

Инновационная медицина Кубани

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 3 (23) · 2021

DOI: 10.35401/2500-0268

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)

Ж. Массард, д. м. н., профессор
(Люксембург)

Г. Варела, д. м. н., профессор
(Саламанка, Испания)

П. Филосо, д. м. н., профессор
(Турин, Италия)

А.А. Воротников, д. м. н., профессор
(Ставрополь)

А.Н. Блаженко, д.м.н., профессор
(Краснодар)

М.А. Барабанова, 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)

М.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)

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)

Наименование издания:

«Инновационная
медицина Кубани»
№ 3 (23)/2021

Учредитель:

ГБУЗ «НИИ – Краевая клиничес-
кая больница № 1 имени
профессора С.В. Очаповского»
Министерства здравоохра-
нения Краснодарского края

Главный редактор:

Порханов В.А.

Адрес издателя:

ООО Медиахолдинг
«Кубанькурортресурс»,
350000, Краснодар,
ул. Красная, 113, оф. 403,
тел. (861) 259-36-36

Тираж: 500 экземпляров

Адрес редакции:

350086, Краснодар,
ул. Российская, 140,
тел. (861) 252-83-34,
imk-journal@mail.ru,
<https://inovmed.elpub.ru>

Журнал «Инновационная ме-
дицина Кубани» зарегистри-
рован 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
imk-journal@mail.ru

Редактор, переводчик:

А.И. Трофименко

Адрес типографии:

ООО «ТИПОГРАФИЯ Б ПЛЮС»,
350051, Краснодар,
ул. Дальняя, 43,
Заказ № 7487 от 21.09.2021 г.
Дата выхода: 27.09.2021 г.
Цена свободная

Подписка

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

Редакция журнала сообщает, что
в издании соблюдаются принци-
пы международной организа-
ции «Комитет по издательской
этике» (Committee on Publication
Ethics – COPE).

Ответственность за достовер-
ность информации в рекламных
материалах несут рекламодате-
ли.

Журнал включен в националь-
ную информационно-аналити-
ческую систему – Российский
индекс научного цитирования
(РИНЦ) и зарегистрирован в
Научной электронной библио-
теке eLIBRARY.RU, лицензионный
договор № 444-08/2016.

Журнал включен ВАК РФ в Перечень ведущих научных изданий, в которых долж-
ны быть опубликованы основные результаты диссертационных работ на соиска-
ние ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.

Journal title:
Innovative Medicine of Kuban
No. 3 (23)/2021

Founder:
Scientific Research Institute –
Ochapovsky Regional
Clinical Hospital No. 1,
Public Health Ministry
of Krasnodar Region

Editor-in-Chief:
Vladimir A. Porhanov

Publisher:
KubanKurortResurs, OOO,
ul. Krasnaya, 113, of. 403,
Krasnodar, 350000
Phone: +7 (861) 259-36-36
Print run: 500 copies

Editorial office:
Ul. Rossiyskaya, 140
Krasnodar, 350086
Phone: +7 (861) 252-83-34,
imk-journal@mail.ru,
<https://inovmed.elpub.ru>

Innovative Medicine of Kuban
is registered in the Federal
Service for Supervision of
Communications, Information
Technology and Mass Media
on December 9, 2015

Registration number:
ПИ No. ФС 77-63978

Published quarterly

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

Editor, translator:
Artem I. Trofimenko

Printing office:
"Tipografiya B Plyus", OOO,
ul. Dal'naya, 43,
Krasnodar, 350051
Order No. 7487, 21.09.2021
Issue date 27.09.2021

The Editorial Board of the
Innovative Medicine of Kuban
follows the principles and
standards of Committee on
Publication Ethics (COPE).

The advertisers are responsible
for the accuracy of any
advertising information.

The Journal is included in the
Russian Science Citation Index
(RSCI) and registered in the
Scientific Electronic Library
eLIBRARY.RU, the license
agreement No. 444-08/2016.

Innovatsionnaya meditsina Kubani [Innovative Medicine of Kuban]

Peer-reviewed scientific journal

No. 3 (23)/2021

DOI: 10.35401/2500-0268

Editor-in-Chief:

Vladimir A. Porhanov, Professor, Dr. of Sci. (Medicine),
Member of Russian Academy of Sciences (Krasnodar)

EDITORIAL BOARD

Elena D. Kosmacheva, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Krasnodar)

Gerasim G. Muzlaev, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Krasnodar)

Asker A. Afaunov, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Krasnodar)

Gilbert Massard, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Luxembourg)

Gonzalo Varela, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Salamanca, Spain)

Pier L. Filosso, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Torino, Italy)

Aleksandr A. Vorotnikov, Dr. of Sci.
(Medicine), Professor (Stavropol)

Aleksandr N. Blazhenko, Dr. of Sci.
(Medicine), Professor (Krasnodar)

Marianna A. Barabanova, Dr. of Sci.
(Medicine), Professor (Krasnodar)

Natalya E. Ivanova, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Saint Petersburg)

Mikhail I. Kogan, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Rostov-on-Don)

Vladimir L. Medvedev,
Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Krasnodar)

Elena V. Bolotova, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Krasnodar)

Ilya V. Mikhailov, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Krasnodar)

