отсутствия положительного эффекта решался вопрос о хирургическом лечении.

При эндоскопическом обследовании на 7-10 и 14-20 сутки у 24 детей (16,3% наблюдений) с ХОП III-й степени отмечалось развитие стенозирования пищевода, что требовало решения вопроса о проведении бужирования. Его начинали проводить только после полного купирования эрозивно-воспалительных изменений в пищеводе. В лечении данного контингента больных использовались различные модификации этой манипуляции. При ранних компенсированных стенозах, когда бужирование носило лечебно-профилактический характер и был минимальный риск перфорации пищевода, использовалась методика «слепого» бужирования. В случае диагностики субкомпенсированного стеноза больному накладывалась гастростома и применялся метод бужирования по нити или с использованием баллонного дилататора. При декомпенсированных стенозах пищевода 6-ти пациентам (4,1% случаев), когда стенозирование пищевода достигало диаметра 2 мм, для кормления применялась только методика баллонного дилататора в сочетании с гастростомией по Кадеру.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех детей с I степенью ХОП эрозивно-воспалительный процесс был купирован консервативными мероприятиями в течение 10-14 суток. Этот контингент больных с 3-4 суток заболевания являлся амбулаторным и в подавляющем большинстве случаев получал лечение в условиях дневного стационара.

Пациентам со II степенью ХОП эрозивно-воспалительные изменения удалось купировать комплексной терапией на 21-23 сутки от начала заболевания. Хирургических осложнений и стенозирования пищевода не отмечалось.

Больные с III степенью ХОП являлись наиболее тяжёлым контингентом пациентов. Продолжительность консервативного лечения эрозивно-воспалительных процессов достигала одного месяца. Именно в этой группе больных отмечалось развитие осложнений у 24 детей (16,3% случаев), которые потребовали проведения бужирования по различным методикам. Длительность проводимого бужирования зависела от выраженности стеноза и колебалась от 3-х до 24-х месяцев.

В последующем все дети переводились на амбулаторное лечение и диспансерное наблюдение по месту жительства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХОП являются достаточно широко распространённой и тяжёлой патологией пищевода у детей. Лечение таких больных должно осуществляться в детских хирургических отделениях с применением дифференцированной терапии в зависимости от тяжести полученной травмы. Разработанная в клинике комплексная программа лечения данного контингента больных является достаточно эффективной, что позволяет рекомендовать её для широкого клинического применения.

Все дети, перенёвшие ХОП любой этиологии, должны находиться под диспансерным наблюдением не менее одного года. Диспансеризация в обязательном порядке должна включать эндоскопическое обследование – эзофагогастроскопию. Минимальная кратность эндоскопического обследования – 1 раз в 3 месяца с целью своевременной диагностики возможного формирования рубцовых деформаций пищевода. На протяжении всего срока диспансерного наблюдения данному контингенту больных необходимо проведение курсов профилактического лечения эзофагита. Санаторно-курортное лечение показано через 6 месяцев после купирования острых проявлений эрозивно-воспалительного процесса в пищеводе.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Луняка А.Н., Тараканов В.А., Старченко В.М. и др. Комплексное лечение химических ожогов пищевода у детей. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014. №7(149). С. 54-57. [Lunyaka AN, Tarakanov VA, Starchenko VM. Complex treatment of chemical burns of oesophagus in children. *Kubanskij nauchnyj Medicinskij vestnik*. 2014;7(149):54-57. (In Russ.)].
2. Рукевич С.Г. Разработка методов ранней диагностики глубины повреждения и стимуляции репаративной регенерации при химических ожогах пище-

вода. Автореферат на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Омск, 2015. 19 с. [Rukevich SG. Design of early diagnosis methods of injury depths and stimulation for repair regeneration in cases with oesophageal chemical burns: Cand. med. Sci. abstracts. diss. Omsk, 2015. 19 p. (In Russ.)].

3. Волкова А.Г., Шарипов М.Г., Равин В.К. и др. Эффект различных ферментов-антиоксидантов на регенеративные процессы в эпителии трахеи после химического ожога пищевода. *Пульмонология*. 2014. №1. С.83-87. [Volkova AG, Sharipov MG, Ravin VK. Effects of various enzyme-oxidants for regulation processes in tracheal epithelium after chemical burn of the oesophagus. *Pulmonology*. 2014;1:83-87. (In Russ.)].

4. Самурганов Н.О., Филиппева Н.Г. Эндоскопическое лечение детей с химическими ожогами пищевода. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2017. №8. С.151. [Samurganov NO, Philipieva NG. Endoscopy in children with chemical burns of oesophagus. *Russian bulletin of paediatric surgery, anaesthesia and resuscitations*. 2017;8:151. (In Russ.)].

5. Садчикова Р.В. Тактика лечения химических ожогов пищевода у детей: диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Москва, 2015. С. 15-19. [Sadchikova RV. Treatment for chemical burns of oesophagus in children. Dr. med. sci. diss. Moscow, 2015. pp.15-19. (In Russ.)].

6. Арифджанов Н.С., Алиев М.М., Таливов У.Х. и др. Гидробаллонная дилатация стенозов пищевода у детей раннего возраста. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2018. №8. С.15. [Arifdjanov NS, Aliev MM, Talivov UH. Hydroballoon dilatation of oesophageal stenosis in infants. *Russian bulletin of paediatric surgery, anaesthesia and resuscitations*. 2018;8:15. (In Russ.)].

7. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. Детская хирургия. С.-Петербург: ИЧП «Хардфорд», 1996. Т.1. С. 253-187. [Ashkraft KU, Kholder TM. Paediatric surgery. S. Petersburg: Hadford Enterprise, 1996. T.1 pp.187-253. (In Russ.)].

8. Ериджебокова М.Ю., Шадрина Э.М., Васильева С.Р. и др. Реабилитация детей с химическими ожогами пищевода. Материалы Северо-Кавказской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в медицине детского возраста Северо-Кавказского федерального округа». Ставрополь. 2018. С.167-168. [Eridgebokova MY, Shadrina EM, Vasilieva SR. Rehabilitation of children with oesophagus chemical burns. In: Innovations in paediatric medicine of the North-Caucasus Federal District: the materials of North-Caucasus Scientific Conference: Stavropol. 2018. pp.167-168. (In Russ.)].

9. Чепурной Г.И., Кацупеев В.Б., Саламаха А.П. Излечение ребёнка с множественными перфорациями пищевода и кровотечением после химического ожо-

га пищевода и желудка. Детская хирургия. 2007. №2. С. 46-47. [Chernouy GI, Katsupreev VB, Salamakha AP. Management of a child with multiple oesophageal perforations after chemical burn of the oesophagus and stomach. Paediatric surgery. 2007;2:46-47. (In Russ.)].

10. Sandren K., Malmfors G. Balloon dilatation of oesophageal strictures in children. *Eur. J. Ped. Surg.* 1998;8:9-11.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Стрюковский Андрей Евгеньевич, к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней детского возраста, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: DKKBandreystryukovski@mail.ru.

Тараканов Виктор Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент МАН ВШ, заведующий кафедрой хирургических болезней детского возраста, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: DKKBviktortarakanov@mail.ru.

Старченко Валерий Михайлович, к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней детского возраста, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: DKKBvaleriystarchenko@mail.ru.

Пелипенко Николай Владимирович, детский хирург хирургического отделения №3, Детская краевая клиническая больница (Краснодар, Россия). E-mail: nikolaipelipenko@yandex.ru.

Надгериев Валерий Магомедович, к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней детского возраста, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: DKKBvaleriynadgeriev@mail.ru.

Гриценко Андрей Юрьевич, студент 6 курса педиатрического факультета, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: gritsenkoandrey2210@mail.ru.

Полянский Егор Андреевич, студент 5 курса лечебного факультета, Кубанский государственный ме-

дицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: polyana96@bk.ru.

Сидоренко Сергей Анатольевич, студент 6 курса педиатрического факультета, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: sergeisidor3nko@yandex.ru.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 28.03.2019 г.

AUTHORS CREDENTIALS

Stryukovsky Andrey E., CMS, assistant professor of pediatric surgical diseases department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: DKKBandreystryukovski@mail.ru.

Tarakanov Viktor A., PhD, professor, corresponding member of JAS HS, head of pediatric surgical diseases department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: DKKBviktortarakanov@mail.ru.

Starchenko Valery M., CMS, assistant professor, pediatric surgical diseases department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: DKKBvaleriystarchenko@mail.ru.

Pelipenko Nikolay V., pediatric surgeon of surgical department #3, Pediatric Regional Clinical Hospital (Krasnodar, Russia). E-mail: nikolaipelipenko@yandex.ru.

Nadgeriev Valery M., CMS, assistant professor of pediatric surgical diseases department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: DKKBvaleriynadgeriev@mail.ru.

Gritsenko Andrey Y., student of 6 course, Pediatric Faculty, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) E-mail: gritsenkoandrey2210@mail.ru.

Polyansky Egor A., student of 5 course, General Medicine Faculty, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: polyana96@bk.ru.

Sidorenko Sergey A., student of 6 course, Pediatric Faculty, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) E-mail: sergeisidor3nko@yandex.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 28.03.2019

DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-51-57

С.М. Мартиросян¹, Е.Д. Космачева^{2,3}

ДИСЛИПИДЕМИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧКИ

¹ МБУЗ «Клинико-диагностический центр «Здоровье», Ростов-на-Дону, Россия² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия³ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия

✉ * С.М. Мартиросян, МБУЗ КДЦ «Здоровье», 344011, г. Ростов-на-Дону, пер. Днепроvский, 122/1, e-mail: md.martirosyan.krd@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки является «золотым стандартом» в лечении пациентов с терминальной почечной недостаточностью. Тем не менее, основными причинами гибели реципиентов, потери ренального аллотрансплантата являются сердечно-сосудистые заболевания, а одним из наиболее значимых факторов риска и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии остается нарушение липидного обмена.

ЦЕЛЬ

Оценить динамику дислипидемии до и в различные сроки после трансплантации почки и выявить взаимосвязь нарушения метаболизма липидов с функционированием ренального трансплантата.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное обсервационное когортное исследование в единой группе наблюдения динамики липидного спектра в сроки до трансплантации почки и через 6, 12 и 36 месяцев двухсот реципиентов печени в возрасте $40,18 \pm 10,33$ лет, среди них женщин – 41,5%, мужчин – 58,5%. Статистический анализ проводили с помощью программы STATISTICA 10.0. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05. Для поиска факторов, ассоциированных с дислипидемией, применялся метод мультифакторной логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень общего холестерина до трансплантации составил $4,34 \pm 1,21$ ммоль/л, в сравнении с исходным показателем общего холестерина увеличение в динамике через 12 и 36 месяцев составило 17,5% ($p = 0,02$), 22,9% ($p = 0,03$) соответственно. Уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в изученной когорте реципиентов - до $2,36 \pm 1,21$ ммоль, через 6 месяцев увеличился на 12,3% ($p = 0,02$), через год на 5,9% ($p=0,21$) и спустя 36 месяцев отличался от исходного на 14,8% ($p=0,01$). Через три года посттрансплантационного периода липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) снизились на 12,3% ($p = 0,01$). В сравнении с исходным уровнем до трансплантации увеличились на 8,9% ($p = 0,03$) и 16,7% ($p = 0,01$) через 12 и 36 месяцев соответственно. Факторами, ассоциированными с дислипидемией, являются: возраст – 1,21-1,7 ($p<0,02$), сахарный диабет – 1,1-1,5 ($p<0,03$), скорость клубочковой фильтрации ($\text{кг}/\text{м}^2$) – 1,23-1,32 ($p<0,02$), протеинурия ($\text{г}/\text{л}$) – 1,55-2,1 ($p<0,001$), индекс массы миокарда левого желудочка ($\text{кг}/\text{м}^2$) – 1,23-1,55 ($p<0,03$), гемоглобин ($\text{г}/\text{л}$) – 1,1-1,23 ($p<0,04$), систолическое артериальное давление – 1,2-2,1 ($p<0,001$), диастолическое артериальное давление – 1,1-2,2 ($p<0,002$). Выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем холестерина и выживаемостью ренального аллографта, оцененная по скорости клубочковой фильтрации ($p = 0,003$). Уровень общего холестерина оказался значимым независимым предиктором выживаемости и функционирования ренального аллотрансплантата через 3 года после трансплантации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлено прогрессирующее нарушение липидного спектра в отдаленном посттрансплантационном периоде, дислипидемия является значимым модифицируемым предиктором успешности трансплантации почки.

Ключевые слова:

трансплантация почки, дислипидемия, хроническая болезнь почек.

Ссылка

Мартиросян С.М., Космачева Е.Д. Дислипидемия у реципиентов почки. Инновационная медицина Кубани. 2019; 14(2): 51-57. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-51-57

для цитирования

Е.Д. Космачева, <https://0000-0001-8600-0199>

ORCID ID

С.М. Мартиросян, <https://0000-0002-6515-6319>

S.M. Martirosyan¹, E.D. Kosmacheva^{2,3}

DYSLIPIDEMIA IN KIDNEY RECEIVER

¹ Clinical and Diagnostic Center «Zdorovie», Rostov-on-Don, Russia

² Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, Krasnodar, Russia

³ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

✉ *S.M. Martirosyan, Clinical and Diagnostic Center «Zdorovie», 344011, Rostov-on-Don, 122\1, Dneprovsky lane, e-mail: md.martirosyan.krd@mail.ru

BACKGROUND Kidney transplantation is the gold standard of treatment in patients with a terminal renal failure. Nevertheless, the main reason for death of recipients, loss of the renal allograft is cardiovascular disease, and disorder of lipid profile remains one of the most significant risk factors and progressing of cardiovascular pathology.

AIM We estimated dyslipidemia dynamics before and at various terms after kidney transplantation and we tried to reveal interrelation of disorder of lipid metabolism with renal transplant functioning.

MATERIAL AND METHODS The retrospective observational research of the cohort in a uniform group of lipid profile dynamics observation in terms before kidney transplantation and in 6, 12 and 36 months of two hundred liver recipients at the age of 40.18±10.33 years has been conducted. Among those there was 41.5% female patients and 58.5% male patients. The statistical analysis was carried out by means of STATISTICA 10.0 program. The critical significance value while checking statistical hypotheses in this research was accepted equal 0.05. The method of multifactorial logistic regression was applied to search factors associated with a dyslipidemia.

RESULTS Level of the general cholesterol before transplantation was 4.34±1.21 mmol/l, in comparison with an initial indicator of the general cholesterol increase in dynamics in 12 and 36 months was 17.5% (p = 0.02), 22.9% (p = 0.03), respectively. The LDL level in the studied cohort of recipients was around 2.36±1.21 mmol, and in 6 months it increased by 12.3% (p = 0.02), in a year for 5.9% (p = 0.21) and 36 months later differed from initial on 14.8 (p = 0.01). In three years after transplantation period LPVP decreased by 12.3% (p = 0.01). In comparison with initial level before transplantation they increased on 8,9% (p = 0,03) и 16,7% (p = 0,01) in 12 and 36 months, respectively. The factors associated with dyslipidemia is the age - 1.21-1.7 (p<0.02), diabetes – 1.1-1.5 (p<0.03), the speed of glomerular filtration (kg/sq.m) - 1.23-1.32 (p<0.02), proteinuria (g/l)-1.55-2.1 (p<0.001), the left ventricle myocardium mass index (kg/sq.m)-1.23-1.55 (p <0.03), hemoglobin (g/l)-1.1-1.23 (p<0.04), systolic arterial blood pressure-1.2-2.1 (p<0.001), diastolic arterial blood pressure – 1.1-2.2 (p<0.002). The negative correlational interrelation between the level of cholesterol and survival of the renal allograft, estimated on the speed of glomerular filtration was revealed (p = 0.003). Level of the general cholesterol was a significant independent predictor for survival and functioning of the renal allotransplantat in 3 years after transplantation.

CONCLUSION The progressing disorder of a lipid profile in the long-term post-transplantation period was revealed, dyslipidemia is a significant modified predictor of successful kidney transplantation.

Keywords: kidney transplantation, dyslipidemia, chronic renal disease.

For citatio Martirosyan S.M., Kosmacheva E.D. Dyslipidemia in Kidney Receiver. Innovative Medicine of Kuban. 2019; 14(2): 51-57. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-51-57

ORCID ID E.D. Kosmacheva, <https://0000-0001-8600-0199>

S.M. Martirosyan, <https://0000-0002-6515-6319>

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на несомненный успех в хирургической технике, тканевом типировании и применении современной иммуносупрессирующей терапии, по мнению ряда авторов, улучшенные результаты трансплантации почки последнего времени связаны с уве-

личением выживаемости преимущественно в первые годы после операции [1]. Долговременная выживаемость трансплантата увеличилась незначительно. По данным международных регистров, к пяти годам после операции наблюдаются потери до 25-30% трансплантатов, а к 10-15 годам – до 50% [2, 3]. Смерть ре-

ципиентов почки и отдаленные осложнения нередко обусловлены с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе атеросклеротического генеза [2]. Известно, что в общей популяции повышение холестерина ведет к заболеваниям, связанным с последующей инвалидизацией и преждевременной смертью [4]. Дислипидемия – модифицируемый фактор риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, и с учетом фактов высокой взаимосвязи исходов трансплантации почки с сердечно-сосудистой патологией, несомненную актуальность представляет изучение нарушений липидного обмена в отдаленном посттрансплантационном периоде. Целью данного исследования явилась оценка динамики дислипидемии до и в различные сроки после трансплантации почки и выявление взаимосвязи нарушения метаболизма липидов с функционированием ренального трансплантата.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обсервационное ретроспективное когортное исследование в единой группе наблюдения – модель «single group study». Проанализирована динамика липидного спектра двухсот больных до трансплантации и в срок 6, 12 и 36 месяцев после трансплантации почки. Все пациенты наблюдались на базе ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» г. Краснодара. Проведение клинического исследования было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского». Критерии включения: возраст от 18 до 65 лет, трансплантация почки в течение 2008-2014 гг. Критерии исключения: срок после трансплантации почки менее 6 месяцев, гемодинамически значимые пороки клапанов сердца, способные изменить эхокардиографические параметры, нежелание/невозможность принимать рекомендованные препараты, существенное снижение когнитивных способностей. Практически всем больным $n = 187$ (93,5%) трансплантация почки была выполнена в ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» г. Краснодара, 8 (4%) – в Пакистане, 5 (2,5%) – в ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» г. Москвы.

Статистический анализ проводили с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Для проверки нормальности распределения всех описанных количественных признаков использовали критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05. Для поиска факторов, ассоциированных с дислипидемией, применялся метод мультифакторной логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемой группе медиана возраста на момент трансплантации почки реципиентов составила $40,18 \pm 10,33$ лет. Среди обследованных было 117 мужчин (58,5%), женщин – 83 (41,5%). Основными нозологиями, обусловившими потребность в донорском органе, выступали: различные патогенетические варианты хронического гломерулонефрита (69%), врожденные аномалии мочевыводящих путей (9,5%), поликистоз почек – 6,5% (рис. 1).