Vladislav V. Golubtsov, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Krasnodar)

Aleksey V. Pomortsev, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Krasnodar)

Ilya M. Bykov, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Krasnodar)

Yury P. Malyshev, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Krasnodar)

Aleksandr G. Baryshev, Dr. of Sci. (Medicine)
(Krasnodar)

Larisa V. Shulzhenko, Dr. of Sci. (Medicine)
(Krasnodar)

Kirill O. Barbukhatti, Dr. of Sci. (Medicine)
(Krasnodar)

Aleksey N. Fedorchenko, Dr. of Sci. (Medicine)
(Krasnodar)

Irina A. Pashkova, Dr. of Sci. (Medicine)
(Krasnodar)

Evgeny F. Filippov, Dr. of Sci. (Medicine)
(Krasnodar)

Vyacheslav V. Tkachev, Dr. of Sci. (Medicine)
(Krasnodar)

Igor S. Polyakov, Cand. of Sci. (Medicine)
(Krasnodar)

Vasily P. Leonov, Cand. of Sci. (Techn.) (Anapa)

EDITORIAL COUNCIL

Leo A. Bockeria, Member of Russian
Academy of Sciences, Dr. of Sci.,
Professor (Moscow)

Aleksandr A. Potapov, Member of Russian
Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Moscow)

Igor I. Zatevakhin, Member of Russian
Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Moscow)

Renat S. Akchurin, Member of Russian
Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Moscow)

Sergey F. Goncharov, Member of Russian
Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Moscow)

Mogeli Sh. Khubutia, Member of Russian
Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Moscow)

Igor N. Pronin, Dr. of Sci. (Medicine),
Corresponding Member of Russian Academy
of Sciences (Moscow)

Valentin E. Sinitsyn, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Moscow)

Kirill G. Zhestkov, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Moscow)

Petr K. Yablonsky, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Saint Petersburg)

Petr V. Tsarkov, Dr. of Sci.
(Medicine), Professor (Moscow)

Vladimir D. Parshin, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Moscow)

Igor E. Turin, Dr. of Sci. (Medicine), Professor
(Moscow)

Sergey N. Alekseenko, Dr. of Sci. (Medicine)
(Krasnodar)

Vladimir L. Zelman, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Los Angeles, USA)

Raja M. Flores, Dr. of Sci. (Medicine), Professor
(New York, USA)

Peter Goldstraw, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (London, Great Britain)

Pascal Thomas, Dr. of Sci. (Medicine),
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	ORIGINAL ARTICLES
Б.С. Эзугбая, В.А. Корячкин, И.Ю. Шолин, Д.А. Батулин, А.Г. Барышев, Д.Д. Шевчук РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ПРОГНОЗА 30-ДНЕВНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМА ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРА	Beka S. Ezugbaia, Viktor A. Koryachkin, Ivan Yu. Sholin, Dmitriy A. Baturin, Alexandr G. Baryshev, Daniil D. Shevchuk DEVELOPMENT OF 30-DAY MORTALITY FORECAST MODEL IN PATIENTS AFTER SURGICAL TREATMENT OF PROXIMAL HIP FRACTURE
5	5
А.Е. Боков, А.А. Булкин, С.Я. Калинина, А.В. Леонтьев, С.Г. Млявых СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЯМОГО ЛАТЕРАЛЬНОГО И ТРАНСФОРАМИНАЛЬНОГО ПОЯСНИЧНОГО МЕЖТЕЛОВОГО СПОНДИЛОДЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА	Andrey E. Bokov, Anatoliy A. Bulkin, Svetlana Y. Kalinina, Andrei V. Leontev, Sergey G. Mlyavykh COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS USING DIRECT LATERAL INTERBODY SPONDILODESIS (DLIF) AND TRANSFORAMINAL LUMBAR INTERBODY SPONDILODESIS (TLIF) IN PATIENTS WITH DEGENERATIVE DISEASES OF THE LUMBAR SPINE
12	12
В.И. Вошедский, П.Г. Сакур, Е.А. Дженкова, А.А. Пушкин, А.О. Ситковская, И.В. Межевова, С.Г. Власов, Т.С. Рогова МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК РАКА ЛЕГКОГО H1299 ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ВЫСОКИМИ ДОЗАМИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ	Vitaly I. Voshedskiy, Pavel G. Sakun, Elena A. Genkova, Anton A. Pushkin, Anastasia O. Sitkovskaya, Irina V. Mezhevova, Stanislav G. Vlasov, Tatyana S. Rogova MOLECULAR ALTERATIONS IN THE CULTURE OF LUNG CANCER CELLS H1299 AFTER EXPOSURE TO HIGH DOSES OF IONIZING RADIATION
19	19
А.В. Спиридонов, Ю.Я. Пестряков, А.А. Калинин, В.А. Бывальцев АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПАРАМЕТРОВ ПОЗВОНОЧНО-ТАЗОВОГО БАЛАНСА НА РИСК РАЗВИТИЯ ДЕГЕНЕРАЦИИ И ДЕГЕНЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ СМЕЖНЫХ СЕКМЕНТОВ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПОЯСНИЧНОЙ РИГИДНОЙ ФИКСАЦИИ	Alexei V. Spiridonov, Yuriy Ya. Pestryakov, Andrey A. Kalinin, Vadim A. Byvaltsev ANALYSIS OF THE INFLUENCE PARAMETERS SPINE-PELVIC BALANCE ON THE RISK OF DEVELOPMENT DEGENERATION AND DEGENERATIVE DISEASE OF ADJACENT SEGMENTS AFTER LUMBAR SPINE RIGID FIXATION
24	24
А.А. Афаунов, И.В. Басанкин, К.К. Тахмазян, М.Л. Муханов, Н.С. Чайкин СТАБИЛИЗАЦИЯ ПОЗВОНОЧНИКА У БОЛЬНЫХ С ПЕРЕЛОМАМИ ГРУДНЫХ И ПОЯСНИЧНЫХ ПОЗВОНКОВ ПРИ ПОНИЖЕННОЙ МИНЕРАЛЬ- НОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ	Asker A. Afaunov, Igor V. Basankin, Karapet K. Takhmazyan, Mikhail L. Mukhanov, Nikita S. Chaikin SPINE STABILIZATION IN PATIENTS WITH THE THORACIC AND LUMBAR VERTEBRAE FRACTURES IN REDUCED BONE MINERAL DENSITY
31	31
А.А. Буданов, В.Л. Медведев, А.Н. Курзанов, А.А. Басов, Э.С. Газимиев РОЛЬ НАРУШЕНИЙ КАЛЬЦИЕВОГО МЕТАБОЛИЗМА В ФОРМИРОВАНИИ КОНКРЕМЕНТОВ РАЗНОЙ ПЛОТНОСТИ ПРИ КАЛЬЦИЙ-ОКСАЛАТНОМ НЕФРОЛИТИАЗЕ	Artem A. Budanov, Vladimir L. Medvedev, Anatoly N. Kurzanov, Aleksandr A. Basov, Emil'khan S. Gazimiev THE ROLE OF CALCIUM METABOLISM DISORDERS IN THE FORMATION OF DIFFERENT DENSITY CALCULI WITH CALCIUM OXALATE NEPHROLITHIASIS
40	40