Общая продолжительность наблюдения составила 36 месяцев. За этот период умерли 4 человека, двое – от острого инфаркта миокарда, двое – от сепсиса. У нескольких ($n = 6$) пациентов, вследствие дисфункции или потери трансплантата, для коррекции уремии повторно назначалась заместительная почечная терапия методом программного гемодиализа. Позднее двум больным из этой группы была выполнена ретран-

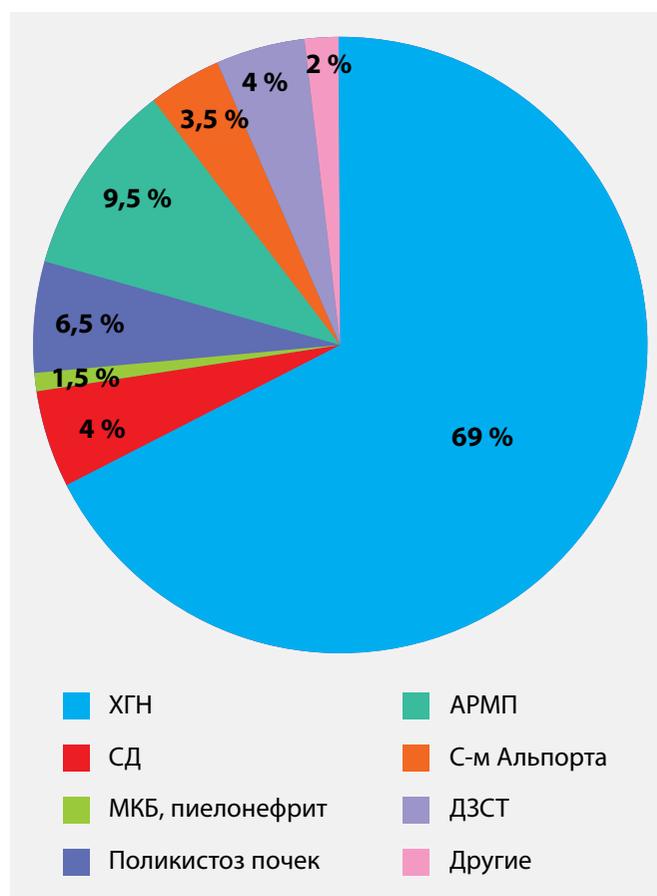


Рис. 1. Этиологические причины терминальной ХГН
ХГН – хронический гломерулонефрит, АРМП – врожденные аномалии развития мочевыводящих путей, СД – сахарный диабет, МКБ – мочекаменная болезнь, ДЗСТ – диффузные заболевания соединительной ткани

Fig. 1. Etiological reasons for terminal CGN
CGN – chronic glomerulonephritis, CAUW – congenital anomaly of urinoexcretory ways, DM – diabetes mellitus, USD – urinary stone disease, DDCT – diffuse disease of connective tissue

Таблица 1.
Динамика липидного спектра
Table 1.
Dynamics of lipid profile

Параметр	Исходный уровень, M+SD	6 мес. после трансплантации, M+SD	12 мес. после трансплантации, M+SD	36 мес. после трансплантации, M+SD
Общий холестерин	4,34±1,21	4,32±1,28 p = 0,32	5,26±1,23 p = 0,03	5,63±1,25 p = 0,02
Триглицериды, ммоль/л	1,75±1,21	1,83±1,12 p = 0,04	1,92±1,31 p = 0,03	2,1±1,2 p = 0,02
ЛПНП, ммоль/л	2,36±1,21	2,65±1,32 p = 0,02	2,5±1,21 p = 0,21	2,71±1,32 p = 0,01
ЛПВП, ммоль/л	1,71±1,1	1,82±1,21 p = 0,21	1,9±1,21 p = 0,12	1,5±1,21 p = 0,01

Примечания: M – средние значения, SD – стандартное отклонение; p – достоверность различия в сравнении с исходными данными

Note: M – average value, SD – standard deviation; P – statistical significance relative to input values

сплантация почки. Уровень общего холестерина до трансплантации составил 4,34±1,21 ммоль/л. В сравнении с исходным показателем увеличение уровня общего холестерина в динамике через 12 и 36 месяцев составило 17,5% (p = 0,02), 22,9% (p = 0,03) соответственно. Метаболизм липидов может нарушаться несколькими путями, приводя к изменению функции липопротеинов плазмы или их уровня. Наибольшую значимость с точки зрения прогноза имеют липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) [4]. Уровень ЛПНП в изученной когорте реципиентов – до 2,36±1,21 ммоль, через 6 месяцев увеличился на 12,3% (p = 0,02), через год на 5,9% (p = 0,21) и спустя 36 месяцев отличался от исходного на 14,8 (p = 0,01) (табл. 1).

Интересно отметить, что липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) после трансплантации через 6 и 12 месяцев также увеличились на 6,0 и 10,0% соответственно, однако этот результат не достиг статистической значимости. Через три года посттрансплантационного периода ЛПВП снизились на 12,3% (p = 0,01). Динамика триглицеридов представлена в таблице 1, по всем периодам имела место тенденция к увеличению показателя в посттрансплантационном периоде. Так, в сравнении с исходным уровнем до трансплантации триглицериды увеличились на 4,8% (p = 0,11), 8,9% (p = 0,03), 16,7% (p = 0,01) через 6 месяцев, 1 год и 3 года соответственно.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, целевые уровни общего холестерина, ЛПНП определяются профилем риска пациентов. Учитывая наличие терминальной хронической болезни почек (ХБП), все пациенты из когорты нашего наблюдения обладают статусом группы очень высокого суммарного риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений. Следовательно, должные уровни обще-

го холестерина – менее 4,0 ммоль/л, ЛПНП – менее 1,8 ммоль/л, триглицеридов – менее 1,7 ммоль/л [4]. Повышение уровня триглицеридов >1,7 ммоль/л в исследовании зарегистрировано до трансплантации у 119 пациентов (59,5%), через 1 год после операции – 105 реципиентов (52,5%) из 200 имели гипертриглицеридемию, а спустя 3 года после операции – 108 реципиентов (55,7%) из 194.

Методом мультифакторной логистической регрессии выявлены факторы, ассоциированные с дислипидемией (табл. 2).

Таблица 2.
Факторы, ассоциированные с дислипидемией
Table 2.
Factors associated with dyslipidemia

Параметр	Odds ratio	p
Возраст (каждые 10 лет)	1,21-1,7	0,02
Сахарный диабет	1,1-1,5	0,03
СКФ, кг/м ²	1,23-1,32	0,02
Протеинурия, г/л	1,55-2,1	0,001
ИММЛЖ, кг/м ²	1,23-1,55	0,03
Гемоглобин, г/л	1,1-1,23	0,04
САД, мм рт. ст.	1,2-2,1	0,001
ДАД, мм рт. ст.	1,1-2,2	0,002

Примечания: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

Note: GFR – glomerular filtrate rate, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, LVMMI – left ventricular myocardium mass index

Проведенное нами исследование продемонстрировало, что из 200 реципиентов почки через 1 год после трансплантации 162 пациента (81%) имели гиперхолестеринемию, спустя 3 года после трансплантации из 194 выживших реципиентов, оставшихся под наблюдением, 172 (86,2%) имели гиперхолестеринемию. Выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем холестерина и выживаемостью ренального аллографта, оцененная по скорости клубочковой фильтрации ($p = 0,003$).

Таким образом, в исследуемой когорте реципиентов выявлена взаимосвязь между наличием дислипидемии и уровнем артериального давления, а также снижением гемоглобина, ухудшением функции почек, прогрессированием гипертрофии левого желудочка и продолжительностью функционирования трансплантата.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дислипидемия – аномалия в циркуляции липопротеидов, которая связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [4]. В проведенном исследовании выявлено ухудшение липидного спектра с повышением атерогенных фракций холестерина у реципиентов почки. Нарушение липидного профиля наблюдается нередко еще в дотрансплантационном периоде у пациентов с ХБП. От 40 до 50% пациентов с терминальной ХБП имеют уровень ТГ > 2,26 ммоль/л, ЛПНП > 3,4 ммоль/л. Липопротеиновый профиль при ХБП характеризуется количественными и качественными отклонениями от нормы, которые еще больше усугубляются по мере снижения СКФ, достигая максимальной выраженности у пациентов на терминальной стадии болезни почек [5-8]. Для большинства пациентов с ХБП 3-5 стадии характерна смешанная дислипидемия, а липидный профиль характеризуется высокой атерогенностью с изменениями всех фракций липопротеинов. Дислипидемии при ХПН встречаются чаще, чем в общей популяции [9, 10]. Нарушения метаболизма липидов являются независимым фактором риска коронарного атеросклероза, обусловленного терминальной ХБП, высокой протеинурией, снижением активности липопротеинлипазы и повышением уровня паратиреоидного гормона. Усиление перекисного окисления липидов в рамках оксидативного стресса и синдрома хронического воспаления сопровождается образованием наиболее атерогенных окисленных фракций ЛПНП. После трансплантации почки логично ожидать улучшения липидного обмена в связи с нивелированием вышеперечисленных факторов, в частности, протеинурии и нарушения функционирования паращитовидных желез. В наших предшествующих ретроспективных исследованиях доказана возможность положительной динамики показателей гипертрофии миокарда левого же-

лудочка через год после пересадки печени [11, 12]. Однако в отношении дислипидемии улучшения статистически значимое увеличение триглицеридов и атерогенной фракции холестерина. В последующие годы происходит дальнейшее ухудшение липидного обмена. Аналогичные результаты получены в ряде исследований. Так, Kiyokazu Akioka и соавт. продемонстрировали в когортном исследовании, что из 451 реципиента через 3 года после трансплантации 176 (39,0%) имели гиперхолестеринемию [13]. Пяти и десятилетняя выживаемость трансплантатов у пациентов с гиперхолестеринемией были 88,7 и 68,7% соответственно. В то же время реципиенты без гиперхолестеринемии имели данные показатели на уровне 95,2 и 83,9% соответственно. Разница в продолжительности функционирования трансплантата между этими двумя группами пациентов была статистически достоверной ($p = 0,003$). Даже после успешной пересадки почки, дислипидемия остается значимой проблемой и имеет свои особенности. Повышение уровня триглицеридов через 3 года после операции имели 123 (38,1%) больных из 323. У реципиентов без гипертриглицеридемии данные показатели были 95,1 и 86,5% соответственно. Выживаемость больных с гипертриглицеридемией была ниже, чем у пациентов без нее, но различия не достигали статистической достоверности ($p = 0,371$). Нарушение липидного обмена связано с исходами трансплантации. Roodnat J.I. и соавт. показали роль холестерина через 1 год после операции в когорте 676 реципиентов как независимого предиктора исходов и для продолжительности жизни пациентов, и для продолжительности функционирования трансплантата [14]. Через 1 год после трансплантации 80 – 90% реципиентов имеют уровень ХС > 5,2 ммоль/л, у 90 – 97% ЛПНП > 2,6 ммоль/л, а уровень триглицеридов в среднем составляет 1,8 – 2,26 ммоль/л.

Большое влияние на развитие дислипидемии после трансплантации почки оказывает комбинированная иммуносупрессивная терапия. К стимулирующим дислипидемию агентам относят кортикостероиды, циклоспорин, ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) [15-17]. Циклоспорин имеет дозозависимый эффект, потенцирующий снижение ЛПВП и повышение триглицеридов. Глюкокортикостероиды способствуют дислипидемии, изменяя метаболизм липопротеинов: повышение уровня ХС происходит опосредованно, за счет создаваемой гиперинсулинемии и, как следствие, стимуляции синтеза печенью липопротеидов очень низкой плотности. В некоторых случаях серьезная стадия дислипидемии может потребовать изменения режимов иммуносупрессии. По данным многоцентрового исследования, при

изучении влияния на липидный спектр выявлено преимущество такролимуса перед циклоспорином у реципиентов почечного трансплантата [18]. Помимо влияния на сердечно-сосудистую заболеваемость, нарушения метаболизма липидов могут приводить к снижению функции трансплантированной почки. Накопление липидов в самой почке повреждает мезангиальные и эндотелиальные клетки, гломерулярные подоциты, что приводит в конечном итоге к гломерулосклерозу [19].

Результаты, полученные в нашем исследовании, основаны на ретроспективном анализе историй болезни, в связи с чем предполагается оценка динамики только тех параметров липидного обмена, которые общеприняты в рутинной клинической практике. В то же время в современной липидологии появляются данные о новых прогностически значимых маркерах. Особое внимание в настоящее время уделяется липопротеиду (а) – ЛП(а) - независимо предиктору развития атеросклероза коронарных и каротидных артерий в общей популяции. Известно, что у пациентов с уреимией уровень ЛП (а) увеличивается в 2-3 раза [20]. ЛП(а) способствует активации тромбогенеза, конкурируя за рецепторы к плазминогену, тем самым ингибирует фибринолиз [21]. В нескольких исследованиях было установлено, что Лп(а) является дополнительным маркером сердечно-сосудистого риска; генетические исследования доказали его участие в патофизиологии атеросклероза и аортального стеноза [22].

Реципиенты почки являются уникальной когортой больных, у которых можно предположить более активное прогрессирование процессов атерогенеза, в частности, вследствие постоянного приема иммуносупрессантов. В дальнейших исследованиях представляется актуальным анализ динамики ЛП(а) и ряда других маркеров атерогенеза в условиях проспективного дизайна наблюдательных исследований и сопоставление различных схем фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA et al. A simple tool to predict outcomes after kidney transplant. *Am. J. Kidney Dis.* 2010;56(5):947-960.
2. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am. J. of Kidney Dis.* 2012;60(5):850-886.
3. SRDS Annual Data Report. Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. 2014;63:295-306.
4. Catapano AL, Graham I, Backer G De, Wiklund O et al. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058.
5. Parmar JA, Joshi AG, Chakrabarti M. Dyslipidemia and chronic kidney disease. *ISRJ.* 2014;3:396-397.
6. Balode AA, Khan ZH. Serum lipid profile in chronic kidney disease patients on haemodialysis. *IJAR.* 2013;3:0-22.
7. Mikolasevic I, Zutelija M, Mavrinac V, Orlic L. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017;10:35-45.
8. Piecha G, Adamczak M, Ritz E. Dyslipidemia in chronic kidney disease: pathogenesis and intervention. *Pol Arch Med Wewn.* 2009;119(7-8):487-92.
9. Herrington W, Emberson J, Staplin N, et al. The effect of lowering LDL cholesterol on vascular access patency: post hoc analysis of the Study of Heart and Renal Protection. *Clinical journal of the American Society of Nephrology.* 2014;9(5):914-9.
10. Polak WG, Jezior D, Garcarek J et al. Incidence and outcome of transplant renal artery stenosis: Single center experience. *Transplant Proc.* 2006;38:131-132.
11. Мартirosян С., Космачева Е. Динамика факторов риска кардиоваскулярных осложнений у перенесших трансплантацию почки. *Врач.* 2018; 29(1):40-42. [Martirosyan S., Kosmacheva E. Dinamika faktorov riska kardiovaskulyarnyh oslozhnenij u perenessih transplantaciyu pochki. *Vrach.* 2018;29(1):40-42. (In Russ.).
12. Мартirosян С.М., Космачева Е.Д. Гипертрофия миокарда левого желудочка как маркер артериальной гипертонии у реципиентов почки. В книге: Артериальная гипертония 2017 как междисциплинарная проблема. Сборник тезисов XIII Всероссийского конгресса. 2017, 19 с. [Martirosyan S.M., Kosmacheva E.D. Gipertrofiya miokarda levogo zheludochka kak marker arterial'noj gipertonii u recipientov pochki. V knige: Arterial'naya gipertoniya 2017 kak mezhdisciplinarnaya problema. Sbornik tezisov XIII Vserossijskogo kongressa. 2017, 19 p. (In Russ.).
13. Kiyokazu Akioka, Sirou Takahara, Seiji Ichikawa, Norio Yoshimura, Takahiro Akiyama, Shinichi Ohshima. Factors predicting long-term graft survival after kidney transplantation: multicenter study in Japan. *World J. Surg.* 2005;29 (2):249-56.
14. Roodnat JJ, Mulder PGH. Proteinuria and death risk in renal transplant population. *Transplant. Proc.* 2001;33:1170-171.
15. Araki M, Flechner SM, Ismail HR et al. Posttransplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients receiving calcineurin or mTOR inhibitor drugs. *Transplantation* 2006;81:335-341.
16. Boots, J.M., Christiaans, M.H., van Hooff, J.P. Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients: focus on the cardiovascular risk. *Drugs.* 2004;64:2047-2073.
17. Jun H., Kim MG, Jung CW. Clinical advantages including medication adherence with conversion to once-daily advagraf and sirolimus combination in stable kidney recipients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2016;54(2):81-86.

18. Oberholzer J, Thielke J, Hatipoglu B et al. Immediate conversion from tacrolimus to cyclosporine in the treatment of posttransplantation diabetes mellitus. *Transplant Proc.* 2005;37:999-1000.

19. Charbit M, Blazy I, Pouzet B. et al. Nitric oxide and the renin angiotensin system: contribution to blood pressure in the young rat. *Pediatr. Nephrol.* 1997;11:617-622.

20. Cai Q, Mukku VK, Ahmad M. Coronary Artery Disease in Patients with Chronic Kidney Disease: A Clinical Update. *Current Cardiology Reviews.* 2013;9:331-339.

21. Rowland CM., Pullinger CR, Luke MM. Lipoprotein(a), LPA Ile4399Met, and fibrin clot properties. *Thrombosis Research.* 2014;133(5):863-867.

22. Nordestgaard BG, Chapman J, Ray K, Bore 'n J et al. for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010;31:2844-2853.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мартirosyan Сося Макичевна, врач-кардиолог кардиологического отделения, Клинико-диагности-

ческий центр «Здоровье» (Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: md.martirosyan.krd@mail.ru

Космачева Елена Дмитриевна, д.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе, НИИ – ККБ №1, заведующая кафедрой терапии №1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: Kosmachova_h@mail.ru.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 26.05.2019 г.

AUTHOR CREDENTIALS

Martirosyan Sonia M., cardiologist of the cardiology department, Clinical and Diagnostic Center «Zdorovie» (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: md.martirosyan.krd@mail.ru.

Kosmacheva Elena D., PhD, Chief Medical Officer, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, Head of Department of Therapy #1 ATF, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: Kosmachova_h@mail.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 26.05.2019

DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-58-66

Г.А. Айрапетов*, А.А. Воротников**ЗАМЕЩЕНИЕ КОСТНО-ХРЯЩЕВЫХ ДЕФЕКТОВ КРУПНЫХ СУСТАВОВ**

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Ставрополь, Россия

✉ * Г.А. Айрапетов, Ставропольский государственный медицинский университет, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, e-mail: AirapetovGA@yandex.ru

- ОБОСНОВАНИЕ** Травмы и заболевания крупных суставов занимают лидирующее место в списке актуальных проблем ортопедии. В медицинской литературе предлагаются различные методы лечения такой патологии, однако большинство из них не позволяет восстановить полноценный гиалиновый хрящ.
- ЦЕЛЬ** Улучшить результаты органосохранного лечения пациентов с костно-хрящевыми дефектами крупных суставов.
- МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ** Проспективное исследование проведено на 30 крупных животных (60 коленных суставов) в возрасте от 1,5 до 3 лет. Животные разделены на 3 группы по 10 особей (20 суставов) в каждой, исходя из способа замещения остеохондрального дефекта. Во всех наблюдениях формировали полнослойный дефект со стороны гиалинового хряща фрезой диаметром 4,5 мм, глубиной 7 мм с захватом субхондральной кости в области медиального мыщелка правого бедра. Восстанавливали искусственные дефекты по одному из указанных ниже методов. Левый сустав считали контрольным, сформированный по такой же методике дефект не восполняли.
- РЕЗУЛЬТАТЫ** Результат оценивали через 1, 3 и 6 месяцев, изучая характер, степень и качество заполнения дефекта. Удельные объемы хондроцитов, хрящевого матрикса, соединительной ткани, как и количественное восстановление дефекта по сравнению с нативным хрящом в группе 3, оказались максимально приближенными к нормальным показателям.
- ЗАКЛЮЧЕНИЕ** В контрольной группе без замещения дефекта полученные данные сопоставимы с исследованиями других авторов, согласно которым, костно-хрящевые дефекты практически не регенерируют самостоятельно. Предложенная нами методика с применением внеклеточного коллагенового матрикса, аутохряща и плазмы, обогащенной тромбоцитами, является менее агрессивной в сравнении с аутохондропластикой, а полученный регенерат более стабилен по сравнению с микрофрактурированием или туннелизацией.
- Ключевые слова:** костно-хрящевой дефект, гиалиновый хрящ, регенерация, внеклеточный коллагеновый матрикс.
- Ссылка для цитирования** Айрапетов Г.А., Воротников А.А. Замещение костно-хрящевых дефектов крупных суставов. Инновационная медицина Кубани. 2019; 14(2): 58-66. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-58-66
- ORCID ID** Г.А. Айрапетов, <https://0000-0001-7507-7772>
А.А. Воротников, <https://0000-0002-2453-3675>

G.A. Airapetov*, A.A. Vorotnikov**REPLACEMENT OF THE LARGE JOINTS OSTEOCHONDRAL DEFECTS**

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

✉ * G.A. Airapetov, Stavropol State Medical University, 310 Mira str., Stavropol, 355017, AirapetovGA@yandex.ru

- RATIONALE** Injuries and diseases of large joints occupy a leading place in the list of urgent problems in orthopedics. Various methods of treatment for this pathology are regularly offered in the literature, but most of them do not allow restoring a full-fledged hyaline cartilage.
- BACKGROUND** To improve the results of organ-preserving treatment in patients with osteo-chondral defects of large joints.
- MATERIAL AND METHODS** A prospective study was conducted on 30 large animals (60 knee joints) aged 1.5 to 3 years. We divided the animals into 3 groups of 10 individuals (20 joints) in each, based on the

method of replacement of the osteo-chondral defect. In all cases, a full-layer defect formed from the hyaline cartilage by a mill with a diameter of 4.5 mm, depth of 7 mm with the capture of the subchondral bone in the medial condyle of the right thigh. Artificial defects were restored by one of the following methods. The left joint was considered a control joint and the defect formed by the same technique was not filled.