СЛУЧАИ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ	47	CASE REPORTS	47
А.Н. Пахолков, Е.С. Суслов, К.А. Лашевич, А.Н. Федорченко, В.А. Порханов ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИО- ВЕНОЗНОЙ ФИСТУЛЫ ПОЗВОНОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ ПОМОЩИ ОККЛЮДЕРА	47	Andrey N. Pakholkov, Evgeny S. Suslov, Kirill A. Lashevich, Alexey N. Fedorchenko, Vladimir A. Porhanov ENDOVASCULAR TREATMENT OF VERTEBRAL ARTERIOVENOUS FISTULA USING AN OCCLUDER	47
А.А. Волков, Н.В. Будник, И.Д. Мустапаев БУККАЛЬНАЯ УРЕТЕРОПЛАСТИКА У ПАЦИЕНТА С ПРОТЯЖЕННОЙ СТРИКТУРОЙ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА МОЧЕТОЧНИКА ЕДИНСТВЕННОЙ ПОЧКИ	52	Andrey A. Volkov, Nicholay V. Budnik, Irbaykhan D. Mustapaev BUCCAL URETEROPLASTY IN A PATIENT WITH AN EXTENDED STRICTURE OF THE PROXIMAL URETER OF A SOLITARY KIDNEY	52
ОБЗОРЫ	57	REVIEWS	57
Е.А. Пасечникова, В.Н. Бодня, С.В. Шаров, Д.В. Кадомцев, А.Ю. Георгиева, А.И. Стукань ЖИДКОСТНАЯ БИОПСИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ	57	Elizaveta A. Pasechnikova, Vadim N. Bodnya, Sergey V. Sharov, Dmitry V. Kadomtsev, Anastasiya Y. Georgieva, Anastasiya I. Stukan LIQUID BIOPSY: THE CURRENT STATE OF THE ISSUE	57
С.В. Кравченко, А.Х. Каде, А.И. Трофименко, С.П. Вчерашнюк, В.В. Малышко КОГНИТИВНОЕ НЕЙРОПРОТЕЗИРОВАНИЕ – ПУТЬ ОТ ЭКСПЕРИМЕНТА К КЛИНИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ	64	Sergey V. Kravchenko, Azamat Kh. Kade, Artem I. Trofimenko, Svetlana P. Vcherashnyuk, Vadim V. Malyshko COGNITIVE NEURAL PROSTHETICS – THE WAY FROM EXPERIMENT TO CLINICAL APPLICATION	64
ЮБИЛЕИ	73	ANNIVERSARIES	73
К 70-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА П.С. ВЕТШЕВА	73	TO THE 70 TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR P.S. VETSHEV	73
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	75	AUTHOR GUIDELINES	75

<https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-5-11>

© Б.С. Эзугбая^{1*}, В.А. Корячкин², И.Ю. Шолин⁴,
Д.А. Батури⁴, А.Г. Барышев^{3,4}, Д.Д. Шевчук³



РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ПРОГНОЗА 30-ДНЕВНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМА ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРА

¹ Ильинская Больница, Московская область, Россия

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

³ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

⁴ НИИ – ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского, Краснодар, Россия

✉ *Б.С. Эзугбая, 143421, Московская область, поселение Ильинское, ул. Рублевское предместье, 2/2, ezugbaia.b.s@gmail.com

Поступила в редакцию 10 июня 2021 г. Принята к печати 16 августа 2021 г.