RESULTS

The result was evaluated in 1 month, 3 months and 6 months viewing the nature and degree of defect filling. Specific volumes of such tissues as chondrocytes, cartilage matrix and the average depth of the defect from the thickness of the native cartilage were better in group 3, and connective tissue was less in group 3.

CONCLUSION

In the group without defect replacement, the obtained data are comparable with the studies of other authors, according to which bone and cartilaginous defects practically do not regenerate on their own. Our proposed method with the use of extracellular collagen matrix, autochondrocytes and plate rich plasma is less aggressive in comparison with autochondroplasty and the result can be more stable compared to microfracturing or tunnelization.

Keywords:

osteo-chondral defect, hyaline cartilage, regeneration, extracellular collagen matrix.

For citatio

Airapetov G.A., Vorotnikov A.A. Replacement of the Large Joints Osteochondral Defects. Innovative Medicine of Kuban. 2019; 14(2): 58-66. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-58-66

ORCID ID

G.A. Airapetov, <https://0000-0001-7507-7772>
A.A. Vorotnikov, <https://0000-0002-2453-3675>

Список сокращений:

BKM – внеклеточный коллагеновый матрикс,

PRP – плазма, обогащенная тромбоцитами,

MPT – магнитно-резонансная томография,

ACI – трансплантация аутологичных тромбоцитов,

AMIC – индуцированный матрицей аутогенный хондрогенез

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня одной из актуальных проблем ортопедии является максимально полноценное морфологическое, физиологическое и при этом минимально травматичное восстановление гиалинового хряща при повреждениях крупных суставов. По данным литературы, более 50% обращений к ортопеду, ревматологу, спортивному врачу и другим специалистам амбулаторного звена связаны с патологией суставов дегенеративно-дистрофического характера [1, 2]. У 60% этих пациентов на разных этапах лечебно-диагностического процесса определена хондромалиция различной степени глубины и протяженности [3].

Существует широкий спектр методов диагностики и лечения указанной патологии. Основными задачами терапии можно назвать купирование болевого синдрома, пролонгацию сроков и снижение интенсивности прогрессирования заболевания, а также достижение полноценной медицинской, социальной и трудовой реабилитации [4-6]. В последние годы весьма активно совершенствуются известные и разрабатываются новые технологии хирургического лечения остеоартрита, не исключая базового консервативного лечения [7-10].

В 60-е годы прошлого столетия была предложена субхондральная или транскортикальная туннелизация – одна из первых малоинвазивных хирургических методик. Суть её состоит в выполнении каналов диаметром от 0,5 до 2 мм в эпиметафизарных зонах трубчатой кости с целью стимуляции репаративных процессов, снижения внутрикостного давления и уменьшения болевого синдрома. Некоторыми специалистами она успешно применяется и сегодня [11]. К недостаткам туннелизации можно отнести вероятность возникновения ожога прилегающих тканей при некорректном использовании техники, что минимизирует кровотечение из субхондральной кости, препятствуя таким образом формированию полноценной и стабильной хрящеподобной фиброзной ткани из сгустка крови [12].

Аналогичным по сути и достаточно распространенным методом лечения остеохондральных дефектов является микрофрактурирование склерозированной субхондральной кости, предложенное Steadman в 1997 году [13]. Несмотря на преимущества, в частности, исключение термического ожога, ряд авторов отрицательно оценивает необходимость выполнения микропереломов. Они считают, что образующаяся в результате трансформации гематомы хрящеподобная фиброзная ткань тонка, неустойчива к физическим нагрузкам, довольно быстро лизируется и не соответствует ожиданиям функционального восстановления [13].

Другие малоинвазивные хирургические методики напоминают указанные выше и сопоставимы по эффективности [13, 14].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Улучшить результаты органосохранного лечения пациентов с костно-хрящевыми дефектами крупных суставов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проспективное исследование проведено на 30 крупных животных (60 коленных суставов) в возрасте от 1,5 до 3 лет. В качестве экспериментальных животных были выбраны овцы, которые в отличие от мелких, таких как крысы, кролики, мыши, схожи с человеком анатомическим строением и сопоставимы функциональными нагрузками коленного сустава. Кроме того, овцы хорошо переносят анестезию и разрешены к применению в качестве экспериментальных животных на территории Российской Федерации (Закон «О защите животных от жестокого обращения» от 01.12.1999 г., ст. 9, пункт 4).

Животные были нами разделены на 3 группы по 10 особей (20 суставов) в каждой, исходя из способа замещения остеохондрального дефекта.

Во всех наблюдениях формировали полнослойный дефект со стороны гиалинового хряща фрезой диаметром 4,5 мм, глубиной 7 мм с захватом субхондральной кости в области медиального мыщелка правого бедра (рис. 1). Восстанавливали искусственные дефекты по одному из указанных ниже методов. Левый сустав считали контрольным и сформированный по такой же методике дефект не восполняли.

В первой группе непосредственно после формирования дефекта выполняли микрофрактурирование его дна.

Во второй группе, помимо микрофрактурирования дефекта, его поверхность полностью герметично закрывали внеклеточным коллагеновым матриксом. Последний по периферии подшивали рассасывающейся нитью 2/0.

В третьей группе, после микрофрактурирования дна, подшивания матрикса, дефект дополнительно за-

полняли аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами со взвесью измельченного гиалинового аутохряща. Его отдельно получали путем забора скальпелем из ненагружаемой поверхности сустава. Фрагменты хряща в количестве от 3 до 7 шт. измельчали до размеров 0,2×0,2 мм, перемешивали с аутоплазмой и вводили эту взвесь в образованный дефект. Для получения аутоплазмы использовали венозную кровь (3-5 мл) оперируемого животного до введения анестетика, её центрифугировали в специальных пробирках с системой клеточной фильтрации в течение 10 минут при 8000 об/мин.

ХОД ОПЕРАЦИИ

Под общей анестезией после внутривенного введения 2% Sol. Rometari из расчета на 1 кг веса овцы проводили хирургическое вмешательство.

Положение животного – на боку. Задние конечности фиксировали в положении сгибания. Хирургический доступ 3-4 см проводили по передней поверхности коленного сустава кнутри от собственной связки надколенника. После рассечения капсулы сустава обеспечивался доступ к медиальному мыщелку бедренной кости. Фрезой диаметром 4,5 мм выполняли дефект глубиной до 7 мм с захватом субхондральной кости, оставляя его зияющим в левом контрольном коленном суставе.

В зависимости от исследуемой группы дефект в правом коленном суставе замещали в строгом соответствии с указанными выше методиками (рис. 2). Операционную рану послойно ушивали без дренирования полости сустава.

Все животные периоперационно содержались в условиях, соответствующих требованиям законодательства РФ. Полная нагрузка на конечность после операции искусственно не ограничивалась.

Мониторинг результатов эксперимента проводили в сроки один, три и шесть месяцев после хирургического вмешательства.



Рис. 1. Полнослойный дефект гиалинового хряща и субхондральной кости внутреннего мыщелка бедра

Fig. 1. Full-layer defect of the hyaline cartilage and subchondral bone of the medial condyle



Рис. 2. Вид дефекта после фиксации внеклеточным коллагеновым матриксом: А – ВКМ, Б – измельченный аутохрящ

Fig. 2. Defect appearance after fixation with extracellular collagenous matrix, А – ECM, Б – milled autochondral tissue



Рис. 3. Динамика макроскопической картины в первой экспериментальной группе: А – через 1 мес., Б – через 3 мес., В – через 6 мес.

Fig. 3. Dynamics of gross appearance in the first experimental group, А – in 1 month, Б – in 3 months, В – in 6 months

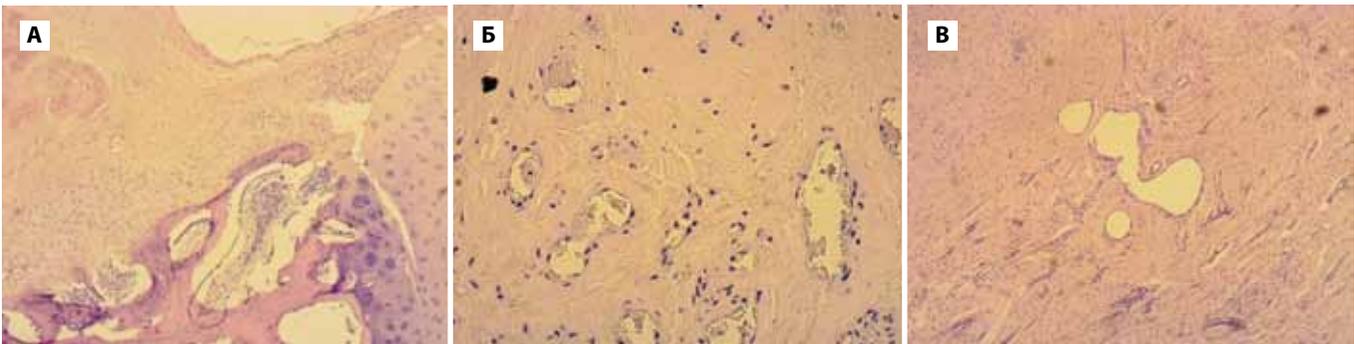


Рис. 4. Микроскопическая картина дефекта в динамике: А – 1 мес., Б – 3 мес., В – 6 мес. Увеличение $\times 40$

Fig. 4. Microscopic appearance of the defect in dynamics, А – 1 month, Б – 3 months, В – 6 months. Magnification $\times 40$

Падежа животных от разных причин, как и инфекционно-гнойных осложнений, не наблюдали в раннем и позднем послеоперационном периоде вплоть до выведения животных из эксперимента.

Макроскопическую оценку дефектов осуществляли при помощи шкалы, предложенной Driscoll для оценки послеоперационного состояния крупных суставов в эксперименте на животных [14]. Микроморфометрию полученного регенерата выполняли с оценкой удельного объема хондроцитов, хрящевой матрикса, соединительной ткани в регенерате и средней глубины дефекта.

Для гистологического исследования материал непосредственно после его забора фиксировали 10% раствором нейтрального забуференного формалина. Затем костную ткань декальцинировали в растворе 12% азотной кислоты, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации с последующей заливкой в парафиновую среду “Histomix” в строгом соответствии с существующим протоколом. Полученные парафиновые блоки резали на ротационном микротоме (LEI R 2124 R) и для оценки изменений окрашивали срезы гематоксилином и эозином.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В первой группе к 6-ти месяцам наблюдения макроскопически определяли динамику восполне-

ния дефекта в рамках «минус – ткань»: дно костно-хрящевого дефекта эрозировано, практически не заполнено рубцовой или хрящеподобной тканью, граница между зоной дефекта и интактным собственным гиалиновым хрящом прослеживается четко (рис. 3). Глубина дефекта составляла в среднем 3-6 мм.

Последовательные изменения в микроскопической картине области костно-хрящевого дефекта в первой группе животных показан на рисунке 4. Аналогично макроскопической картине определяется эффект «минус – ткань», достигающий 50% исходной глубины фрезевого канала. Края дефекта – ровные, гладкие; граница между новообразованной тканью и сохраненным гиалиновым суставным хрящом прослеживается четко, так как новообразованная ткань полнокровна.

Удельные объемы тканей в среднем составили: хондроциты – $4,18\% \pm 0,2$, хрящевой матрикс – $33,73\% \pm 1,3$, соединительная ткань – $62,09\% \pm 1,3$, а средняя глубина дефекта $56,1\% \pm 2,1$ от толщины нативного хряща.

Во второй экспериментальной группе пошагово к 6-ти месяцам после операции визуально также определяли «минус – ткань». Однако глубина остаточного дефекта была меньше и не превышала $2/3$ исходной толщины (рис. 5).

Микроскопически в группе с замещением дефекта внеклеточным коллагеновым матриксом в динамике наблюдали формирование более стабильного, чем в первой и контрольной группах, регенераторного слоя. К 6-ти месяцам эксперимента обнаруживали признаки очагового ремоделирования хрящевой ткани, выражающиеся в формировании хондроцитами колонок-столбиков, некоторое оживление поверхностного слоя (увеличение количества клеток), появление изогенных групп хрящевых клеток в матриксе (рис. 6).

Удельный объём клеточных элементов во вновь образованной ткани в этой группе к 6-ти месяцам в среднем составил: хондроцитов – $5,6\% \pm 0,3$, хрящевого матрикса – $42\% \pm 2,1$, соединительной ткани – $52,3\% \pm 2,1$. Средняя глубина дефекта достигала $15,2\% \pm 2$ от толщины нативного хряща.

Наиболее выраженную картину восстановления дефекта отметили к 6-ти месяцам после операции в третьей экспериментальной группе. Дефект при макроскопическом исследовании практически полностью восстановлен с ровными гладкими краями и плавным переходом границы между новообразованной тканью и сохраненным гиалиновым суставным хрящом. Разделительная линия между ними прослеживается с трудом (рис. 7).

На гистологических срезах в этой группе отчетливо видно, что на месте бывшего повреждения образовался неоднородный слой гиалиноподобного хряща, сопоставимый по морфологическим и качественным показателям с нативным.

Микроскопически область костно-хрящевого дефекта по краям выполнена гиалиновоподобной хрящевой тканью, которая местами разделялась на слои (поверхностный, промежуточный, глубокий). Субхондральная костная пластинка восстановлена на всем протяжении; волокна ее утолщены, оформлены. В большинстве своем элементы костной ткани ориентированы пространственно перпендикулярно кортикальной пластинки, межучточное вещество – в умеренном количестве, гомогенное (рис. 8).

Удельный объём хондроцитов в среднем составил $8,8\% \pm 0,3$, хрящевого матрикса $58,6\% \pm 0,8$, объём соединительной ткани $32,7\% \pm 1$ соответственно. Восстановление средней глубины дефекта достигло $1,9\% \pm 1,3$ от нормальной толщины гиалинового хряща.

Полученные в ходе исследования данные о качественном клеточном составе регенерата статистически обработаны.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

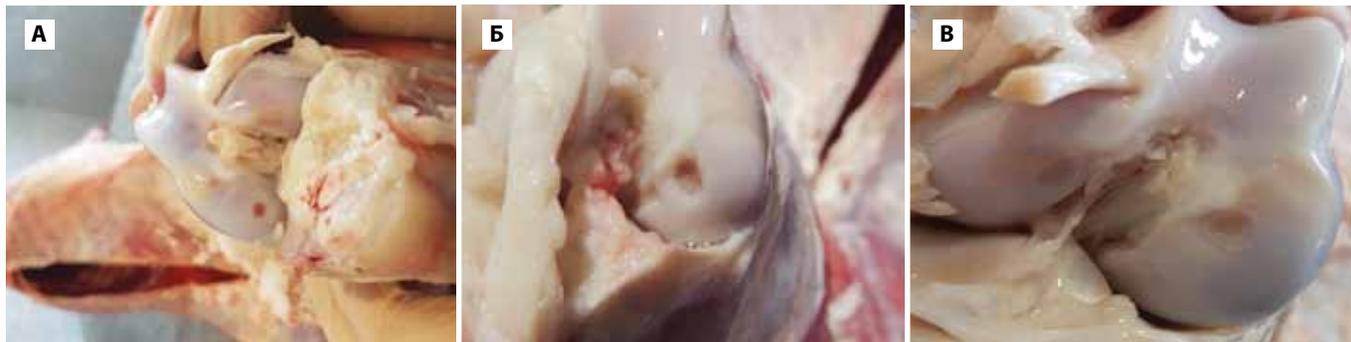


Рис. 5. Динамика макроскопической картины во второй экспериментальной группе. Внешний вид дефекта: А – через 1 мес., Б – через 3 мес., В – через 6 мес.

Fig. 5. Dynamics of gross appearance in the second experimental group. Defect appearance, А – in 1 month, Б – in 3 months, В – in 6 months

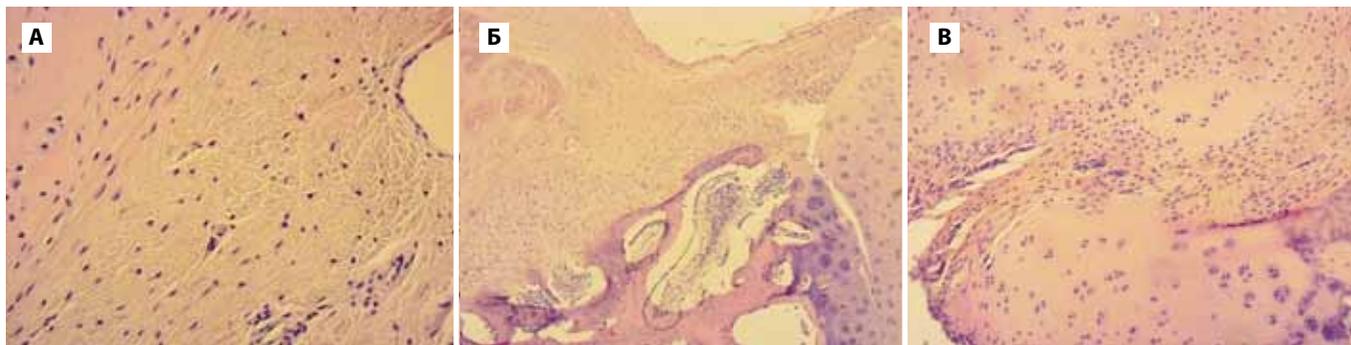


Рис. 6. Микроскопическая картина после закрытия дефекта ВКМ в динамике, где: А – 1 мес., Б – 3 мес., В – 6 мес. Увеличение $\times 40$

Fig. 6. Microscopic view after closing ECM defect in dynamics: А – 1 month, Б – 3 months, В – 6 months. Magnification $\times 40$



Рис. 7. Динамика макроскопической картины в третьей экспериментальной группе. Внешний вид дефекта: А – через 1 мес., Б – через 3 мес., В – через 6 мес.

Fig. 7. Dynamics of gross appearance in the third experimental group. Defect appearance: A – in 1 month, Б – in 3 months, В – in 6 months

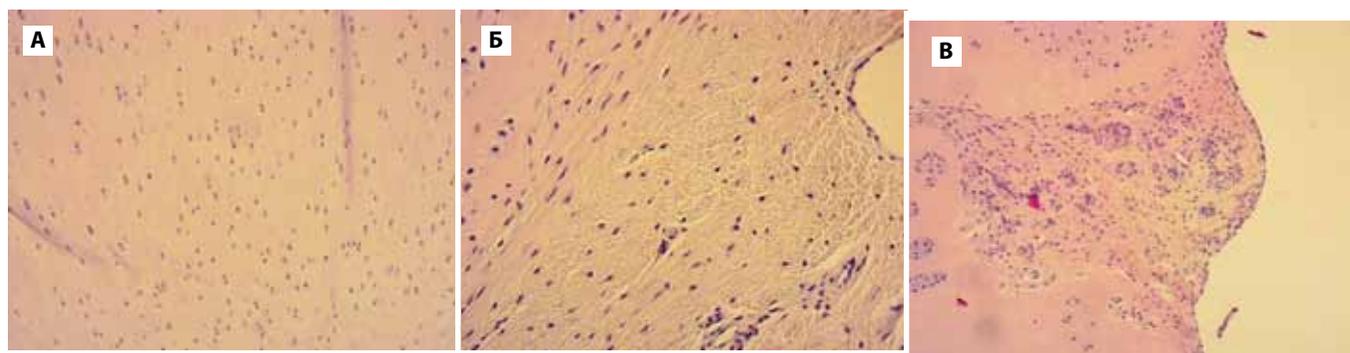


Рис. 8. Микроскопическая картина дефекта в динамике: А – 1 мес., Б – 3 мес., В – 6 мес. Увеличение $\times 40$

Fig. 8. Microscopic appearance of the defect in dynamics: A – 1 month, Б – 3 months, В – 6 months. Magnification $\times 40$

В таблице 1 представлены средние значения изучаемых показателей клеточного пейзажа в зоне дефекта и анатомо-функционального состояния оперированного сустава.

Для попарного множественного сравнения степени анатомо-функционального восстановления оперированного сустава по шкале Driscoll в разных группах использовали непараметрический критерий Ньюмена-Кейлса, а для сравнения с контрольной группой – критерий Данна.

Показатели по шкале Driscoll во всех группах статистически значимо выше показателей в контрольной группе. Кроме того, показатели по шкале Driscoll в 3-й

группе статистически значимо выше показателей в 1-й и 2-й группах, а показатели во 2-й группе статистически значимо выше показателей в 1-й группе (табл. 2).