Введение	Зачастую переломы проксимального отдела бедренной кости встречаются у пациентов преклонного и старческого возраста. У большинства из них имеется неблагоприятный коморбидный фон. В этой связи существует высокий риск возникновения осложнений в послеоперационном периоде, что требует разработки и внедрения в клиническую практику эффективной модели прогнозирования, предназначенной для принятия мер во избежание неблагоприятного результата лечения.
Цель работы	Разработать регрессионную модель прогнозирования вероятности возникновения летального исхода в течение 30 суток после операции у пациентов с проксимальным переломом бедра.
Материал и методы	Проведен ретроспективный анализ стационарных историй болезни всех пациентов (n = 1222) с проксимальным переломом бедренной кости, пролеченных в нашем стационаре в 2018–2019 гг. Для исследования были отобраны 388 случаев.
Результаты	После проведения подробного статистического анализа физиологических параметров пациентов выявлены четыре независимых фактора, повышающих риск летального исхода в течение следующих за хирургическим вмешательством 30-ти суток: альбумин меньше 30 (коэффициент регрессии – 1,742; ОШ – 5,708, 95% ДИ (1,904–17,114), p = 0,002), наличие сахарного диабета (коэффициент регрессии – 1,141; ОШ – 3,130, 95% ДИ (1,022–9,588), p = 0,046), наличие острого почечного повреждения (коэффициент регрессии – 3,141; ОШ – 23,136, 95% ДИ (3,886–137,735), p = 0,001), наличие пневмонии (коэффициент регрессии – 2,130; ОШ – 8,411, 95% ДИ (2,453–28,838), p = 0,001). Нами разработана регрессионная модель прогнозирования 30-дневной летальности: коэффициент регрессии константы – 4,371, площадь под ROC-кривой, соответствующей зависимости вероятности 30-дневной летальности, составила 0,841 с 95%-м ДИ (0,732–0,951), чувствительность и специфичность модели – 78,9 и 81,2% соответственно.
Выводы	Регрессионная модель прогнозирования летальности у пациентов с проксимальными переломами бедра, созданная на основе независимых факторов риска, имеет достаточный уровень чувствительности и специфичности. Ее применение возможно в учреждениях здравоохранения, где получают лечение больные с травмой.
Ключевые слова:	проксимальный перелом бедра, прогнозирование 30-дневной летальности, периоперационные осложнения
Цитировать:	Эзугбая Б.С., Корячкин В.А., Шолин И.Ю., Батури Д.А., Барышев А.Г., Шевчук Д.Д. Разработка модели прогноза 30-дневной летальности у пациентов после хирургического лечения перелома проксимального отдела бедра. <i>Инновационная медицина Кубани</i> . 2021;(3):5–11. https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-5-11

© Beka S. Ezugbaia^{1*}, Viktor A. Koryachkin², Ivan Yu. Sholin⁴,
Dmitriy A. Baturin⁴, Alexandr G. Baryshev^{3,4}, Daniil D. Shevchuk³

DEVELOPMENT OF 30-DAY MORTALITY FORECAST MODEL IN PATIENTS AFTER SURGICAL TREATMENT OF PROXIMAL HIP FRACTURE

¹ Ilynskaya Hospital, Moscow region, Russian Federation

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

³ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

⁴ Research Institute – Ochapovsky Regional Hospital no. 1, Krasnodar, Russian Federation

✉ *Beka S. Ezugbaia, Ilynskaya Hospital, 2/2, st. Rublevskoe suburb, Ilyinskoye village, Moscow region, ezugbaia.b.s@gmail.com

Received: June 10, 2021. Accepted: August 16, 2021.



Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License.