Согласно проведенному статистическому анализу, удельный объем хрящевого матрикса и хондроцитов во всех группах статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Кроме того, объем хрящевого матрикса и хондроцитов в 3-й группе статистически значимо выше, чем в 1-й и 2-й группах.

Для попарного множественного сравнения значений удельного объема соединительной ткани в разных группах использовали параметрический критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Таблица 1.
Средние значения изучаемых показателей

Table 1.
Mean values of test characteristics

Группы	Баллы по шкале Driscoll	Удельный объем хондроцитов, %	Удельный объем хрящевого матрикса, %	Удельный объем соединительной ткани, %	Средняя глубина дефекта, % от толщины здорового хряща
Контрольная группа	3,9±0,548	3,52±0,089	25,89±2,755	70,59±2,732	65,1±2,295
Группа 1	5,9±0,568	4,18±0,215	33,73±1,288	62,09±1,314	56,1±2,132
Группа 2	7,4±0,516	5,63±0,32	42,08±2,143	52,29±2,124	15,2±1,989
Группа 3	8,9±0,738	8,83±0,302	58,6±0,75	32,72±1,053	1,9±1,287

Таблица 2.
Распределение показателей по шкале Driscoll
Table 2.
Distribution of factors according Driscoll rank

Сравнение	Наблюдаемое значение	Критическое значение	Стат. значение различий (p<0,05)
Контрольная и гр.1	3,121	2,394	Да
Контрольная и гр.2	4,736		Да
Контрольная и гр.3	6,163		Да
Гр. 1 и гр. 2	5,506	2,772	Да
Гр. 1 и гр. 3	6,969	3,314	Да
Гр. 2 и гр. 3	4,864	2,772	Да

Значения показателя удельного объема соединительной ткани во всех группах статистически оказались значимо ниже, чем в контрольной группе. Значения показателя удельного объема соединительной ткани в 3-й группе также статистически существенно ниже аналогичного показателя в 1-й и 2-й группах, а значения удельного объема соединительной ткани во 2-й группе статистически значимо ниже значений аналогичного показателя в 1-й группе (табл. 3).

Таким образом, статистически обработанные результаты исследования с критическим уровнем значимости 0,05 позволяют достоверно оценить клеточный состав регенерата, степень замещения дефекта и анатомо-функциональные результаты в оперированном суставе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство специалистов считают, что остеохондральные дефекты требуют хирургического лечения [14]. Основным методом диагностики таких повреждений считается МРТ, благодаря чему имеется возможность полноценно спланировать операцию. Одним из популярных малоинвазивных способов лечения является микрофрактурирование. Это одна из наиболее простых и доступных методик, которая может выполняться артроскопически. Микрофракту-

рирование дает хорошие результаты в большинстве клинических случаев [15, 16]. Однако полученный в результате регенерат не позволяет полноценно заместить зону дефекта и быстро лизируется [17, 18]. Это нашло подтверждение нашими исследованиями в экспериментальной группе 1. В доступной медицинской литературе описывается высокая результативность применения мозаичной аутохондропластики. Несмотря на положительные результаты её применения, она отличается большей травматичностью, с вероятностью развития болевого синдрома в донорской зоне сустава и прогрессирующим дегенеративно – дистрофическими процессами [19].

Сегодня активно развиваются методики культивирования хондроцитов и имплантации их в зону дефекта на матрице, либо под материал, ограничивающий зону дефекта от полости сустава. Одним из таких методов является трансплантация аутологичных хондроцитов и индуцированный матрицей аутогенный хондрогенез. Обе методики показывают хорошие результаты. Однако применение АСИ требует выполнения двух оперативных вмешательств, а АМС отличается высокой стоимостью, что снижает его востребованность [19, 20].

Несомненно, актуально развитие направления, связанного с использованием мезенхимальных ство-

Таблица 3.
Сравнение значений удельного объема соединительной ткани
Table 3.
Comparison of connective tissue SV values

Сравнение	Наблюдаемое значение	Критическое значение	Стат. значение различий (p<0,05)
Контрольная и гр. 1	12,098	2,735	Да
Контрольная и гр. 2	26,046		Да
Контрольная и гр. 3	53,899		Да
Гр. 1 и гр. 2	11,389		Да
Гр. 1 и гр. 3	34,131		Да
Гр. 2 и гр. 3	22,742		Да

ловых клеток. Однако специалисты отмечают вместе с очевидными преимуществами ряд серьезных недостатков [21, 22].

В предлагаемом решении проблемы восполнения остеохондральных дефектов мы попытались объединить преимущества таких монотерапевтических средств, как внеклеточный коллагеновый матрикс, PRP и аутопластики, минимизировав их негативные свойства. Предложенный метод выполняется в один этап в отличие от методики АСИ, а сама техника является менее агрессивной по сравнению с мозаичной аутохондропластикой, не оставляя больших дефектов в донорской зоне.

Результаты, полученные в первой группе, показывают неполноценность сформированного сгустка и его ранний лизис после микрофрактурирования. Во второй группе эксперимента показатели регенерации имели положительные отличия в сравнении с первой группой, что связано с применением ВКМ. Наиболее оптимистичные результаты наблюдали в группе 3, где остеохондральный дефект максимально полноценно регенерировал, а морфологически удалось проследить архитектуру гиалиновоподобной хрящевой ткани. По мнению нашей исследовательской группы, это может свидетельствовать о хороших результатах сочетания микрофрактурирования и ВКМ со взвесью аутохондроцитов в PRP, что позволяет рекомендовать методику к клиническому применению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированное сочетание малоинвазивных доступных и простых в исполнении, недорогих методик в отдаленные сроки экспериментального наблюдения показали высокую эффективность. Данная методика в условиях неограниченной нагрузки на оперированную конечность животного позволила добиться практически полного замещения дефекта и воссоздания локального регенерата с архитектурой, свойственной нормальному гиалиновому хрящу. Экспериментальное обоснование оригинальной методики хирургического лечения не исключает его применения в клинической практике ортопедических отделений лечебно-профилактических учреждений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Божокин М.С., Божкова С.А., Нетилько Г.И. Возможности современных клеточных технологий для восстановления поврежденного суставного хряща (аналитический обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2016;3:122-134. [Bojokon M.S., Bojkova S.A., Netilko G.I. Capabilities of modern cellular technologies to restore injured articular cartilage (analytic literature review). Traumatology and orthopedics of Russia. 2016;3:122-134. (In Russ.)].

2. Белоусова Т.Е., Карпова Ж.Ю., Ковалева М.В. Современные технологии в медицине. 2011;2:77-80. [Belousova T.E., Karpova M.V., Kovaleva M.V. Modern technologies in medicine. 2011;2:77-80. (In Russ.)].

3. Ежов М.Ю., Ежов И.Ю., Кашко А.К., Каюмов А.Ю. Нерешенные вопросы регенерации хрящевой и костной ткани (обзорно-аналитическая статья). Успехи современного естествознания. 2015;5:126-131. [Ejov M.U., Ejov I.U., Kashko A.K., Kaumov A.U. Unresolved issues of regeneration of cartilage and bone tissue (review and analytical article). Successes of modern natural science. 2015;5:126-131. (In Russ.)].

4. Чичасова Н.В. Клиническое обоснование применения различных форм препарата терафлекс при остеоартрозе. Современная ревматология. 2010;4:59-64. [Chichasova N.V. Clinical rationale for the use of various forms of teraflex in osteoarthritis. Modern Rheumatology. 2010;4:59-64. (In Russ.)].

5. Andia I, Abate M. Knee osteoarthritis: hyaluronic acid, platelet-rich plasma or both in association? Expert Opin Biol Ther. 2014;14(5):635-649.

6. Chang K.V., Hung C.Y., Aliwarga F., Wang T.G., Han D.S., Chen W.S. Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil. 2014;95(3):562-575.

7. AadDhollAnder, Kris Moen S., Jaap Van der Maas, Peter Verdon K., Karl Fredrik Almqvist, Jan Victor. Treatment of Patellofemoral Cartilage Defects in the Knee by Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC). ActaOrthop. Belg. 2014;80:251-259.

8. Тепляшин А.С., Шарифуллина С.З., Чупикова Н.И., Сепиашвили Р.И. Перспективы использования мультипотентных мезенхимных стромальных клеток костного мозга и жировой ткани в регуляции регенерации опорных тканей. Аллергология и иммунология. 2015;16(1):138-148. [Tepliashina A.S., Sharifullina S.Z., Chupikova N.I., Sepiashvili R.I. Prospects for the use of multipotent mesenchymal stromal cells of bone marrow and adipose tissue in the regulation of regeneration of supporting tissues. Allergology and immunology. 2015;16(1):138-148. (In Russ.)].

9. Козадаев М.Н. Применение матриц на основе поликапролактона для стимуляции регенерации суставного хряща в условиях эксперимента. Теоретические и прикладные аспекты современной науки. 2014;3(2):128-130. [Kozadaev M.N. The use of polycaprolactone-based matrices to stimulate the regeneration of articular cartilage under experimental conditions. Theoretical and applied aspects of modern science. 2014;3(2):128-130. (In Russ.)].

10. Svend Ulstein, Asbjørn A røen, Jan Harald-Røtterud. Microfracture technique versus osteochondral autologous transplantation mosaicplasty in patients with articular chondral lesions of the knee: a prospective

randomized trial with long-term follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014;5:210-216.

11. Pridie K. A method of resurfacing osteoarthritic knee joints. *J Bone Joint Surg Am.* 1959;41:618-619.

12. Ewers B.J., Dvoracek-Driksna D., Orth M.W., Haut R.C. The extent of matrix damage and chondrocyte death in mechanically traumatized articular cartilage explants depends on rate of loading. *J. Orthop. Res.* 2001;19:779-784.

13. Шевцов В.И., Макушин В.Д., Ступина Т.А., Степанов М.А. Экспериментальные аспекты изучения репаративной регенерации суставного хряща в условиях туннелирования субхондральной зоны с введением аутологичного костного мозга. *Гений ортопедии.* 2010;2:5-10. [Shevcov V.I., Makushkin V.D., Stupina T.A., Stepanov M.A. Experimental aspects of the study of reparative regeneration of articular cartilage in tunneling of the subchondral zone with the introduction of autologous bone marrow. *Genius of orthopedics.* 2010;2:5-10. (In Russ.)].

14. Советников Н.Н., Кальсин В.А., Конопляников М.А., Муханов В.В. Клеточные технологии и тканевая инженерия в лечении дефектов суставной поверхности. *Клиническая практика.* 2013;1:52-66. [Sovetnikov N.N., Kalsin V.A., Konopliannikov M.A., Muhanov V.V. Cellular technologies and tissue engineering in the treatment of joint surface defects. *Clinical practice.* 2013;1:52-66. (In Russ.)].

15. Steadman J.R., Briggs K.K., Rodrigo J.J., Kocher M.S., Gill T.J., Rodkey W.G. Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year follow-up. *Arthroscopy.* 2003;19:477-484.

16. Kreuz P.C., Erggelet C., Steinwachs M.R., Krause S.J., Lahm A., Niemeyer P., Ghanem N., Uhl M., Sudkamp N. Is microfracture of chondral defects in the knee associated with different results in patients aged 40 years or younger? *Arthroscopy.* 2006;22:1180-1186.

17. Jan Harald Røtterud, Einar Sivertsen, Magnus L. Effect on Patient-Reported Outcome of Debridement or Microfracture of Concomitant FullThickness Cartilage Lesions in Anterior Cruciate Ligament-Reconstructed Knees: A Nationwide Cohort Study from Norway and Sweden of 357 Patients with 2-Year Follow-up. *The Orthopaedic Journal of Sports Medicine.* 2015;3(7):38-42.

18. Knutsen G., Engebretsen L., Ludvigsen T.C., Drogset J.O., Grøntvedt T., Solheim E., Strand T., Roberts S., Isaksen V., Johansen O. Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee: a randomized trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86:455-464.

19. Jacobi M., Villa V., Magnussen R.A., Neyret P. MACI – a new era? *Sports Med Arthrosc Rehabil. Ther Technol.* 2011;3:10.

20. Khan W.S., Johnson, D.S., Hardingham, D.S. The Potential Use of Stem Cells for Knee Articular Cartilage Repair *Knee.* 2010;17(6):369-74.

21. Mafi P., Hindocha S., Mafi R., Griffin M., Khan W.S. Sources of Adult Mesenchymal Stem Cells Applicable for Musculoskeletal Applications- A Systematic Review of the Literature. *Open Orthop J.* 2011;5:238-244.

22. Zhai L.J., Zhao K.Q., Wang Z.Q., Feng Y., Xing S.C. Mesenchymal stem cells display different gene expression profiles compared to hyaline and elastic chondrocytes. *Int J ClinExp Med.* 2015;1:81-90.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Айрапетов Георгий Александрович, к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия). E-mail: AirapetovGA@yandex.ru.

Воротников Александр Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия). E-mail: Vorochnikovaa@mail.ru.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 08.04.2019 г.

AUTHOR CREDENTIALS

Airapetov Georgy A., CMS, assistant professor of the Department of Traumatology and Orthopedic, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia). E-mail: AirapetovGA@yandex.ru.

Vorochnikov Alexander A., PhD, professor, head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia). E-mail: Vorochnikovaa@mail.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 08.04.2019

DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-67-75

Е.Н. Плахотина, Т.Н. Белоусова, И.А. Куликов, К.М. Павлютина, Р.В. Латышев*

ВОЗМОЖНОСТИ КРОВΟΣБЕРЕЖЕНИЯ ПРИ РОДРАЗРЕШЕНИИ ПАЦИЕНТОК С ВРАСТАНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ

ГБУЗ Московской области «Видновский перинатальный центр», Видное, Россия

✉ *Е.Н. Плахотина, 142700, Московская область, г. Видное, ул. Заводская, 17, e-mail: enp2004@inbox.ru

По результатам систематических обзоров ВОЗ, материнская летальность, связанная с массивным кровотечением, практически достигла 30% и не имеет тенденции к снижению. Среди основных причин массивных акушерских кровотечений конкурируют гипотония матки и нарушения плацентации. Наиболее грозным нарушением плацентации является врастание плаценты в стенку матки. За последние 50 лет количество врастаний плаценты увеличилось в десять раз. Эта патология по всем признакам приняла характер эпидемии и является одной из основных причин перипартальной гистерэктомии и осложнений, связанных с донорскими гемотрансфузиями. Среди методов, используемых для хирургического гемостаза при данной патологии, выделяют рентгеноваскулярные (временную баллонную окклюзию крупных сосудов, эмболизацию сосудов), перевязку подвздошных, маточных, яичниковых артерий, различные варианты дистального гемостаза, включающие использование маточных турникетов, внутриматочных и вагинальных баллонов, компрессионных швов и т.д. Однако данных, подтверждающих преимущество какого-либо из перечисленных методов, недостаточно. Риск развития массивного кровотечения сохраняется высоким при использовании любого из перечисленных методов. В статье проведен анализ существующих на современном этапе методов кровосбережения, описана возможность применения этих методов в акушерстве, эффективность и безопасность их использования при массивной кровопотере, в том числе при оперативном лечении врастания плаценты.

Ключевые слова: врастание плаценты, массивная кровопотеря, методы кровосбережения.**Ссылка для цитирования** Плахотина Е.Н., Белоусова Т.Н., Куликов И.А., Павлютина К.М., Латышев Р.В. Возможности кровосбережения при родоразрешении пациенток с врастанием плаценты. Инновационная медицина Кубани. 2019; 14(2): 67-75. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-67-75**ORCID ID** Е.Н. Плахотина, <https://0000-0002-6793-2318>
Т.Н. Белоусова, <https://0000-0003-3804-7691>
И.А. Куликов, <https://0000-0002-2460-1623>
К.М. Павлютина, <https://0000-0002-7051-0212>
Р.В. Латышев, <https://0000-0001-9864-7205>*E.N. Plakhotina*, T.N. Belousova, I.A. Kulikov, K.M. Pavlyutina, R.V. Latyshev*

BLOOD SAVING POSSIBILITIES IN DELIVERING PATIENTS WITH PLACENTA INCRETA

State-funded health care institution of the Moscow region «Vidnovsky Perinatal Center», Vidnoe, Russia

✉ *E.N. Plakhotina, 142700, Moscow Region, Vidnoe, 17, Zavodskaya str., e-mail: enp2004@inbox.ru

According to the results of systematic reviews of WHO, maternal mortality associated with massive bleeding almost reached 30% and has no tendency to decrease. Among the causes of massive obstetric hemorrhage, the most challenging ones are uterine hypotension and morbidity adherence placenta. Most severe complication for placentation is placenta increta in the uterine wall. Over the past 50 years, the number of cases with morbidity adherence placenta has increased tenfold. By all indications, this pathology has taken on the character of an epidemic and is one of the main causes for massive blood loss and

blood transfusion, as well as peripartum hysterectomy. For surgical hemostasis in this pathology we apply X-ray vascular methods (temporary balloon occlusion of large vessels, vascular embolization), ligation of the iliac, uterine, ovarian arteries, various versions of distal hemostasis, including the use of uterine turnstiles, intrauterine and vaginal cylinders, compression sutures. However, data confirm-ing the advantage of any specified methods are not enough. The risk of massive bleeding is high while using any of these methods. The article analyzes the blood saving methods existing at the present stage and possibility of these methods usage in obstetrics. Besides, we describe efficacy and safety of their use in massive blood loss, including the surgical treatment of morbidity adherence placenta.

For citatio

Plakhotina E.N., Belousova T.N., Kulikov I.A., Pavlyutina K.M., Latyshev R.V. Blood Saving Possibilities in Delivering Patients with Placenta Increta. Innovative Medicine of Kuban. 2019; 14(2): 67-75. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-67-75

Keywords:

placenta increta, massive blood loss, blood saving methods.

ORCID ID

E.N. Plakhotina, <https://0000-0002-6793-2318>

T.N. Belousova, <https://0000-0003-3804-7691>

I.A. Kulikov, <https://0000-0002-2460-1623>

K.M. Pavlyutina, <https://0000-0002-7051-0212>

R.V. Latyshev, <https://0000-0001-9864-7205>

Кровотечение является одной из ведущих причин материнской смертности. По данным систематического обзора ВОЗ, опубликованного в 2014 году, около 73% всех материнских смертей в период между 2003 и 2009 годами были связаны с акушерскими причинами, среди которых кровотечения составили 27,1% [1]. Основной причиной массивных акушерских кровотечений, требующих интенсивной трансфузионной терапии, остается гипотония матки. Однако в последнее десятилетие отмечается рост количества нарушений плацентации, в том числе врастаний плаценты, приводящих к массивным послеродовым кровотечениям и гемотрансфузиям [2].

Многочисленные исследования показывают прямую зависимость между возрастающим количеством кесаревых сечений и случаев аномального прикрепления плаценты [3-6]. В настоящее время кесарево сечение является самой частой операцией в мире. Кроме того, увеличивается и процент кесарева сечения без медицинских показаний [7]. Самым сильным предиктором оперативного родоразрешения у первородящих женщин с низким уровнем риска родов является возраст матери [8]. Тем не менее, причины роста оперативного родоразрешения многофакторны и недостаточно изучены, также как и долгосрочные риски. Накопленные данные позволяют сделать вывод об увеличении риска аномалии прикрепления плаценты с каждым последующим кесаревым сечением. Риск развития врастания плаценты увеличивается всего на 3% после одного кесарева сечения, уже на 11% после двух, до 40% – после трех операций и более чем на 60% после четырех и более кесаревых сечений [9]. К возможным факторам риска нарушений плацентации относят также другие операции на

матке: консервативную миомэктомию, кюретаж полости матки с повреждением эндометрия, синдром Ашермана, наличие миомы матки, различные аномалии развития матки, лучевую терапию органов малого таза в анамнезе, возраст матери и др. [4, 5, 10].

В зависимости от глубины инвазии ворсин хориона в стенку матки выделяют три варианта врастания плаценты: «placenta accreta» – аномально плотное прикрепление ворсин хориона к миометрию, «placenta increta» – прорастание ворсин хориона в миометрий и «placenta percreta» – проникновение ворсин хориона через миометрий в подлежащие ткани. Однако с клинической точки зрения значение данной классификации невелико, поскольку любая степень инвазии приведет к нарушению отделения плаценты после рождения ребенка и, как следствие, массивному послеродовому кровотечению. Именно поэтому в последние годы отечественные и зарубежные авторы употребляют термин «врастание плаценты» или «abnormal invasive placenta» без уточнения глубины инвазии [5].

Важным этапом в лечении пациенток с врастанием плаценты является своевременная диагностика плацентарного нарушения на ранних сроках беременности с формированием плана дальнейшего наблюдения и маршрутизации. В настоящее время выявить высокий риск врастания плаценты возможно уже при первом скрининге. Характерные ультразвуковые признаки врастания: расширение участков межворсинчатого пространства хориона, неровный бугристый контур материнской поверхности плаценты, выраженное истончение миометрия плацентарной площадки, нарушение нормальной архитектоники сосудов плацентарной площадки, наличие дефекта стенки мочевого пузыря в со-

четании с предлежанием плаценты и хирургическим анамнезом позволяют с высокой долей вероятности поставить диагноз в ранние сроки. В большом количестве исследований показана высокая чувствительность и специфичность ультразвукового исследования в сером спектре в комбинации с цветовым доплеровским картированием. Например, в одном из крупных проспективных исследований были обследованы 22 604 беременных, из которых у 1298 (6%) выявлено сочетание низкой плацентации и предшествующего оперативного вмешательства на матке. Из этой группы пациенток при первом скрининге диагноз вращающейся плаценты был поставлен 14-ти пациенткам. При родоразрешении у 13 из 14 пациенток интраоперационно был подтвержден диагноз вращающейся плаценты [11].

Важность ранней диагностики обусловлена высоким риском материнской летальности при недиагностированном до родов вращении плаценты, которая связана с массивной одномоментной кровопотерей при попытке отделения плаценты вручную. Ретроспективные анализы показывают, что кровопотеря во время родов при недиагностированном пренатально вращении плаценты выше по сравнению с предполагаемым до родов диагнозом плацентарного нарушения и составляет соответственно 6100,0 и 2750,0 мл. Следствием этого является частота и объем гемотрансфузий, которые также существенно выше в непредвиденных ситуациях: 94 против 59% [12].

Необходимо отметить, что и в случаях своевременно поставленного диагноза, объем интраоперационной кровопотери остается непредсказуемым, поскольку истинную степень инвазии в подлежащие ткани при современных диагностических возможностях можно оценить только интраоперационно. Таким образом, объем кровопотери во время операций по поводу вращающейся плаценты будет зависеть от степени ее инвазии, хирургической тактики, будь то гистерэктомия, органосохраняющее вмешательство и расширение объема в связи с повреждением прилежащих органов (мочевыводящих путей, мочевого пузыря, крупных сосудов), а также от вида анестезиологического пособия. По публикуемым данным, объем интраоперационной кровопотери при выполнении операций по поводу вращающейся плаценты варьирует от 2000,0 до 7800,0 мл [6]. В целом, при выполнении органосохраняющих операций, медиана средней кровопотери составляет 1500,0 мл (1000,0 – 2500,0 мл). Наиболее массивная кровопотеря отмечена у пациенток с инвазией плаценты в подлежащие органы и ткани, она достигает 3250,0 мл (2200,0 – 6000,0 мл) [13]. При выполнении гистерэктомии по поводу вращающейся плаценты средняя кровопотеря составляет 3000,0 мл и значимо не отличается от кровопотери при выполнении органосохраняющих операций [14]. Крупных исследований по срав-

нению эффективности различных методов интраоперационного гемостаза до настоящего времени не проведено. В литературных обзорах приведены результаты небольших исследований, сравнивающих объемы интраоперационной кровопотери при применении тех или иных методов гемостаза. В одном из таких наблюдений средняя кровопотеря при лигировании внутренних подвздошных артерий составила $2440,0 \pm 1215,0$ мл, при использовании временной окклюзии общей подвздошной артерии – $2186,0 \pm 1353,0$ мл, а при комбинированном компрессионном гемостазе – $1295,0 \pm 520,3,0$ мл. Таким образом, наиболее эффективным методом интраоперационного гемостаза в данном исследовании стал комбинированный компрессионный гемостаз. Но, безусловно, для корректных выводов необходимо проведение крупных хорошо спланированных исследований [15].

Что касается выбора метода анестезиологического пособия при операциях по поводу вращающейся плаценты и его возможного влияния на объем кровопотери, то в настоящее время в сообществе анестезиологов эта проблема активно обсуждается [16]. Доказано, что нейроаксиальные блокады в акушерстве, кроме снижения риска осложнений, связанных с общей анестезией, таких как трудная интубация, аспирация, интранаркозное пробуждение, послеоперационный парез кишечника, позволяют снизить частоту после родовых атонических кровотечений [17-19]. С другой стороны, при развитии массивного кровотечения в условиях нейроаксиальной анестезии с сопутствующей ей симпатической денервацией и при спонтанном дыхании пациентки не всегда возможно обеспечить адекватную тканевую перфузию и доставку кислорода. При высоком риске быстрой массивной кровопотери и объемной инфузионно-трансфузионной терапии более безопасным подходом признается обеспечение ранней респираторной поддержки. В связи с этим все чаще практикуется конверсия регионарной анестезии в общую после извлечения плода и пересечения пуповины при интраоперационном подтверждении вращающейся плаценты. Такой подход обеспечивает контроль за жизненно важными функциями и адекватную оксигенацию тканей в условиях расширения объема операции и продолжающегося кровотечения [20]. Кроме того, опубликованы данные, свидетельствующие об отсутствии значимой разницы в объемах кровопотери и потребности в переливании препаратов донорской крови между регионарными методами и общей анестезией при операциях по поводу вращающейся плаценты [21, 22].

Множественные ретроспективные когортные исследования результатов оперативного лечения пациенток с вращением плаценты показали, что снижение кровопотери, объема донорских гемотрансфузий, а также послеоперационных осложнений и госпиталь-

ного койко-дня наблюдается при оказании помощи в крупных многопрофильных центрах или учреждениях родовспоможения третьего уровня подготовленной мультидисциплинарной командой. Важное значение имеет наличие внутреннего протокола периоперационного ведения таких пациенток. При этом детали подобных протоколов могут отличаться, но общими остаются требования наличия многопрофильной бригады, возможность подключения к операции специалистов узкого профиля, свободный доступ к банку крови, возможности применения кровосберегающих технологий [23]. Таким образом, для успешного лечения пациенток с нарушениями плацентации необходима своевременная диагностика, маршрутизация в многопрофильное или специализированное учреждение, предоперационная подготовка с формированием плана совместного ведения акушерами-гинекологами, анестезиологами-реаниматологами с привлечением смежных специалистов.

Необходимо отметить, что даже при правильной организации лечения пациенток с вращением плаценты сохраняется высокий риск кровопотери и массивной гемотрансфузии. Существующие в настоящее время стандарты лечения массивной кровопотери в акушерстве во многом заимствованы из практики общей хирургии и травматологии. Они предусматривают адекватную компенсацию объема циркулирующей крови, её кислородтранспортной и гемостатической функции введением донорской плазмы, эритроцитарной, тромбоцитарной массы, факторов свертывания крови [24, 25]. Анализ использования компонентов крови в группе пациенток с различной степенью инвазии плаценты во время и после кесарева сечения показывает, что более чем в 73% наблюдений проводится трансфузия эритроцитарной взвеси. Частота массивных трансфузий (более 8 единиц эритроцитарной взвеси) значительно не различается у пациенток с *placenta accreta*, *increta* и *percreta* и составляет 36, 50 и 46% соответственно. Частота периоперационного использования всего спектра препаратов донорской крови также сходна у пациенток с различной степенью инвазии плаценты, что подтверждает непредсказуемость тяжести кровопотери и массивности требуемой трансфузионной терапии [26].

Массивные трансфузии аллогенной крови увеличивают длительность пребывания на реанимационной и госпитальной койке, заболеваемость и летальность в связи с осложнениями, развивающимися в различные сроки после гемотрансфузии [27]. Вопросы иммунологической и инфекционной безопасности донорских сред остаются нерешенными на сегодняшний день. Несмотря на серьезный прогресс в лабораторном скрининге донорской крови на маркеры гемотрансмиссивных инфекций, риск передачи этих инфекций сохраняется как в развитых, так и в раз-

вивающихся странах. Причем риск сохраняется как для «традиционных» вирусов, таких как ВИЧ, вирус гепатита В и С, так и для «новых»: вирус лихорадки Западного Нила, Т-лимфотропный вирус I типа (HTLV-I), вирус простого герпеса 8-го типа (HHV-8), вирус гепатита G, вирус ТТ [28].

По данным Управления США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration), за 2012-2016 гг. в 34% причиной смертельных осложнений, связанных с трансфузией крови и ее компонентов, явилось развитие TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury) - синдрома. На долю гемолитических (не-AB0) осложнений пришлось 10% смертельных исходов, гемолитических (AB0) - 8%. В 10% случаев смерть наступила в результате бактериального заражения, в 30% - в результате циркуляторной перегрузки, анафилаксия как причина смерти зарегистрирована в 6%, и в 2% случаев причиной смерти был шок, не связанный с анафилаксией. Кроме того, заместительная трансфузионная терапия препаратами донорской крови существенно увеличивает использование ресурсов здравоохранения и затраты на лечение.

В связи с изложенным выше, наиболее перспективными методами заместительной трансфузионной терапии при планируемых массивных кровопотерях можно считать предоперационное аутоплазмодонорство, интраоперационную реинфузию отмытых эритроцитов и, возможно, применение препаратов факторов свертывания крови.

На первый взгляд применение факторов свертывания крови в качестве альтернативы трансфузии СЗП обладает рядом преимуществ, таких как снижение частоты посттрансфузионных реакций, гарантированный быстрый эффект. Однако в настоящее время все известные препараты факторов свертывания, за исключением препарата фибриногена, применяются в акушерстве для коррекции гемостаза при кровотечении «off-label» и нет убедительных данных о снижении заболеваемости и летальности при их использовании. Исследование, проведенное в Австралии и Новой Зеландии в период с 2002 по 2008 г., показало снижение объема кровопотери и донорских гемотрансфузий при применении rFVIIa (рекомбинантный активированный седьмой фактор), но не снизило частоту перипартальных гистерэктомий. При этом было зарегистрировано два венозных тромбоэмболических осложнения, связанных с применением этого препарата, что составило 1,9% [29]. Результаты исследования, проведенного в 2015 году в Японии, также не показали преимущества применения рекомбинантного VII фактора для лечения массивных послеродовых кровотечений: гистерэктомия была выполнена в 55% случаев, летальность составила 6%, тромбоэмболические осложнения развились в 6% случаев.

В выводах данного исследования отмечено, что применение rFVIIa для лечения массивного послеродового кровотечения не повлияло на объем кровопотери и исход лечения [30]. Тем не менее, в других исследованиях отмечается снижение потребности в препаратах донорской крови, частоты гистерэктомии после введения первой дозы активированного VII фактора свертывания крови [31]. Практически в каждой статье, посвященной лечению кровотечения препаратом активированного VII фактора свертывания крови, встречается отчет о тромбоземболических осложнениях, что свидетельствует о высоком риске его применения [30, 31]. Таким образом, на сегодняшний день нет убедительных данных об эффективности и безопасности применения препарата активированного VII фактора свертывания при массивных акушерских кровотечениях, также, как и нет официального показания к его применению в таких случаях.

По современным представлениям снижение фибриногена ниже 2 г/л является предиктором высокого риска развития массивного послеродового кровотечения и донорской гемотрансфузии. Применение препарата фибриногена рекомендовано только при его низких значениях при планировании инвазивных процедур, либо в условиях продолжающегося кровотечения, поскольку профилактическое его применение не приводит к снижению кровопотери и гемотрансфузии [32]. В условиях отсутствия на рынке препаратов концентрированного фибриногена, для коррекции приобретенного дефицита фибриногена допустимо применение криопреципитата, который, безусловно, уступает препарату фибриногена по эффективности и безопасности применения [33].

Во время беременности женщина подвергается значительным физиологическим изменениям. Объем плазмы к 34 неделе гестации увеличивается на 50% от исходного. Поскольку увеличение объема плазмы значительно превышает увеличение количества эритроцитов, происходит относительное снижение концентрации гемоглобина и гематокрита. При этом изменений в среднем корпускулярном объеме (MCV) или средней концентрации корпускулярного гемоглобина (MCHC) не наблюдается. Несмотря на гемодилюцию, для этого периода беременности характерна физиологическая гиперкоагуляция. Концентрации некоторых факторов свертывания, особенно VIII, IX и X факторов увеличиваются. Уровень фибриногена повышается на 50%, а фибринолитическая активность снижается. Концентрация эндогенных антикоагулянтов, таких как антитромбин, протеин S, снижается [34]. Гиперкоагуляционное состояние в третьем триместре беременности может быть использовано для создания банка препаратов аутоплазмы, богатой факторами свертывания крови при подготовке к родам с высоким риском кровотечения. В большом проспективном

исследовании было проведено сравнение выживаемости факторов свертывания крови беременных и небеременных женщин при хранении в течение 0, 1, 3 и 5 недель. Отмечено снижение всех факторов свертывания крови во время хранения, кроме фактора XIII, как у беременных, так и у небеременных женщин. Однако в препаратах крови беременных женщин их уровни были значительно выше через 5 недель хранения и оставались достаточно эффективными даже в сравнении с препаратами крови небеременных на 0 неделе хранения. Таким образом, авторы исследования показали, что при соблюдении правильного режима хранения препараты крови беременных женщин могут быть использованы для возмещения дефицита фибриногена и других факторов свертывания при развитии массивной кровопотери. Для сохранения высокой концентрации факторов свертывания плазма, выделенная центрифугированием, обычно подвергается шоковому замораживанию и хранится при температуре ниже -20°C [35].

По данным ряда авторов, предоперационная заготовка аутоплазмы в объеме 450-500 мл у пациенток с высоким риском развития послеродового кровотечения безопасна как для матери, так для плода и позволяет в 2 раза снизить применение донорской плазмы, а в некоторых случаях отказаться от ее использования [36, 37]. С другой стороны, существует мнение, что предоперационная заготовка компонентов аутокрови во время беременности может сопровождаться развитием плацентарной недостаточности. Кроме того, нет однозначного мнения в отношении экономической целесообразности этого метода кровосбережения, поскольку объем кровопотери и потребность в препаратах крови всегда сложно прогнозировать [38-40]. Таким образом, анализируя опубликованные материалы, можно выделить как положительные, так и отрицательные стороны аутодонорства в акушерстве. К положительным относятся: снижение риска передачи инфекции, развития патологических реакций на переливание компонентов аллогенной крови, отсутствие иммуносупрессии, снижение спроса на аллогенные запасы крови. Этот метод может быть единственной альтернативой для пациенток, отказывающихся от переливания аллогенной крови по религиозным причинам. Среди отрицательных сторон необходимо отметить увеличение затрат на расходные материалы и обучение персонала, существующий риск бактериального заражения [40].

Отношение к интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов в акушерстве также неоднозначно. Аутологичные эритроциты могут в значительной степени минимизировать трансфузии аллогенной красной крови у пациенток с высоким риском массивного акушерского кровотечения, низкой предоперационной концентрацией гемоглобина, редкими группа-

ми крови. Наблюдательные исследования показывают снижение потребности в донорских компонентах крови без увеличения неблагоприятных результатов [41-43]. Теоретически при применении этого метода кровосбережения во время кесарева сечения существует риск загрязнения излитой крови околоплодными водами или плодной кровью с последующим развитием эмболии околоплодными водами или аллоиммунизации матери антигенами крови плода. В связи с этим Европейское общество анестезиологов рекомендует применять аппаратную реинфузию в акушерстве только в случаях массивного кровотечения при отсутствии совместимой донорской крови [25]. С другой стороны, в настоящее время эмболия околоплодными водами уже не рассматривается как эмболическое осложнение, а, скорее, как редкая анафилактическая реакция. При наличии риска загрязнения крови резус-несовместимыми эритроцитами плода проводится профилактика иммуноглобулинами. Риск развития несовместимости по АВ0-системе незначителен, поскольку антигены данной системы не полностью развиты к рождению. Исследования возможностей и эффективности применения интраоперационной реинфузии в акушерстве продолжаются. В конце 2017 года опубликованы результаты крупного рандомизированного многоцентрового исследования SALVO, в котором оценивались эффективность, безопасность и экономическая целесообразность реинфузии эритроцитов в сравнении с трансфузией препаратов донорской крови при кесаревом сечении. При рутинном использовании аппаратной реинфузии аутоэритроцитов не наблюдалось снижения количества аллогенных донорских трансфузий. При выделении группы с массивной кровопотерей отмечено значимое снижение частоты применения препаратов донорской крови с 5,6 до 2,5%. В выводах проведенного исследования отмечается необходимость дальнейшего изучения эффективности и безопасности применения интраоперационной реинфузии излившихся эритроцитов при операциях, связанных с нарушениями плацентации, которые сопровождаются субмассивными и массивными кровопотерями. Также требуют тщательного исследования риск иммунизации RhD-отрицательной матери антигенами RhD-положительного плода при больших объемах реинфузии и необходимость последующей профилактики иммуноглобулинами. Случаев развития анафилактической реакции при интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов в данном исследовании не зарегистрировано [44].

Еще одним способом снижения кровопотери, который на сегодняшний день не подвергается сомнению, является применение транексамовой кислоты. Завершившееся в 2017 году исследование WOMAN показало, что по сравнению с плацебо введение транексамовой кислоты на 30% снизило смертность при по-

слеродовых гипотонических кровотечениях без увеличения частоты осложнений, в том числе тромбоэмболических [45]. Результаты этого исследования подтверждаются недавно проведенным метаанализом девяти исследований с участием 2365 пациенток, который показал значительное снижение интра- и послеоперационной кровопотери, частоты донорских гемотрансфузий при введении транексамовой кислоты перед началом кесарева сечения. В данном исследовании также не выявлено увеличения количества тромбоэмболических осложнений [46]. После публикации результатов метаанализа проведено еще три плацебо контролируемых исследования эффективности транексамовой кислоты при введении ее перед оперативным вмешательством. В этих исследованиях также показано сокращение интраоперационной кровопотери, частоты и степени послеоперационного снижения гемоглобина без увеличения неблагоприятных эффектов со стороны матери или новорожденного [47-49]. Несмотря на то, что ни в одном из исследований конкретно не изучалась роль транексамовой кислоты при хирургическом лечении нарушений плацентации, качество проведенных исследований оправдывают ее использование при операциях по поводу вращающейся плаценты.

Проведенный анализ публикаций, касающихся лечения и родоразрешения пациенток с вращающейся плацентой, позволяет сделать следующие выводы:

Учитывая прогнозируемый дальнейший рост частоты кесарева сечения, будет сохраняться актуальность проблемы родоразрешения пациенток с нарушениями плацентации. Необходима оптимизация диагностики вращающейся плаценты, маршрутизации, предоперационной подготовки с формированием плана ведения совместно с акушерами-гинекологами, анестезиологами-реаниматологами с привлечением смежных специалистов. Дальнейшего исследования эффективности требует периоперационная тактика ведения пациенток, оптимизация трансфузионной терапии и изучение хирургических и анестезиологических подходов для дальнейшего снижения показателей заболеваемости и летальности, связанной с массивной кровопотерей и гемотрансфузией.