Introduction	Fractures of the proximal femur often occur in elderly and senile patients. Most of them have an unfavorable comorbid background. In this regard, there is a high risk of complications in the postoperative period, which requires the development and implementation of an effective forecasting model in clinical practice designed to take measures to avoid adverse treatment outcomes.
Objective	To develop a regression model to predict the probability of lethal outcome within 30 days after surgery in patients with proximal femur fracture.
Material and Methods	A retrospective analysis of inpatient case histories of all patients (n = 1222) with proximal femur fracture treated in our hospital in 2018–2019 was performed. A total of 388 cases were selected for the study.
Results	After a detailed statistical analysis of the physiological parameters of the patients, four independent factors were identified that increased the risk of death during 30 days following surgery: albumin less than 30 g / l (regression coefficient – 1.742; OR – 5.708, 95% CI – 1.904–17.114, p = 0.002), the presence of diabetes mellitus (regression coefficient – 1.141; OR – 3.130, 95% CI – 1.022–9.588, p = 0.046), the presence of acute renal injury (regression coefficient – 3.141; OR – 23.136, 95% CI – 3.886–137.735, p = 0.001), the presence of pneumonia (regression coefficient – 2.130; OR – 8.411, 95% CI – 2.453–28.838, p = 0.001). A regression model for predicting 30-day mortality was developed: the constant regression coefficient was 4.371, the area under the ROC-curve corresponding to the probability of 30-day mortality was 0.841 with 95% CI: 0.732–0.951, model sensitivity and specificity – 78.9 and 81.2%, respectively. After a detailed statistical analysis of the patients' physiological parameters, four independent factors were identified that increase the risk of fatal outcome during the next 30 days after surgery: albumin less than 30 g / l (regression coefficient, 1.742; OR – 5.708, 95% CI (1.904 – 17.114), p = 0.002), presence of diabetes mellitus (regression coefficient – 1.141; OR – 3.130, 95% CI (1.022 – 9.588), p = 0.046), presence of acute renal injury (regression coefficient – 3.141; OR – 23.136, 95% CI (3.886 – 137.735), p = 0.001), presence of pneumonia (regression coefficient – 2.130; OR – 8.411, 95% CI (2.453 – 28.838), p = 0.001). Thereby we developed a regression model to predict 30-day mortality: regression coefficient of the constant was 4.371; area under the ROC curve, corresponding to the dependence of the probability of 30-day mortality, was 0.841 with 95% CI (0.732 – 0.951); model sensitivity and specificity were 78.9 and 81.2%, respectively.
Conclusion	A regression model for predicting mortality in patients with proximal femur fractures based on independent risk factors has a sufficient level of sensitivity and specificity. Its application is possible in practical health care institutions, where patients with trauma are treated.
Keywords:	proximal femur fracture, prediction of 30-day mortality, perioperative complications
Cite this article as:	Ezugbaia B.S., Koryachkin V.A., Sholin I.Yu., Baturin D.A., Baryshev A.G., Shevchuk D.D. Development of 30-day mortality forecast model in patients after surgical treatment of proximal hip fracture. <i>Innovative Medicine of Kuban</i> . 2021;(3):5–11. https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-5-11

ВВЕДЕНИЕ

Во многих странах перелом проксимального отдела бедра является наиболее распространенной причиной госпитализации в травматологическое отделение. Так, ежегодно в Великобритании фиксируют более 86 тыс. случаев. С каждым разом их количество растет, что представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения [1]. Проксимальные переломы бедра обуславливают значительную заболеваемость и сопровождаются высокой летальностью у представителей пожилого населения [2–4]. Средний возраст на момент возникновения перелома составляет 80 лет, и почти все пациенты – старше 65 лет, что, несомненно, сопряжено с наличием тяжелой сопутствующей патологии. Пожилой возраст и неблагоприятный коморбидный фон – ключевые факторы развития внутрибольничных осложнений. При отказе от госпитализации кардиореспираторные проблемы являются главной причиной летального исхода у больных с переломом проксимального отдела бедра [5]. Современное профилактическое направление развития медицинской науки требует разработки и внедрения в практику новых прогностических шкал, позволяющих предупредить развитие ближайших по-

слеоперационных осложнений и минимизировать риски развития летального исхода заболевания.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработать регрессионную модель прогнозирования вероятности возникновения летального исхода в течение 30 суток после операции у пациентов с переломом проксимального отдела бедра.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

После получения одобрения в локальном этическом комитете нами была проанализирована база данных электронных историй болезни (система Jemys) пациентов с проксимальным переломом бедра, получавших лечение в НИИ–ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» в 2018 и 2019 г., имеющих код по МКБ-10 – S72.0, S72.1 и S72.2 (n = 1122). Критериями включения в исследование являлись проксимальный перелом бедра, оперативное вмешательство в объеме тотального эндопротезирования тазобедренного сустава или блокирующего интрамедуллярного остеосинтеза, этапное параклиническое обследование, общеклинический и биохимический анализы крови. Критериями исключения были неполные лаборатор-

но-инструментальные данные. После отбора в исследовании приняли участие $n = 388$ пациентов (рис. 1).

Медиана возраста пациентов составила 74,2 (68,1–82,4). Количество обследуемых мужского пола – $n = 149$ (38,4%), женского пола – $n = 239$ (61,6%). Медиана индекса массы тела (ИМТ) – 27,1 (22,4–32,8) $\text{кг}/\text{м}^2$. Распределение по классам анестезиологического риска Американского общества анестезиологов (ASA) осуществлялось следующим образом: 2 класс – $n = 122$ (31,4%), 3 класс – $n = 166$ (42,8%), 4 класс – $n = 100$ (25,8%). Все операции выполнены под комбинированным эндотрахеальным наркозом. Доля проведенных блокирующих интрамедуллярных остеосинтезов составила 45,1% ($n = 175$), тотальных эндопротезирований тазобедренного сустава – 54,9% ($n = 213$) (табл. 1).

Результаты лабораторных данных общеклинического анализа крови фиксировались с помощью аппарата Siemens Advia-60 (лейкоциты ($\times 10^9$), нейтрофилы – абсолютные значения ($\times 10^9$) и процентное соотношение (%), лимфоциты – абсолютные значения ($\times 10^9$) и процентное соотношение (%), тромбоциты ($\times 10^9$), гемоглобин (г/л)); биохимического анализа крови – с использованием аппарата Siemens Advia-1200 (общий белок (г/л), альбумин (г/л), общий билирубин (мкмоль/л), аланинаминотрансфераза (АЛТ, ед/л), аспартатаминотрансфераза (АСТ, ед/л), мочевины (ммоль/л), креатинина (ммоль/л)).