Поскольку в настоящее время ни один из методов хирургического гемостаза, применяемых при кесаревом сечении у пациенток с вращающейся плацентой, не позволяет избежать риска массивной кровопотери и массивной донорской гемотрансфузии, особую актуальность приобретает возможность использования всего спектра кровесберегающих технологий, доступных на современном этапе. К таким технологиям можно отнести предоперационное аутоплазмодонорство в объеме предполагаемой кровопотери и интраоперационную реинфузию излившихся эритроцитов. Проведенный обзор публикаций на эту тему показы-

вает, что в настоящее время нет доказательных исследований безопасности и эффективности применения этих методов у пациенток с нарушениями плацентации и высоким риском вставания плаценты с прогнозируемой массивной кровопотерей. Таким образом, требуется продолжение исследований в этом направлении с целью определения возможностей применения указанных методов при родоразрешении этой группы пациенток для снижения заболеваемости и летальности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis/ Lale Say, Doris Chou, Alison Gemmill et al.// *Lancet Glob Health*. 2014. T.2, №6. P. 323-333. DOI: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X
2. Clinical Analysis of Postpartum Hemorrhage Requiring Massive Transfusions at a Tertiary Center./ Hu J, Yu ZP, Wang P et al.// *Chin Med Journal*. 2017. №130. P. 581-585. DOI: 10.4103/0366-6999.200545
3. Kerry L. How do we manage blood product support in the massively hemorrhaging obstetric patient?/ L.Kerry, O'Brien, Lynne Uhl// *Transfusion*. 2016;56(9):2165-71. DOI: 10.1111/trf.13753
4. Center of excellence for placenta accrete/ R.M. Silver, K.A. Fox, J.R. Barton et al.// *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2015.-May; 212(5):561-568. DOI:10.1016/j.ajog.2014.11.018
5. A Standardized Approach for Transfusion Medicine Support in Patients With Morbidly Adherent Placenta/ A.K. Panigrahi, A. Yeaton-Massey, S. Bakhtary et al.// *Anesthesia and analgesia*. 2017;125(2):603-608. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002050
6. Silver R.M. Placenta accreta spectrum: accreta, increta, and percreta. / R.M. Silver, K.D. Barbour // *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015 Jun;42(2):381-402. DOI: 10.1016/j.ogc.2015.01.014.
7. Within country inequalities in caesarean section rates: observational study of 72 low and middle income countries/ A.A. Boatin, A. Schlottheuber, A. P. Betran, // *BMJ*. 2018;360:55 DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k55>
8. Robson S. J. Thirty years of the World Health Organization's target caesarean section rate: time to move on/ SJ Robson, C. M. de Costa // *Med J Aust*. 2017 Mar 6;206(4):181-185. DOI:10.5694/mja16.00832
9. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries: National Institute of Child Health and Human Development maternal-fetal medicine units network/ R.M. Silver, M.B. Landon, D.J. Rouse et al. // *Obstetrics & Gynecology*.- 2006;107:1226-32. DOI:10.1097/01.aog.0000219750.79480.84
10. *Obstetric Intensive Care Manual*/ M.R. Foley et al. - 3 edition. -Postpartum hemorrhage, 2010.-29 с.
11. Screening for morbidly adherent placenta in early pregnancy/ J. Panaiotova, M. Tokunaka, K. Krajewska et al.// *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2019;53:101-106 DOI: 10.1002/uog.20104
12. The management and outcomes of placenta accreta, increta, and percreta in the UK: a population-based descriptive study/ K. Fitzpatrick, S. Sellers, P. Spark et al. // *BJOG*. 2013 Aug 7. DOI: 10.1111/1471-0528.12405
13. Efrain Riveros-Perez. Retrospective analysis of obstetric and anesthetic management of patients with placenta accreta spectrum disorders./ Riveros-Perez E, Wood C.// *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2018 Mar;140(3):370-374. DOI: 10.1002/ijgo.12366
14. Management of placenta accreta, diagnosed before birth./A.Dimitrov, T. Garnizov, B. Frundeva et al. // *Akush Ginekol (Sofia)*. 2015;54(8):13-21.
15. Alternative approaches to surgical hemostasis in patients with morbidly adherent placenta undergoing fertility-sparing surgery./ R.G. Shmakov, A.A. Vinititskiy, V.D. Chuprinin, et al.// *Journal Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Feb 5:1-7. DOI:10.1080/14767058.2018.1424821
16. Perioperative and transfusion outcomes in women undergoing cesarean hysterectomy for abnormal placentation / K.F. Brookfield, L.T. Goodnough, D.J. Lyell et al // *Transfusion*. 2014 Jun; 54(6): 1530-1536. DOI: 10.1111/trf.12483
17. The effects of sevoflurane on isolated gravid human myometrium. / R.J. Turner, M. Lambrost, C. Holmes et al // *Anaesth Intensive Care*. 2002;30:591-6. DOI: 10.1177/0310057X0203000508
18. Afolabi BB. Regional versus general anaesthesia for caesarean section. / B.B. Afolabi, F.E. Lesi // *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(10):CD004350. DOI: 10.1002/14651858.CD004350.pub3.
19. The contribution of anaesthesia modus on reducing blood loss during caesarean section./V. Liberis, P. Tsikouras ,T. Vogiatzaki et al. // *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2009;36: 105-109.
20. Riveros-Perez E. Obstetrics Retrospective analysis of obstetric and anesthetic management of patients with placenta accreta spectrum disorders/ E. Riveros-Perez E, C. Wood // *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Mar;140(3):370-374. DOI: 10.1002/ijgo.12366
21. Mode of anesthesia and clinical outcomes of patients undergoing Cesarean delivery for invasive placentation: A retrospective cohort study of 50 consecutive cases./ N. Nguyen-Lu, J.C. Carvalho, J. Kingdom et al. // *Can J Anaesth*. 2016;63:1233-1244. DOI: 10.1007/s12630-016-0695-x.
22. Comparison of general and epidural anesthesia in elective cesarean section for placenta previa totalis: Maternal hemodynamics, blood loss and neonatal outcome. / J.Y. Hong, Y.S. Jee, H.J. Yoon et al.// *Int J Obstet Anesth*. 2003;12:12-16. DOI:10.1016/s0959-289x(02)00183-8
23. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Nonconservative surgical

- management/ L. Allen, E. Jauniaux, S. Hobson et al. // *International Journal of Gynecology&Obstetrics*. 2018;140(3):281-290. DOI: 10.1002/ijgo.12409
24. Toledano R.D. Anesthetic and Obstetric Management of Placenta Accreta: Clinical Experience and Available Evidence/R.D. Toledano, L. R. Leffert et al. // *Current Anesthesiology Reports*. 2017;7(1):93-102.
25. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology First update 2016/ S.A. Kozek-Langenecker, A.B. Ahmed, A. Afshari et al// *European Journal of Anaesthesiology*. 2017;34:332-395. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000630.
26. Perioperative and transfusion outcomes in women undergoing cesarean hysterectomy for abnormal placentation/K. F. Brookfield, L.T. Goodnough, D. J. Lyell et al//*Transfusion*. 2014 Jun; 54(6): 1530–1536. DOI: 10.1111/trf.12483
27. Clinical Management Guidelines for Obstetrician–Gynecologists. Postpartum Hemorrhage/Practice bullet// American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). 2017;183:168-178.
28. Jiburt E.B. «Novie» gemotransmissivnie infekcii i ih profilaktika/ E.B. Jiburt // *Vestnik «MEDSI»*. 2012;16:33-39.
29. Recombinant activated factor VII in obstetric hemorrhage: experiences from the Australian and New Zealand Haemostasis Registry/L.E. Phillips, C. McLintock, W. Pollock et al. // *Anesth Analg*. 2009 Dec;109(6):1908-15. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181c039e6.
30. Experience with recombinant activated factor VII for severe post-partum hemorrhage in Japan, investigated by Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology./M. Murakami ,T. Kobayashi , T. Kubo et al.// *J Obstet Gynaecol Res* 2015 Aug;41(8):1161-8. DOI: 10.1111/jog.12712
31. Recombinant activated factor VII (rFVIIa/ NovoSeven®) in the management of severe postpartum haemorrhage: initial report of a multicentre case series in Japan./ T.Kobayashi, M. Nakabayashi , A. Yoshioka et al.// *Int J Hematol*. 2012 Jan;95(1):57-63. DOI: 10.1007/s12185-011-0974-9.
32. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial. /A.J. Wikkelsø, H.M. Edwards, A. Afshari et al. // *Br J Anaesth*.- 2015 Apr;114(4):623-33. DOI: 10.1093/bja/aeu444.
33. The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage-an observational study./S. Ahmed , C. Harrity , S. Johnson et al//*Transfus Med*. 2012 Oct;22(5):344-9. DOI: 10.1111/j.1365-3148.2012.01178.x.
34. Physiological changes in pregnancy. /P. Soma-Pillay, C. Nelson-Piercy, H. Tolppanen et al. // *Cardiovascular Journal of Africa*. 2016;27(2):89-94. DOI:10.5830/cvja-2016-021
35. Coagulation factors in whole blood collected from pregnant women and stored at 4°C/ M. Minatoguchi, A. Itakura, A. Miki et al.// *Nagoya J Med Sci*. 2016 Feb; 78(1): 1-7.
36. Safety and efficacy of preoperative autologous blood donation for high-risk pregnant women: experience of a large university hospital in Japan./ Y. Yamamoto , T. Yamashita , N.H. Tsuno et al// *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 May;40(5):1308-16. DOI: 10.1111/jog.12348.
37. Krovesberegayuschie tehnologii v akusherskoi praktike: klinicheskie rek-omendacii/ G.T. Suhih, V.N. Serov, L.V. Adamyan// *Klinicheskie rek-omendacii utv. Rossiiskim obschestvom akusherov_ginekologov*. 2014; 15-21.
38. Walunj Ajit. Autologous blood transfusion./ A. Walunj, A. Babb , R. Sharpe// *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*.- 2006; Volume 6, Issue 5, Pages 192-196. DOI:10.1093/bjaceaccp/mkl042
39. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage. / Royal College of Obstetricians & Gynaecologists.// *Guideline № 52*. Desember 2016
40. Jadon A. Blood transfusion practices in obstetric anaesthesia./A. Jadon, R. Bagai. // *Indian Journal Anaesth*. 2014;58(5):629-636. DOI: 10.4103/0019-5049.144674
41. The development and implementation of an obstetric cell salvage service./ N.J. McDonnell, D. Kennedy, L.J. Long et al.// *Anaesth Intensive Care*. 2010;38:492-499. DOI: 10.1177/0310057X1003800313
42. Elagamy A. The use of cell salvage in women undergoing cesarean hysterectomy for abnormal placentation. / A. Elagamy, A. Abdelaziz ,M. Ellaithy// *Int J Obstet Anesth*. 2013;22:289-293. DOI: 10.1016/j.ijoa.2013.05.007
43. Lew E. Implementation of an obstetric cell salvage service in a tertiary women’s hospital./ E. Lew, S. Tagore // *Singapore Med J*. 2015;56:445-449. DOI: 10.11622/smedj.2015121
44. Cell salvage and donor blood transfusion during cesarean section: A pragmatic, multicentre randomised controlled trial (SALVO) / K.S. Khan, Moore PAS, M.J. Wilson et al//*PLoS Med*. 2017;14(12) DOI:10.1371/journal.pmed.1002471
45. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): An international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial./ H. Shakur, I. Roberts ,B. Fawole et al. // *Lancet*. 2017;389:2105-2116. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4
46. Tranexamic acid for preventing postpartum blood loss after cesarean delivery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. / G. Simonazzi, M. Bisulli , G. Saccone et al.// *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95:28-37. DOI: 10.1111/aogs.12798

47. Lakshmi S.D. Role of prophylactic tranexamic acid in reducing blood loss during elective caesarean section: A randomized controlled study. / S.D. Lakshmi, R.J. Abraham // Clin Diagn Res. 2016;10:17-21. DOI: 10.7860/JCDR/2016/21702.9050

48. Role of Intravenous tranexamic acid on caesarean blood loss: A prospective randomised study. / I. Ray, R. Bhattacharya, S. Chakraborty et al. // J Obstet Gynaecol India. 2017;66:347-352. DOI: 10.1007/s13224-016-0915-x.

49. A randomized placebo-controlled trial of preoperative tranexamic acid among women undergoing elective cesarean delivery. / A.M. Maged, O.M. Helal, M.M. Elsherbin et al. // Int J Gynecol Obstet. 2015;131:265-268. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.05.027

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Плахотина Елена Николаевна, д.м.н., заведующая отделением анестезиологии и реанимации, Видновский перинатальный центр (Видное, Россия). E-mail: enp2004@inbox.ru.

Белуосова Тамара Николаевна, к.м.н., главный врач ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр» (Видное, Россия). E-mail: beltamara1@mail.ru.

Куликов Ильяс Александрович, к.м.н., заведующий отделением патологии беременности, Видновский перинатальный центр (Видное, Россия). E-mail: aescularp@inbox.ru.

Павлютина Карина Михайловна, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и ре-

анимации, Видновский перинатальный центр (Видное, Россия). E-mail: pavlyutinak@mail.ru.

Латышев Роман Вячеславович, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, Видновский перинатальный центр (Видное, Россия). E-mail: roman_red-green@mail.ru.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 12.03.2019 г.

AUTHOR CREDENTIALS

Plakhotina Elena N., M.D. (Doctor of Medicine), Head of Anesthesiology and Resuscitation, Vidnovsky Perinatal Center (Vidnoe, Russia). E-mail: enp2004@inbox.ru.

Belousova Tamara N., Cand. Sci. (Med), Chief doctor of State-funded health institution of the Moscow region «Vidnovsky Perinatal Center» (Vidnoe, Russia). E-mail: beltamara1@mail.ru.

Kulikov Ilyas A., Cand. Sci. (Med), Head of the department of pathology of pregnancy, Vidnovsky Perinatal Center (Vidnoe, Russia). E-mail: aescularp@inbox.ru.

Pavlyutina Karina M., anesthesiologist-resuscitator of the Department of Anesthesiology and Resuscitation (Vidnoe, Russia). E-mail: pavlyutinak@mail.ru.

Latyshev Roman V., anesthesiologist-resuscitator of the Department of Anesthesiology and Resuscitation (Vidnoe, Russia). E-mail: roman_red-green@mail.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 12.03.2019

DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-76-83

О.А. Бейлерли*, А.Т. Бейлерли, И.Ф. Гареев

ДЛИННЫЕ НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК КАК НОВЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПРИ РАКЕ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Уфа, Россия

✉ *Бейлерли Озал Арзуман Оглы, Башкирский государственный медицинский университет, 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: obeylerli@mail.ru

Длинные некодирующие РНК (lncRNAs) являются большой группой некодирующих РНК (ncRNAs) длиной более 200 нуклеотидов. lncRNAs, как факторы регуляции, играют важную роль в сложных клеточных процессах, таких как апоптоз, рост, дифференцировка, пролиферация и т.д. В последнее время результаты многих исследований показали также их существенную роль в канцерогенезе. Эндогенные lncRNAs могут секретироваться опухолевыми клетками в биологические жидкости человека в виде микровезикул, экзосом или белковых комплексов, образуя тем самым циркулирующие lncRNAs, которые не деградируют под воздействием РНК и находятся в стабильном состоянии. По сравнению с традиционными биомаркерами, как белки, циркулирующие lncRNAs имеют ряд преимуществ, которые позволят их рассмотреть в качестве новых потенциальных биомаркеров при различных заболеваниях. Была замечена aberrantная экспрессия lncRNAs у больных раком. В этом контексте эндогенные lncRNAs могут регулировать основные характеристики раковых клеток, контролируя экспрессию онкогенов, связанных с их супрессивными и онкогенными функциями. Следовательно, циркулирующие lncRNAs могут быть отличными биомаркерами и при раковых заболеваниях. Знания молекулярных механизмов, с помощью которых lncRNAs способствуют развитию рака, улучшит наше понимание в этиологии, и откроют горизонты для разработки новых биомаркеров. В данной работе рассмотрены текущие знания об изменении профиля экспрессии циркулирующих lncRNAs при раке, а также методы их обнаружения.

Ключевые слова: длинРНК, биомаркер, жидкость, рак, экспрессия, диагностика.**Ссылка для цитирования** Бейлерли О.А., Бейлерли А.Т., Гареев И.Ф. Длинные некодирующие РНК как новейшие перспективные биомаркеры при раке. Инновационная медицина Кубани. 2019; 14(2): 76-83. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-76-83**ORCID ID** О.А. Бейлерли, <https://0000-0002-6149-5460>
А.Т. Бейлерли, <https://0000-0002-3486-6246>
И.Ф. Гареев, <https://0000-0002-4965-0835>**О.А. Beylerli*, А.Т. Beylerli, I.F. Gareev**

LONG NON-CODING RNA AS THE NEWEST PERSPECTIVE BIOMARKERS IN CANCER

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Healthcare Ministry of the Russian Federation, Republic Bashkortostan, Ufa, Russia

✉ *Beylerli Ozal Arzuman Ogly, Bashkir State Medical University, 450008, Republic Bashkortostan, Ufa, 3, Lenina street, e-mail: obeylerli@mail.ru

Long non-coding RNAs (lncRNAs) are a large group of non-coding RNAs (ncRNAs) which are more than 200 nucleotides in length. lncRNAs, as regulation factors, show an important role in complex cellular processes, such as apoptosis, growth, differentiation, proliferation, etc. Recently, the results of many studies have also shown their significant role in carcinogenesis. Endogenous lncRNAs are known to be secreted by tumor cells in human biological fluids in the form of microvesicles, exosomes, or protein complexes, thereby forming circulating lncRNAs that do not degrade under the influence of RNases and are in a stable state. Compared with traditional biomarkers, as proteins circulating lncRNA have several advantages that will

allow to consider circulating lncRNA as a new potential biomarker for various diseases. Aberrant expression of lncRNAs was observed in cancer patients. In this context, endogenous lncRNAs can regulate the main characteristics of cancer cells, controlling the expression of oncogenes associated with their suppressive and oncogenic functions. Consequently, circulating lncRNAs can be excellent biomarkers for cancer. Knowledge of the molecular mechanisms by which lncRNAs contribute to the development of cancer will improve our understanding of etiology, and open up horizons for the development of new biomarkers. In this paper, we will analyze current knowledge about the change in the expression profile of circulating lncRNAs in cancer, as well as methods for their detection.

Keywords:

lncRNA, biomarker, fluid, cancer, expression, diagnostics.

For citatio

Beylerli O.A., Beylerli A.T., Gareev I.F. Long Non-Coding RNA as the Newest Perspective Biomarkers in Cancer. *Innovative Medicine of Kuban*. 2019; 14(2): 76-83. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-76-83

ORCID ID

O.A. Beylerli, <https://0000-0002-6149-5460>

A.T. Beilerli, <https://0000-0002-3486-6246>

I.F. Gareev, <https://0000-0002-4965-0835>

ВВЕДЕНИЕ

Длинные некодирующие РНК (lncRNAs) являются большой группой некодирующих РНК (ncRNAs) и классифицируются как транскрипты длиной 200 нуклеотидов [1]. Они транскрибируются РНК-полимеразой II и контролируются транскрипционными активаторами комплекса SWI / SNF. Большинство генерируемых транскриптов lncRNA срачивают, закрывают и полиаденилируют аналогично молекулам мРНК. lncRNAs представляют собой большую (> 80%) гетерогенную группу ncRNAs, причем их экспрессия зависит от тканевого и клеточного контекста [2]. После открытия HNA и XIST lncRNAs в 1990-х годах, lncRNAs per se первоначально рассматривались как транскрипционный шум практически без функции [3]. Однако после идентификации в качестве класса молекул РНК в 2002 году последующие исследования выявили важность и незаменимость lncRNA в различных клеточных процессах, включая транскрипцию, внутриклеточную транспортировку и ремоделирование хромосом [4]. Кроме того, lncRNAs, функционирующие как регуляторные факторы, были определены для нескольких сложных клеточных процессов, таких как гибель клеток, рост, дифференциация; установление идентичности, контролируя апоптоз, эпигенетическую регуляцию, геномный импринтинг (отпечатывание), альтернативное срачивание, регуляцию экспрессии генов на посттранскрипционном уровне, модификацию хроматина [5]. lncRNAs могут присутствовать практически во всех клеточных компартментах [6]. Однако многие lncRNAs были идентифицированы в ядре и цитоплазме клеток [7, 8]. При помощи вторичных структур, таких как stem loops, hairpins, в результате посттранскрипционных модификаций, lncRNAs взаимодействуют с белками и хроматином [4]. lncRNAs можно сортировать в зависимости от их структуры, последователь-

ности, функции, локализации, метаболизма и взаимодействия с белок-кодирующими генами или другими элементами ДНК [9]. Недавно Wang и др. классифицировали различные типы lncRNAs в зависимости от их геномного положения, влияния на последовательности ДНК, механизма функционирования и механизма нацеливания [10]. Кроме того, lncRNAs можно классифицировать по нескольким категориям, включая чувствительные lncRNAs, антисмысловые (antisense) lncRNAs, двунаправленные lncRNAs, интронные lncRNAs, интергенные lncRNAs, промотор-ассоциированные lncRNAs и нетранслируемые области – (UTR-) связанные с lncRNAs [7, 8]. Кроме того, для создания сложных данных из нескольких типов экспериментов в эту структуру требуется разработка усовершенствованных инструментов, выявляющих ассоциации между кодированием и некодированием транскриптов. Ассоциация lncRNAs в канцерогенезе наблюдалась из-за их дифференциальной экспрессии в опухолях по сравнению с нормальными тканями [10]. H19, MALAT1 и PCA3 являются высоко экспрессированными в опухолях lncRNAs, которые были охарактеризованы до появления технологий секвенирования следующего поколения [11]. Было продемонстрировано, что опухолегенез в основном является результатом эктопической экспрессии lncRNA [12]. lncRNAs регулируют несколько онкогенов и генов-супрессоров опухолей, которые контролируют пролиферацию, апоптоз, ангиогенез, инвазию, миграцию и метастазирование опухолевых клеток на транскрипционном и посттранскрипционном уровне [13]. Кроме того, lncRNA-опосредованная регуляция ремоделирования хроматина имеет важное значение для целостности ядерной структуры [5]. В последние годы методы последовательного и высокопроизводительного секвенирования нового поколения позволили добиться значительного прорыва в идентификации и

характеристике lncRNA. Это привело к постоянному увеличению количества данных, объясняющих дерегулированные lncRNAs, связанное с развитием различных типов рака [14]. В этой статье кратко рассмотрим циркулирующие lncRNAs и методы их обнаружения.