До и после операции отмечались сопутствующие заболевания и осложнения: сахарный диабет (СД), перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), инфаркт миокарда (ИМ), острое почечное повреждение (ОПП) и пневмония.

Диагноз СД выставлялся при нарушении толерантности в глюкозе, требующей инсулинотерапии или применения пероральных сахароснижающих препаратов. Диагноз ОПП – при увеличении креатинина сыворотки крови в 1,5 раза выше исходного и снижении темпа диуреза менее 0,5 $\text{мл}/\text{кг}/\text{ч}$ за 12 ч. Диагноз пневмония выставлялся при наличии клинических проявлений воспаления (гипертермия, лейкоцитоз) и рентгенологических признаков инфильтрации легочной ткани. Перенесенным ОНМК считали стойкий неврологический дефицит или наличие очагов пониженной плотности в ткани головного мозга по данным компьютерной томографии. Диагноз перенесенного инфаркта миокарда устанавливали при наличии характерных изменений на электрокардиограмме, эхокардиоскопии и коронароангиографии (при остром течении ИМ).

В течение 30 суток с момента операции и с учетом данных, полученных от ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», фиксировались случаи наступления и причины смертельных исходов.

Статистическая обработка полученных цифровых показателей осуществлялась с применением мето-



Рисунок 1. Блок-схема дизайна исследования

Figure 1. Study design flowchart

дов параметрического и непараметрического анализа. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation). Количественные данные проверяли на нормальность распределения с включением критерия Колмогорова – Смирнова. В связи с ее отсутствием данные описывались с помощью медианы (Me), а также интерквартильного размаха (IQR). Номинальные данные – с указанием абсолютных значений (n) и процентных долей (%).

Построение прогностической модели риска определенного исхода выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Его выбор обусловлен тем, что зависимая переменная является

Таблица 1
Характеристика обследованных пациентов, Me (IQR)

Table 1
Characteristics of the examined patients, Me (IQR)

Характеристики пациентов	Показатели
Возраст, г	74,2 (68,1–82,4)
Пол (мужчин/женщин), n (%)	149 (38,4%)/ 239 (61,6%)
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$	27,1 (22,4–32,8)
Класс по ASA:	
2	122 (31,4%)
3	166 (42,8%)
4	100 (25,8%)
Оперативные вмешательства	
Блокирующий интрамедуллярный остеосинтез, n (%)	175 (45,1%)
Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, n (%)	213 (54,9%)

дихотомической, а независимые характеризуют как категориальные, так и количественные признаки. Прогностическая модель имеет следующее математическое выражение:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n$$

где p – вероятность возникновения изучаемого исхода, $x_1 \dots x_n$ – значения факторов риска, измеренные в номинальной, порядковой или количественной шкалах, $a_1 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии.

Отбор независимых переменных производился методом пошаговой прямой селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальда. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия χ^2 .

Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, в нашем исследовании служил показатель Найджелкерка.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании 30-дневной летальности, рассчитанной с использованием регрессионной модели, применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака. Оно позволяло классифицировать пациентов по степени риска исхода и обладало наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой (AUC) со стандартной ошибкой, 95%-м доверительным интервалом (ДИ) и уровнем статистической значимости (p).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемой группе больных летальные исходы наблюдали у 20 пациентов. Основными причинами

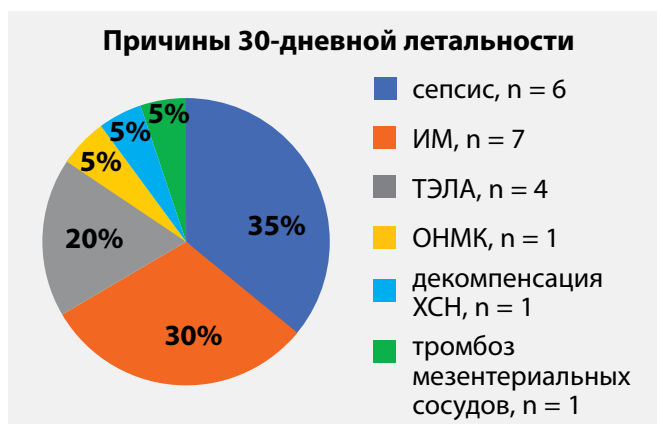


Рисунок 2. Причины 30-дневной летальности пациентов с проксимальным переломом бедра

Figure 2. Causes of 30-day mortality in patients with proximal hip fracture

были септические осложнения, далее ИМ, ТЭЛА, ОНМК, декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН) и артериальный тромбоз мезентериальных сосудов (рис. 2).

После проведения отбора были выявлены независимые переменные, влияющие на развитие 30-дневной летальности (табл. 2).

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -4,371 + 1,742 \times X_{\text{альб}} + 1,141 \times X_{\text{сд}} + 3,141 \times X_{\text{опп}} + 2,130 \times X_{\text{пн}}$$

где p – вероятность 30-дневной смертности, $X_{\text{альб}}$ – альбумин (0 – > 30 г/л, 1 – < 30 г/л), $X_{\text{сд}}$ – сахарный диабет (0 – отсутствие, 1 – наличие), $X_{\text{опп}}$ – острое почечное повреждение (0 – отсутствие, 1 – наличие), $X_{\text{пн}}$ – пневмония (0 – отсутствие, 1 – наличие).

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, факторы уровня альбумина, СД, ОПП и пневмонии имеют прямую связь с вероятностью развития

Таблица 2
Независимые переменные

Table 2
Independent variables

Критерий	Коэффициент регрессии	ОШ	95% ДИ		p для критерия	p модели
			Нижняя граница	Верхняя граница		
Альбумин меньше 30 г/л	1,742	5,708	1,904	17,114	0,002*	< 0,001*
СД	1,141	3,130	1,022	9,588	0,046*	
ОПП	3,141	23,136	3,886	137,735	0,001*	
Пневмония	2,130	8,411	2,453	28,838	0,001*	
Константа	–4,371					

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

* $p < 0,05$ OR – odds ratio, CI – confidence interval

* $p < 0,05$

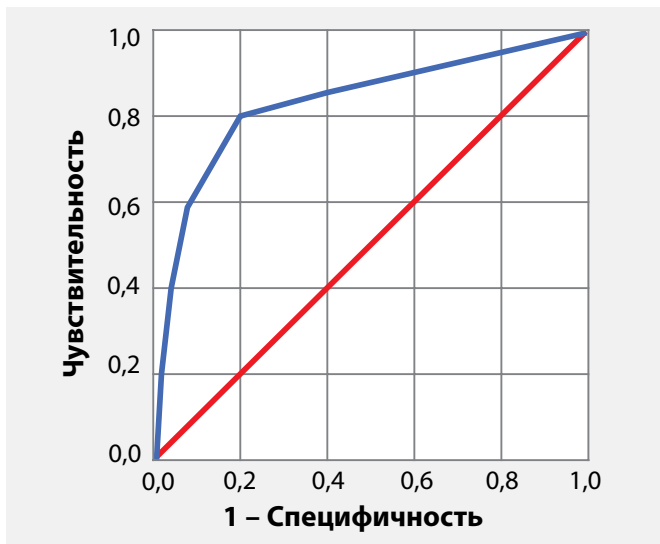


Рисунок 3. ROC-кривая, соответствующая взаимосвязи прогноза 30-дневной летальности и индекса регрессионной модели. $AUC = 0,841$

Figure 3. ROC-curve corresponding to the relationship between the 30-day mortality rate forecast and the regression model index. $AUC = 0.841$

смерти в течение 30 дней после операции. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). На основе показателя коэффициента детерминации Найджелкерка, модель учитывает 40,0% факторов, определяющих вероятность 30-дневной летальности.

При ROC-анализе полученной прогностической модели площадь под ROC-кривой, соответствующая взаимосвязи прогноза 30-дневной летальности и индекса регрессионной модели, составила 0,841 с 95%-м ДИ (0,732–0,951). Пороговое значение показателя в точке cut-off – 0,52. Индекс, равный или превышающий 0,6, соответствовал высокой вероятности 30-дневной летальности. Чувствительность и специфичность модели составили 78,9 и 81,2% соответственно (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных данных было установлено, что достоверное влияние на результаты 30-дневной летальности у пациентов с проксимальным переломом бедра оказали: уровень альбумина плазмы крови (ниже 30 г/л), сопутствующий СД, ОПП и наличие пневмонии.

На синтез сывороточного альбумина влияют нарушение питания и воспаление. Исторически его низкий уровень использовался в качестве суррогатного показателя недоедания и функционального сбоя пищеварительной системы. Однако существуют и другие патологические состояния, сопровождающиеся острой или хронической гипоальбуминемией: острая органная дисфункция (в частности, печеночная), ги-

перкатаболизм, нефротический синдром и белковая энтеропатия [6]. Исследование J. Daley и соавт. (1997), затронувшее 87078 хирургических вмешательств в 44 медицинских центрах, показало, что низкий уровень сывороточного альбумина является наиболее важным предиктором 30-дневной заболеваемости и летальности среди пациентов, перенесших абдоминальные, ортопедические, нейрохирургические, оториноларингологические, пластические и сосудистые операции, а также вторым по значимости фактором в урологической и торакальной хирургии [7]. Уровень сывороточного альбумина ниже 32,5 г/л сопровождается увеличением смертности на 20–30% [8]. Его падение до 21 г/л связано с повышением заболеваемости с 10 до 65% [9]. Гипоальбуминемия обусловлена плохим заживлением ран, снижением синтеза коллагена и образованием гранул в хирургических ранах [10, 11]. В совокупности все эти факторы являются причиной медленного восстановления и создают среду, predisposing к развитию инфекции. Гипоальбуминемия также связана с нарушением в звене врожденного иммунитета. Так повреждается активация макрофагов и индуцируется их апоптоз [12]. Кроме того, данное патологическое состояние вызывает отек тканей и органов за счет снижения коллоидно-осмотического давления с последующей утечкой интерстициальной жидкости, что может приводить к органной дисфункции [13].