ОСОБЕННОСТИ lncRNA И МЕТОДЫ ИХ АНАЛИЗА

Ранняя диагностика раковых заболеваний приводит к более эффективной терапии, в результате чего увеличивается продолжительность и качество жизни пациентов. Поэтому поиск надежных и точных биомаркеров для ранней диагностики и прогнозирования, а также мониторинга реакции на терапию является острой проблемой и по сей день. Изучение молекул ДНК или РНК для использования в качестве потенциальных биомаркеров не является инновационным, и, к сожалению, до сих пор не применимо в клинической практике. Обнаружение aberrантной или дисрегулированной экспрессии эндогенных lncRNAs в образцах клеток и тканей, а также циркулирующих lncRNAs в биологических жидкостях организма человека является выполнимой задачей в наши дни с использованием различных методов [15]. Белки как биомаркеры являются чувствительными индикаторами нормальных биологических, патогенных процессов, включая онкологию, или реакцией на конкретное вмешательство или терапию. Но белки уступают lncRNAs по нескольким причинам: циркулирующие lncRNAs находятся в очень стабильном состоянии во многих жидкостях организма; обладают высокой чувствительностью и специфичностью по отношению к определенной патологии, включая рак; lncRNAs могут быть обнаружены на ранних стадиях заболевания еще до проявления экспрессии белков; lncRNAs играют роль практически во всех клеточных функциях [15, 16]. Идеальный биомаркер должен быть простым для обнаружения из различных источников, требуя простой методологии измерения. Однако в случае циркулирующих lncRNAs возникают некоторые проблемы, необходимость решения которых является важным вопросом еще до внедрения их в клиническую работу. Считается, что хороший биомаркер должен быть доступным и легко получен из множества видов биологических жидкостей человека. lncRNAs присутствуют во всех клетках, периферической цельной крови, сыворотке, плазме, слюне, моче, цереброспинальной жидкости [17, 18], но не все lncRNAs присутствуют в каждом типе биологического материала. Например, Tang и др. наблюдали присутствие HOTAIR, HULC, MALAT1, MEG-3, NEAT-1 и UCA1 в клетках плоскоклеточного рака ротовой полости, но в слюне обнаруживались только HOTAIR и MALAT1

[19]. Важное значение имеет стабильность биомаркеров в среде. Предполагается, что lncRNAs менее стабильны в биологических жидкостях и легче подвержены деградированию РНКазми, чем циркулирующие микроРНК (miRNAs), причиной тому является длина нуклеотидов. Однако Kraus и др. показали, что некоторые lncRNAs более устойчивы, чем микроРНК [20]. Другие также указали, что более стабильны интрагенические и цис-антисмысловые lncRNAs (период полувыведения более 16 часов) от числа большинства lncRNAs, которые были получены от интронов [19, 21]. Конкретный период полувыведения lncRNA зависит не только от его места кодирования в модификациях генома, но также от субклеточной локализации и функции [21]. Более того, присутствие некоторых lncRNAs в жидкостях организма, таких как плазма крови и резистентность их к воздействию РНКаз и инкубации в течение ночи при комнатной температуре, подтверждает высокую стабильность этих транскриптов [22]. С другой стороны, анализ как белок-кодирующих РНК, так и lncRNAs, экстрагированных из фиксированных формалином парафинов различных тканей (FFPE), затруднен из-за их низкой стабильности [23].

Следующий вопрос касается стандартизации метода изоляции РНК из образцов. Существуют недостатки конкретных методов отбора и хранения материалов. Можно сравнить раковую ткань с контрольными здоровыми образцами тканей от одного и того же пациента или с образцами здоровых доноров без онкологии в анамнезе. По нашему мнению, образцы здоровых тканей от исследуемых пациентов с раком не являются лучшими эталонами для стандартизации из-за риска получения ложных результатов от воспалительного процесса. Также отсутствуют эталонные методы изоляции РНК, включая циркулирующие lncRNAs. Эндогенные lncRNAs из тканей и клеточных культур обычно экстрагируют, используя стандартные методы для изоляции РНК на основе классических методов, как TRIzol или более новых, основанных на колоночной системе с диоксидом кремния. Метод изоляции, по-видимому, не влияет на результаты определения количества lncRNA, но нет доступных данных, поддерживающих это утверждение. Однако подход на основе колонок, по-видимому, лучше, чем экстракция с TRIzol, особенно в случае экстракции РНК из биологических жидкостей организма [24]. Для циркулирующих lncRNAs выбор вида образца, их обработка, а также наличие клеток крови, в случае с плазмой или сывороткой, влияют на процесс подготовки образца и дальнейшие результаты. Из-за коагуляции и гемолиза клетки крови высвобождают эндогенные lncRNAs в плазму или сыворотку, влияя на результаты [24]. Однако использование этих специальных трубок для

сбора крови может свести к минимуму уровень фоновой РНК и исключить ложные результаты при количественной оценке [25]. Другим очень важным вопросом является определение качества и количества циркулирующих lncRNAs. С помощью спектрофотометра NanoDrop-2000 можно определить количественные и качественные показатели тотальной РНК, но мы можем ориентироваться по ним и для lncRNA. Биологические жидкости в отличие от клеточных культур имеют очень низкие концентрации РНК в пределах 15-100 нг/мкл. Таким образом, количественное и качественное определение тотальной РНК из биологических жидкостей с такими показателями, как 260/280 или 260/230 с использованием спектрофотометра Nanodrop-2000, часто является неточным. Например, показатели 260/280 должны равняться 2 нм, где это показатель содержания белка; показатели 260/230 должны равняться 1,8-2,2 нм, где это показатель содержания сахаридов. Эти показатели значительно ниже у тотальной РНК из биологических жидкостей [26]. Также в обнаружении lncRNA следует рассмотреть количественную оценку и определение транскрипционной активности гена lncRNA (метилирование). Существует много методов для их определения: иммунопреципитация lncRNA; гибридизация lncRNA in-situ; анализ Au-NP (основанный на наночастицах); анализ вестерн-блоттинга lncRNA; секвенирование РНК (RNA-Seq); микрочипы (microarray); широко используемый в реальном времени метод ПЦР (qRT-PCR) или более новая разработка – цифровая ПЦР (ddPCR). Выбор надлежащего метода анализа зависит от вида исследования (скрининга или специфического обнаружения), типа источника материала и затрат. Наиболее распространенными методами исследования lncRNA являются анализы гибридизации, особенно qRT-PCR. Доступная платформа для измерения уровня экспрессии циркулирующих lncRNAs qRT-PCR позволяет провести простое и быстрое исследование нескольких десятков целей на основе Ct анализа (cycler threshold) за один цикл. Микрочипы могут проверить уровень экспрессии более 30 000 lncRNAs без сложных методов биоинформатики в отличие от секвенирования нового поколения (Next-generation sequencing, NGS) [27]. Более того, эксперименты с микрочипами, по-видимому, менее точны, в отличие от работы с qRT-PCR. К тому же, работа с микрочипами или NGS является дорогостоящей. Простота выполнения и низкая стоимость, а также доступность наборов определения количества lncRNA с четко определенным рабочим процессом, по-видимому, делает qRT-PCR “золотым стандартом” профилирования уровня экспрессии молекул РНК, включая циркулирующие lncRNAs. Метод qRT-PCR, используемый в исследованиях с циркулирующими lncRNAs, основан на использовании зондов-

красителей, таких как SYBR-Green и TaqMan. Анализ qRT-PCR требует правильного выбора метода синтеза кДНК на платформе ПЦР обратной транскрипции (RT-PCR) и правильных генов для стандартизации раковых образцов. Стандартных методов обратной транскрипции lncRNA нет. Некоторые lncRNAs имеют эндогенные поли (А)-хвосты (poly(A)-tails), другие же не обладают этими элементами. Более того, большинство lncRNA присутствует в низких количествах копий, и это затрудняет количественное определение с помощью обычных методов. Эти lncRNAs требуют добавления олигонуклеотидных праймеров (олиго (dT) primers) перед синтезом кДНК. Этот подход позволяет повысить специфичность и чувствительность количественной оценки lncRNA [28]. Однако в большинстве исследований кДНК получают с использованием наборов (kit), уже содержащих смеси олиго (dT) и случайных гексамерных праймеров (random primers). Использование правильного контрольного гена для нормализации (reference gene) по-прежнему проблематично в измерении уровня экспрессии циркулирующих lncRNAs с использованием qRT-PCR. С отсутствием таких генов, большинство исследований с циркулирующими lncRNAs основаны на U6 (RNU6B). Все это может повлиять на конечный результат исследования. Проблемы с нормализацией наблюдались в случае исследований уровня экспрессии с циркулирующими микроРНК. Малые ядрышковые РНК (SnoRNAs), такие как RNU6B, используемые в качестве нормализации для циркулирующих микроРНК, имеют проявления низкой экспрессии за счет нестабильности в биологических жидкостях. Эта ситуация предполагает, что надлежащая нормализация является важным шагом в представлении и сравнении данных. Следует также проверить, нуждаются ли в специфических генах для нормализации как эндогенных, так и циркулирующих lncRNAs в различных типах тканей. Например, имеются специфические контрольные гены при исследованиях эндогенных lncRNAs, которые подходят только для исследований ткани мозга. Некоторые могут быть применены как универсальные гены при профилировании экспрессии lncRNA в различных типах глиом и нормальных тканей. Таким образом, следует проверить, есть ли необходимость в различных типах контрольных генов для специфически связанных lncRNAs со злокачественными опухолями, такими как рак. В своей работе Fang и др. проверили 16 различных контрольных генов в отношении раковых, метастазирующих и нормальных клеток (таких как *ACTB*, *TUBA3*, *KALPHA1*, *GAPDH* или *B2M*); например, *ACTB* был выбран в качестве наилучшего контрольного гена для MALAT1 [28]. До сих пор открытым вопросом является нормализация циркулирующих lncRNAs. Dong и др. подтвер-

дили полезность *ACTB*, *GAPDH*, *HPRT*, *18S PFK*, *CYC* и *GUSB* в качестве контрольных генов для нормализации в сыворотке здоровых и больных раком, и *ACTB* был выбран как лучший контрольный ген. Более того, *ACTB* стабилен после изменения температуры в образцах сыворотки [29]. Несмотря на многочисленные проблемы с методами профилирования экспрессии, циркулирующие lncRNAs при надлежащих лабораторных условиях, по-видимому, являются хорошими кандидатами в качестве биомаркеров раковых заболеваний, и это заключение подтверждается многими исследованиями.

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ lncRNAs КАК БИОМАРКЕРЫ РАКА

Экспрессия lncRNAs сильно связана с развитием различных опухолей и может быть обнаружена в жидкостях организма пациента при нескольких типах рака. Что касается их участия в развитии злокачественных новообразований, то по сравнению с нормальными тканями, lncRNAs обычно делятся на онкогенные или опухолевые супрессоры, которые повышают или понижают уровень экспрессии генов соответственно. Для нескольких из lncRNAs уже было продемонстрировано, что они могут быть эффективно использованы в качестве диагностических и прогностических биомаркеров рака в клинической практике. PCA3 недавно был одобрен как специфический биомаркер в моче при раке предстательной железы. Эта lncRNA обеспечивает лучшую чувствительность и специфичность по сравнению с широко используемым анализом крови на ПСА, главным образом, из-за значительно более высокой экспрессии в раковых клетках предстательной железы [30-33]. Мета-анализ нескольких исследований определил достоверность уровней PCA3 в образцах мочи для диагностики рака предстательной железы с суммарной чувствительностью 62% и спецификой 75%. PCA3 также имеет прогностическую ценность для рака предстательной железы, поскольку его экспрессия прямо взаимосвязана с агрессивностью опухоли [34, 35].

Было обнаружено, что HOTAIR высоко экспрессируется в образцах слюны пациентов с плоскоклеточной карциномой ротовой полости. Поскольку для пациентов с метастазами были определены более высокие уровни экспрессии HOTAIR в клетках, эта lncRNA является «серьезным кандидатом» на диагностику метастатического рака полости рта. Кроме того, была определена связь между повышенным уровнем HOTAIR в клетках и низким прогнозом с более высокой смертностью у пациентов с колоректальным раком. Уровни экспрессии HOTAIR также могут прогнозировать время выживания пациентов. Таким образом, HOTAIR представляет собой эффективный отрицательный прогностический био-

маркер при колоректальном раке в образцах крови [36]. HULC может быть обнаружен в плазме и клетках периферической крови и значительно экспрессируется у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, что делает его новым биомаркером рака печени. HULC, обнаруженный в крови, также был предложен в качестве диагностического биомаркера рака желудка [37]. MALAT1 представляет собой перспективный диагностический биомаркер, обнаруживаемый в крови, для эффективного выявления рака легких. Одно исследование показало повышенные уровни экспрессии MALAT1 в цельной крови пациентов с метастатическим раком легкого [38].

Из-за относительно низкой экспрессии и низкой чувствительности обнаружения (чувствительность 56%, показатель 96%) при диагностике немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), MALAT1 не считается подходящим в качестве независимого биомаркера для диагностики рака легких, его следует скорее использовать в качестве дополнительного биомаркера [39]. В дополнение к раку легких MALAT1 зарекомендовал себя как биомаркер с повышенной экспрессией, обнаруженный в плазме и моче пациентов с раком предстательной железы, с чувствительностью и спецификой 58,6 и 84,8% соответственно. MALAT1 также помог предсказать результаты биопсии предстательной железы [40]. Повышенные экспрессирующие профили H19 были определены в образцах плазмы пациентов с раком желудка. H19 обладает большим потенциалом в качестве перспективного биомаркера из-за его высокой диагностической ценности для обнаружения рака желудка (чувствительность 82,9%, удельный вес 72,9%). Он эффективнее при диагностике рака желудка на ранней стадии, чем обычные биомаркеры, такие как CEA и CA199, с чувствительностью 85,5%, специфичностью 80,1%. В недавнем исследовании были продемонстрированы механизмы регуляции linc00974 и KRT19 в клетках при гепатоцеллюлярной карциноме. Обнаружено, что снижение экспрессии linc00974 *in vitro* ингибировало пролиферацию и инвазию раковых клеток путем активации апоптоза и остановки клеточного цикла, который был подтвержден *in vivo*. Кроме того, была идентифицирована miR-642 в качестве конкурирующей эндогенной РНК (ceRNA), регулируемой linc00974 и KRT19. Повышение экспрессии linc00974 приводит к гипометилированию ДНК, который в свою очередь индуцирует повышение активности KRT19 и, в результате, активацию сигнальных путей Notch и TGF-бета. Notch известен как онкоген с анти-апоптотическими свойствами в различных злокачественных опухолях, включая гепатоцеллюлярную карциному. Кроме того, после хирургической резекции гепатоцеллюлярной карциномы уровни экспрессии циркулирующего linc00974 в плазме значительно уменьшились.

Комбинированный анализ Linc00974F-1 с CYFRA21-1 показал, что они представляет собой фракцию KRT19 в плазме, который является биомаркером рака легких и может быть эффективным при прогнозировании роста метастазов при гепатоцеллюлярной карциноме [41]. Также имеются данные о диагностической эффективности комбинаций микроРНК и MALAT1 в качестве биомаркеров при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ). Используя qRT-PCR, оценивался профиль экспрессии 11 микроРНК и MALAT1 в сыворотке 36 здоровых людей и 36 пациентов с НМРЛ. Исследователи показали изменение экспрессии 3 микроРНК (miR-1254, miR-485-5p, miR-574-5p) и MALAT1 [42].

ВЫВОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

lncRNAs являются относительно большой и гетерогенной группой некодирующих РНК и считаются подходящими диагностическими и прогностическими биомаркерами при раке. В последние годы циркулирующие lncRNAs оказались чрезвычайно ценными при выявлении различных типов рака. Их использование в качестве биомаркеров удобно тем, что они могут быть выделены из биологических жидкостей быстро и неинвазивно у онкологических пациентов, учитывая их стабильность и защищенность от деградирования РНКазами. Их можно обнаружить в образцах крови, плазмы, сыворотки, мочи, слюны и желудочного сока, используя множество платформ, таких как qRT-PCR, микрочипы и секвенирование (RNA-seq). Поскольку концентрация циркулирующих lncRNAs обильна в различных жидкостях организма, в основном в зависимости от типа рака, диагноз и прогноз рака в настоящее время зависят от сочетания смежных биомаркеров, таких как целевые lncRNAs и ранее установленные биомаркеры. Некоторые циркулирующие lncRNAs уже зарекомендовали себя как перспективные биомаркеры, в будущем нас ожидает еще больше исследований и открытий в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mattick JS. Non-coding RNAs: the architects of eukaryotic complexity. *EMBO Reports*. 2001;2(11):986–991. <https://doi.org/10.1093/embo-reports/kve230>
- Alam T, Medvedeva YA, Jia H, Brown JB, Lipovich L, and Bajic VB. Promoter analysis reveals globally differential regulation of human long non-coding RNA and protein-coding genes. *PloS One*. 2014;9(10):e109443.
- van Bakel H and Hughes TR. Establishing legitimacy and function in the new transcriptome. *Briefings in Functional Genomics & Proteomics*. 2009;8(6):424–436. <https://doi.org/10.1093/bfpg/elp037>
- Rinn JL and Chang HY. Genome regulation by long non-coding RNAs. *Annual Review of Biochemistry*. 2012;81:145–166. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-051410-092902>
- Wilusz JE, Sunwoo H, and Spector DL. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world. *Genes & Development*. 2009;23(13):1494–1504. <https://doi.org/10.1101/gad.1800909>
- Flippot R, Malouf GG, Su X, Mouawad R, Spano JP, and Khayat D. Cancer subtypes classification using long non-coding RNA. *Oncotarget*. 2016;7(33):54082–54093.
- Derrien T, Johnson R, Bussotti G et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome Research*. 2012;22(9):1775–1789. <https://doi.org/10.1101/gr.132159.111>
- Ponting CP, Oliver PL, and Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell*. 2009;136(4):629–641.
- Wang Q, Gao S, Li H, Lv M, and Lu C. Long noncoding RNAs (lncRNAs) in triple negative breast cancer. *Journal of Cellular Physiology*. 2017;9999:1–8. <https://doi.org/10.1002/jcp.25830>
- Bartonicek N, Maag JLV, and Dinger ME. Long non-coding RNAs in cancer: mechanisms of action and technological advancements. *Molecular Cancer*. 2016;15(1):43.
- Zhang Y, Shields T, Crenshaw T, Hao Y, Moulton T, and Tycko B. Imprinting of human H19: allele-specific CpG methylation, loss of the active allele in Wilms tumor, and potential for somatic allele switching. *American Journal of Human Genetics*. 1993;53(1):113–124.
- Shi T, Gao G, and Cao Y. Long noncoding RNAs as novel biomarkers have a promising future in cancer diagnostics. *Disease Markers*. 2016;2016:10. <https://doi.org/10.1155/2016/9085195>
- Ji Q, Liu X, Fu X, et al. Resveratrol inhibits invasion and metastasis of colorectal cancer cells via MALAT1 mediated Wnt/beta-catenin signal pathway. *PloS One*. 2013;8(11):e78700. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078700>
- Clark MB, Mercer TR, Bussotti G, et al. Quantitative gene profiling of long noncoding RNAs with targeted RNA sequencing. *Nature Methods*. 2015; 12 (4): 339–342. <https://doi.org/10.1038/nmeth.3321>
- Yarmishyn AA, Kurochkin IV. Long noncoding RNAs: a potential novel class of cancer biomarkers. *Front Genet*. 2015;6:145. <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00145>
- Viereck J1, Thum T2. Circulating Noncoding RNAs as Biomarkers of Cardiovascular Disease and Injury. *Circ Res*. 2017 Jan 20;120(2):381-399. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308434>.

17. Eissa S, Matboli M, Essawy NO, Shehta M, Kotb YM. Rapid detection of urinary long non-coding RNA urothelial carcinoma associated one using a PCR-free nanoparticle-based assay. *Biomarkers*. 2015;20:212–7. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2015.1062918>
18. Zhang H, Zhao L, Wang YX, Xi M, Liu SL, Luo LL. Long non-coding RNA HOTTIP is correlated with progression and prognosis in tongue squamous cell carcinoma. *Tumour Biol*. 2015;36:8805–9. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3645-2>
19. Tang H, Wu Z, Zhang J, Su B. Salivary lncRNA as a potential marker for oral squamous cell carcinoma diagnosis. *Mol Med Rep*. 2013;7:761–6. <https://doi.org/10.3892/mmr.2012.1254>
20. Kraus TF, Greiner A, Guibourt V, Kretzschmar HA. Long non-coding RNA normalisers in human brain tissue. *J Neural Transm (Vienna)* 2015;122:1045–54. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1352-6>
21. Clark MB, Johnston RL, Inostroza-Ponta M, Fox AH, Fortini E, Moscato P, Dinger ME, Mattick JS. Genome – wide analysis of long noncoding RNA stability. *Genome Res*. 2012;22:885–98. <https://doi.org/10.1101/gr.131037.111>
22. Zhou X, Yin C, Dang Y, Ye F, Zhang G. Identification of the long non-coding RNA H19 in plasma as a novel biomarker for diagnosis of gastric cancer. *Sci Rep*. 2015;5:11516. <https://doi.org/10.1038/srep11516>
23. Kokkat TJ, Patel MS, McGarvey D, LiVolsi VA, Baloch ZW. Archived formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) blocks: A valuable underexploited resource for extraction of DNA, RNA, and protein. *Biopreserv Biobank*. 2013;11:101–6. <https://doi.org/10.1089/bio.2012.0052>
24. Qi P, Zhou XY, Du X. Circulating long non-coding RNAs in cancer: current status and future perspectives. *Mol Cancer*. 2016;15:39. <https://doi.org/10.1186/s12943-016-0524-4>
25. Qin J, Williams TL, Fernando MR. A novel blood collection device stabilizes cell-free RNA in blood during sample shipping and storage. *BMC Res Notes*. 2013;6:380. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-6-380>
26. Bell E, et al. A Robust Protocol to Quantify Circulating Cancer Biomarker MicroRNAs. *Methods Mol Biol*. —2017. — Vol. 1580. P. 265-279. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6866-4_18
27. Oleksiewicz U, Tomczak K, Woropaj J, Markowska M, Stepniak P, Shah PK. Computational characterisation of cancer molecular profiles derived using next generation sequencing. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2015;19(1A):A78–A91. <https://doi.org/10.5114/wo.2014.47137>
28. Fang Z, Zhang S, Wang Y, et al. Long non-coding RNA MALAT-1 modulates metastatic potential of tongue squamous cell carcinomas partially through the regulation of small proline rich proteins. *BMC Cancer*. 2016;16:706. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2735-x>
29. Shi T, Gao G, Cao Y. Long Noncoding RNAs as Novel Biomarkers Have a Promising Future in Cancer Diagnostics. *Dis Markers*. 2016;2016:9085195. <https://doi.org/10.1155/2016/9085195>
30. Huang JL, Zheng L, Hu YW, and Wang Q. Characteristics of long non-coding RNA and its relation to hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis*. 2014;35(3):507–514.
31. Lee GL, Dobi A, and Srivastava S. Prostate cancer: diagnostic performance of the PCA3 urine test. *Nature Reviews. Urology*. 2011;8(3):123-124. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2011.10>
32. Shappell SB, Fulmer J, Arguello D, Wright BS, Oppenheimer JR, and Putzi MJ. PCA3 urine mRNA testing for prostate carcinoma: patterns of use by community urologists and assay performance in reference laboratory setting. *Urology*. 2009;73(2):363–368.
33. Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *European Urology*. 2003;44(1):8–15. [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(03\)00201-x](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(03)00201-x)
34. Merola R, Tomao L, Antenucci A, et al. PCA3 in prostate cancer and tumor aggressiveness detection on 407 high-risk patients: a National Cancer Institute experience. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR*. 2015;34(1):15. <https://doi.org/10.1186/s13046-015-0127-8>
35. Chevli KK, Duff M, Walter P, et al. Urinary PCA3 as a predictor of prostate cancer in a cohort of 3,073 men under-going initial prostate biopsy. *The Journal of Urology*. 2014;191(6):1743–1748. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.12.005>
36. Svoboda M, Slyskova J, Schneiderova M, et al. HOTAIR long non-coding RNA is a negative prognostic factor not only in primary tumors, but also in the blood of colorectal cancer patients. *Carcinogenesis*. 2014;35(7):1510–1515. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgu055>
37. Zhao Y, Guo Q, Chen J, Hu J, Wang S, and Sun Y. Role of long non-coding RNA HULC in cell proliferation, apoptosis and tumor metastasis of gastric cancer: a clinical and in vitro investigation. *Oncology Reports*. 2014;31(1):358–364. <https://doi.org/10.3892/or.2013.2850>
38. Guo F, Yu F, Wang J, et al. Expression of MALAT1 in the peripheral whole blood of patients with lung cancer. *Biomedical Reports*. 2015;3(3):309–312. <https://doi.org/10.3892/br.2015.422>
39. Weber DG, Johnen G, Casjens S, et al. Evaluation of long noncoding RNA MALAT1 as a candidate blood-based biomarker for the diagnosis of non-small cell lung cancer. *BMC Research Notes*. 2013;6(1):518. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-6-518>

40. Wang F, Ren S, Chen R, et al. Development and prospective multicenter evaluation of the long noncoding RNA MALAT-1 as a diagnostic urinary biomarker for prostate cancer. *Oncotarget*. 2014; 5(22):11091–11102. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2691>

41. Peng H, Wang J, Li J, Zhao M, Huang SK, Gu YY, Li Y, Sun XJ, Yang L, Luo Q, Huang CZ. A circulating non-coding RNA panel as an early detection predictor of non-small cell lung cancer. *Life Sci*. 2016;151:235-242. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.03.002>

42. Tang J, Zhuo H, Zhang X, Jiang R, Ji J, Deng L, Qian X, Zhang F and Sun B. A novel biomarker Linc 00974 interacting with KRT19 promotes proliferation and metastasis in hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis*. 2014;5(12): e1549. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.518>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бейлерли Озал Арзуман Оглы, аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет (Уфа, Россия). E-mail: obeyleerli@mail.ru.

Бейлерли Аферин Таги Кызы, клинический ординатор 2 года обучения на кафедре акушерства и гинекологии №1, Башкирский государственный меди-

цинский университет (Уфа, Россия). E-mail: agamidli@mail.ru.

Гареев Ильгиз Фанилевич, аспирант кафедры нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет (Уфа, Россия). E-mail: ilgiz_gareev@mail.ru.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 22.03.2019 г.

AUTHOR CREDENTIALS

Beylerli Ozal Arzuman Ogly, postgraduate student of urology department with ICPE course, Bashkir State Medical University (Ufa, Russia). E-mail: obeyleerli@mail.ru.

Beyrerli Aferin Tagi Kyzy, resident of 2 course, obstetrics and gynaecology department #1, Bashkir State Medical University (Ufa, Russia). E-mail: agamidli@mail.ru.

Gareev Ilgiz Fanilevich, postgraduate student, department of neurosurgery and medical rehabilitation with ICPE course, Bashkir State Medical University (Ufa, Russia). E-mail: ilgiz_gareev@mail.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 22.03.2019

**РЕДАКЦИЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО
РЕЦЕНЗИРУЕМОГО ЖУРНАЛА
«ИННОВАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА КУБАНИ»
ПРИГЛАШАЕТ К СОТРУДНИЧЕСТВУ!**

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ И РЕКЛАМОДАТЕЛИ!

**Сообщаем вам о возможности цветной печати
рекламной информации на страницах
журнала «Инновационная медицина Кубани»**

**Стоимость цветной печати в журнале
«Инновационная медицина Кубани» составляет:
рекламный модуль формата А4 – 16500 руб.**

**К печати принимаются
файлы форматов *.tif, *.eps, *.ai, *.pdf.**



**По всем вопросам и предложениям обращаться по телефону:
8 (861) 252-83-34 или на эл. почту: imk-journal@mail.ru**

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «ИННОВАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА КУБАНИ»

1. Общие правила

Журнал публикует оригинальные статьи по фундаментальным и прикладным теоретическим, клиническим и экспериментальным исследованиям, заметки из практики, дискуссии, обзоры литературы, информационные материалы, посвященные актуальным проблемам современной медицины. Основные разделы журнала: передовая статья и оригинальные статьи, обзоры и лекции, краткие сообщения и исторические очерки, информация о проведении конференций, симпозиумов и съездов, юбилеи.

1.1. Сопроводительные документы

Статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в необходимых случаях

– экспертным заключением, а также заключением этического комитета на проведение публикуемого исследования. В направлении следует указать, является ли статья диссертационной.

Статья должна быть подписана всеми авторами, что дает право журналу на ее публикацию в бумажном и (или) электронном формате и размещение на сайте журнала. Нельзя направлять в редакцию работы, напечатанные или отправленные в иные издания.

1.2. Порядок оформления титульного листа

На титульной странице необходимо указать:

- 1) фамилию и инициалы автора (авторов),
- 2) название статьи без использования аббревиатур,
- 3) полное наименование учреждения, в котором работает автор, в именительном падеже с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности,
- 4) почтовый индекс учреждения, город, страну,
- 5) контактную информацию: Ф.И.О. (полностью), телефон и адрес электронной почты автора, ответственного за переписку. Если авторов несколько, у каждой фамилии и соответствующего учреждения проставляется цифровой индекс. Если все авторы статьи работают в одном учреждении, достаточно указать учреждение один раз.

На отдельной странице указываются дополнительные сведения о каждом авторе, необходимые для обработки журнала в Российском индексе научного цитирования: Ф.И.О. полностью на русском языке и в транслитерации, e-mail, почтовый адрес организации для контактов с авторами статьи (можно один на всех авторов).

Для всех авторов следует указать ORCID ID. Для этого автору необходимо зарегистрироваться на сайте <http://orcid.org/> и получить идентификационный номер. Информацию о себе необходимо указать на английском языке.

2. Этические стандарты

2.1. Исследования с участием человека

Рукописи, подаваемые для публикации, должны содержать заявление о том, что исследования на людях были одобрены соответствующим комитетом по этике и проводились в соответствии с

- этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (этическими принципами медицинских исследований с участием человека) пересмотра 2013 г., перевод на русский язык;
- рекомендациями по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах, подготовленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (раздел «Защита участников исследования», перевод на русский язык, раздел II E).

В рубрике «Материалы и методы» должно быть указано о получении информированного согласия лиц, включенных в исследование. Детали, способствующие персонификации пациентов, должны быть исключены.

Призываем рецензентов обращать внимание на этические аспекты работ и сообщать редактору о возможных нарушениях в исследовании.

2.2. Исследования с участием животных

Экспериментальные исследования на животных должны соответствовать международным и национальным нормативным актам, рекомендациям и российским нормативно-правовым документам обращения с лабораторными животными:

- Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях: EST № 123 от 18 марта 1986 г., Страсбург;
- Приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (Зарегистрировано в Минюсте России 15.08.2016 № 43232);
- ГОСТ 33044-2014. Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики (вве-

ден в действие Приказом Росстандарта от 20.11.2014 № 1700-ст).

При направлении в журнал результатов экспериментальных исследований в сопроводительном письме необходимо подтвердить, что в обращении с животными соблюдены юридические и этические нормы.

3. Оформление статьи

3.1. Объем и формат полного текста рукописи

Текст статьи должен быть представлен в формате MS (*.doc, *.docx), шрифт Times New Roman, размер кегля 14 pt, междустрочный интервал 1,5 pt, размер полей не менее 2,5 см с каждой стороны страницы. Все страницы должны быть пронумерованы.

Объем статей не должен превышать 20 страниц (включая иллюстрации, таблицы, резюме и список литературы), клинического случая – 4-5 страниц, обзора – 25 страниц, рецензий и информационных сообщений – 3 стр.

Структурированное резюме должно включать пять обязательных разделов, отражающих хронологический порядок проведения исследования: Обоснование, Цель, Методы, Результаты и Заключение. Оно, как правило, содержит не более 200 - 250 слов.

Резюме должно сопровождаться ключевыми словами (не более 3–5), отражающими тематику статьи и облегчающими поиск статьи в информационных поисковых системах.

При написании несистематического обзора, описании клинического случая или серии наблюдений, подготовке публикации, содержащей мнение автора, текст статьи должен быть резюмирован в формате неструктурированного резюме. Однако и в этом случае, авторам следует придерживаться порядка повествования, следуя от постановки вопроса к средствам и результатам его решения. Объем неструктурированного резюме не должен превышать 150 слов.

Необходимо иметь в виду, что **аннотации** (рефераты, авторские резюме) **на английском языке** в русскоязычном издании являются для иностранных ученых и специалистов основным и, как правило, единственным источником информации о содержании статьи и изложенных в ней результатах исследований. Зарубежные специалисты по аннотации оценивают публикацию, определяют свой интерес к работе российского ученого, могут использовать ее в своей публикации и сделать на неё ссылку, открыть дискуссию с автором, запросить полный текст и т.д.

На английском языке предоставляются:

- 1) инициалы и фамилии авторов (транслитерация),
- 2) название публикуемого материала,
- 3) сведения об аффилиции: полное переводное, официально принятое название учреждения(ий), в котором(ых) была выполнена работа. На английский язык не переводят сокращения ФГБУ, ФНИЦ и т.д.

4) почтовый адрес учреждения,

5) аннотация – информативная, оригинальная, структурированная, без ссылок и аббревиатур,

6) ключевые слова (от 3-5).

При переводе фамилии авторов рекомендуется транслитерировать по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.

Оригинальная статья должна соответствовать общепринятому шаблону: введение (актуальность), цель и задачи, методы (материал и методы), результаты, обсуждение, заключение (выводы). В больших статьях главы «Результаты» и «Обсуждение» могут иметь подзаголовки. В обзорах, описаниях случаев возможна другая структура текста.

3.2. Статистический анализ

Описание процедуры статистического анализа является неотъемлемым компонентом раздела «Материал и методы». Необходимо привести полный перечень всех использованных статистических методов анализа и критериев проверки гипотез. Недопустимо написание фраз типа «использовались стандартные статистические методы» без их конкретного указания. Обязательно указывается принятый в данном исследовании критический уровень значимости «р» (например, «Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05»). В каждом конкретном случае указывается фактическая величина достигнутого уровня значимости «р» для используемого статистического критерия (а не просто « $p < 0,05$ » или « $p > 0,05$ »). Кроме того, необходимо указывать конкретные значения полученных статистических критериев (например, критерий «Хи-квадрат» = 12,3 (число степеней свободы $df = 2$, $p = 0,0001$). Необходимо дать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и символическим обозначениям (например, M – выборочное среднее, m (SEM) – ошибка среднего, STD – выборочное стандартное отклонение, p – достигнутый уровень значимости).

При использовании выражений типа $M \pm m$ необходимо указать значение каждого из символов, а также объем выборки (n). Если используемые статистические критерии имеют ограничения по их применению, укажите, как проверялись эти ограничения и каковы результаты этих проверок (например, при использовании параметрических методов необходимо указать, как подтверждался факт нормальности распределения выборки). Следует избегать неконкретного использования терминов, имеющих несколько значений (например, существует несколько вариантов коэффициента корреляции: Пирсона, Спирмена и др.). Средние величины не следует приводить точнее, чем на один десятичный знак по сравнению с исходными данными, среднеквадратичное отклонение и ошибку среднего – еще на один знак точнее.

Если анализ данных производился с использованием статистического пакета программ, то необходимо указать название этого пакета и его версию.

4. Требования к рисункам

Цветные штриховые рисунки: формат файла – TIFF (расширение *.tiff), любая программа, поддерживающая этот формат (Adobe Photo Shop, Adobe Illustrator и т. п.); режим – bitmap (битовая карта); разрешение 300 dpi (пиксели на дюйм); возможно использование сжатия LZW или другого. Текст на иллюстрациях должен быть четким.

Иллюстрации к статье (графики, рисунки, фотографии) должны быть помещены в текст и присланы отдельно. Все рисунки должны быть хорошего качества и последовательно пронумерованы, иметь заголовки и расшифровку всех сокращений.

5. Сокращения

В начале статьи все использованные в тексте аббревиатуры должны быть расшифрованы в виде списка.

Используйте общепринятые аббревиатуры: нестандартные сокращения могут запутать читателей. В названии статьи, заголовках в тексте статьи и аннотации не используют сокращения или аббревиатуры. Аббревиатура должна быть расшифрована при первом упоминании в тексте; исключение составляют единицы измерения. Не используйте аббревиатуры, если употребляете термин в тексте менее трех раз. Сокращения и аббревиатуры в таблицах и рисунках должны быть расшифрованы в примечании независимо от основного текста. Аббревиатуры на английском языке расшифровывают и переводят на русский язык.

6. Оформление таблиц

Сверху справа необходимо обозначить номер таблицы (если таблиц больше, чем одна), ниже дается ее название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте и обязательно должны быть обработаны статистически. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы.

7. Библиографические списки

Правила оформления библиографии (примечательных списков литературы) должны быть основаны на требованиях Международного комитета редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE), а также Правилах представлений журналов в РИНЦ и требованиях ВАК.

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов и организаций, в которых они работают.

В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы – не более 50, в лекциях и других материалах – до 15.

Библиография должна содержать, помимо основополагающих работ, публикации за последние 5 лет.

В списке литературы все работы перечисляются в порядке их цитирования. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Недопустимо сокращение названия статьи и название отечественного журнала. Название англоязычных журналов следует приводить в сокращении в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine (NLM Catalog). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

По новым правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования как Web of Science и Scopus, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом).

В тех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор (Digital Object Identifier - DOI), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Проверять наличие doi у статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Последний сайт, помимо DOI, автоматически генерирует правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в стиле цитирования AMA.

8. Рецензирование, подготовка к печати

Все статьи, принятые к рассмотрению, рецензируются. Статья направляется рецензентам без указания фамилий авторов. Авторы не знают, кто рецензировал статью. Использование двойного «слепого» рецензирования необходимо для улучшения качества принятых к печати статей. Замечания, требующие внесения исправлений в текст статьи, пересылаются автору редакцией. Доработанная автором статья повторно направляется на рецензирование.

Все рецензенты – высококвалифицированные ученые, обладающие глубокими профессиональными знаниями и опытом работы по конкретному научному направлению. Это – члены редакционной коллегии, приглашенные эксперты, ведущие специалисты НИИ страны. В процессе рецензирования рецензенты придерживаются базовых принципов, сформулированных Комитетом по этике научных публикаций (COPE). Любая рукопись, поданная на экспертизу, должна рассматриваться как конфиденциальный документ. Недопустимо ее обсуждение с другими экспертами без предварительного разрешения главного редактора.

Датой поступления статьи считается время поступления окончательного (переработанного) варианта статьи.

Статья, не рекомендованная решением редакционной коллегии к публикации, к повторному рецензированию не принимается.

Оплата за публикацию рукописей, а также гонорары не предусмотрены. Статьи размещены в свободном доступе на сайте НИИ www.kkbo.ru и платформе Научной электронной библиотеки eLIBRARY.ru

Автор, поставив свою подпись под статьей, передает свои права на издание.

Редакция не несет ответственность за приводимую авторами недостоверную информацию.

Редакция имеет право вносить литературную правку и изменять дизайн иллюстративного материала, не искажая смысла представленной информации.

9. Авторские права

Авторы, публикующие статьи в журнале, соглашаются со следующими условиями:

а) Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и передают журналу право первой публикации вместе с работой, одновременно лицензируя ее на условиях Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным указанием авторства и ссылкой на оригинальную публикацию в этом журнале.

б) Авторам разрешается размещать их работу в сети Интернет (например, на их персональном веб-сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к про-

дуктивному обсуждению, а также к большему количеству ссылок на опубликованную работу (См. The Effect of Open Access).

в) Авторы согласны на литературное редактирование статьи редакцией журнала.

г) Статья может быть выбрана членами редакционной коллегии для перевода на английский язык.

10. Конфиденциальность

Данные, которые вы указываете на сайте (фамилию, имя, отчество, аффилиацию, должность и звание, электронную почту, финансирование исследования, конфликт интересов и долевое участие авторов), доступны для читателей журнала и пользователей сайта. Эта информация необходима для корректного индексирования публикации в отечественных и зарубежных базах данных. Сведения о корреспондирующем авторе (адрес работы и электронная почта) необходимы для общения с научным сообществом по поводу публикации.

11. Контакты

Получить справочную информацию и направить материалы для опубликования можно по

e-mail: imk-journal@mail.ru

Телефон редакции: +7(861)252-83-34

350029, Краснодар, ул. Российская, 140,

Центр грудной хирургии

Главному редактору, д.м.н., профессору,

академику РАН В.А. Порханову.