Наличие СД у пациентов хирургического профиля связано с повышением риска осложнений и летальности. Данные показатели у такой категории больных в 2 раза выше, чем у обследуемых, не имеющих нарушений толерантности к глюкозе [14]. Сердечно-сосудистые осложнения наиболее часто встречаются у пациентов с СД [15, 16]. R.B. Goldberg и соавт. (2009) показали, что воспаление и метаболические нарушения приводят к повреждению эндотелия сосудов с развитием эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляционного состояния [17].

Частота ОПП у пациентов с переломом проксимального отдела бедра составляет 24% [18]. С.М. White с соавт. сообщили о возникновении данного осложнения у 36,1% обследуемых со сниженной расчетной скоростью клубочковой фильтрации (< 60 мл/мин/1,73 м²) [19]. Основными причинами развития ОПП являются возраст, сопутствующая хроническая болезнь почек (ХБП), мужской пол, СД, сердечная недостаточность и хирургическое вмешательство [20–22]. Отмечено, что периоперационная гипотония, связанная с кровотечением или гиповолемией, является фактором риска формирования послеоперационного ОПП [23, 24]. Его развитие оказывает значимое влияние на повышение вероятности летального исхода. Учитывая тот факт, что даже легкое нарушение почечной функции, которое встречается у 20% людей

пожилого возраста, может привести к формированию ОПП на фоне травмы, а показатели летальности увеличиваются пропорционально степени тяжести почечной дисфункции, все это требует тщательного выявления и лечения ХБП на дооперационном этапе, а также наличия возможности проведения ургентной заместительной почечной терапии в стационаре.

Пневмония – серьезное осложнение, возникающее после перелома бедра, которое встречается в 3,2% случаев и является независимым фактором риска 30-дневной летальности после операции [25, 26]. Н. Lv и соавт. продемонстрировали связь между одно- и 2-летней выживаемостью и периоперационной пневмонией (коэффициенты риска – 1,87 и 1,57 соответственно) [27]. Это осложнение носит аспирационный характер. Его основными возбудителями являются грамотрицательные аэробные (*Pseudomonas*, *Klebsiella* и *Enterobacter*) и грамположительные бактерии (метициллин-резистентный золотистый стафилококк). Все большее беспокойство вызывает растущая резистентность внутрибольничной микрофлоры к антибиотикам, что значительно усложняет лечение и увеличивает риск неблагоприятного исхода [28].

Благодаря изучению достоверно значимых вероятностей развития ближайших осложнений и летального исхода выявлено 4 независимых фактора риска, которые ранее были проанализированы и описаны по отдельности в научной литературе. Их совокупное использование позволило создать более точную регрессионную модель прогнозирования риска летального исхода в течение ближайшего 30-дневного послеоперационного периода у пациентов с переломом проксимального отдела бедра. Применение в клинической практике предложенного метода позволит предупредить и снизить риск развития осложнений, что, несомненно, улучшит ближайшие результаты лечения у сложной категории больных.

ВЫВОДЫ

Регрессионная модель прогнозирования летальности у пациентов с проксимальными переломами бедра, созданная на основе независимых факторов риска (уровень альбумина плазмы, сахарный диабет, острое почечное повреждение и пневмония), имеет достаточный уровень чувствительности и специфичности. Ее применение возможно в учреждениях здравоохранения, где получают лечение пациенты с травмой.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Parker M, Johansen A. Hip fracture. *BMJ*. 2006;333(7557):27–30. PMID: 16809710. PMCID: PMC1488757. <https://doi.org/10.1136/bmj.333.7557.27>
2. Tucker A, Donnelly KJ, McDonald S, Craig J, Foster AP, Acton JD. The changing face of fractures of the hip in Northern Ireland: a 15-year review. *Bone Joint J*. 2017;99B(9):1223–31.

PMID: 28860404. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.99B9.BJJ-2016-1284.R1>

3. Hip fracture: management. *NICE Clinical Guideline*. 2017;GG124. URL: <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG124>
4. Boulton C, Bunning T, Burgon V, Cromwell D, Johansen A, Rai S. National Hip Fracture Database (NHFD): annual report 2015. *London: Royal College of Physicians*. 2015. URL: <http://www.wnecumbria.nhs.uk/wp-content/uploads/2016/09/National-Hip-Fracture-Database-annual-report-2015.pdf>
5. Chatterton BD, Moores TS, Ahmad S, Cattell A, Roberts PJ. Cause of death and factors associated with early in-hospital mortality after hip fracture. *Bone Joint J*. 2015;97B(2):246–51. PMID: 25628290. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.97B2.35248>
6. Loftus TJ, Brown MP, Sligh JH, Rosenthal MD. Serum levels of prealbumin and albumin for preoperative risk stratification. *Nutr Clin Pract*. 2019;34(3):340–348. PMID: 30908744. <https://doi.org/10.1002/ncp.10271>
7. Daley J, Khuri SF, Henderson W, et al. Risk adjustment of the postoperative morbidity rate for the comparative assessment of the quality of surgical care: results of the National Veterans Affairs Surgical Risk Study. *J Am Coll Surg*. 1997;185(4):328–340. PMID: 9328381.
8. Kudsk KA, Tolley EA, DeWitt RC, Janu PG, Blackwell AP, Yeary S, King BK. Preoperative albumin and surgical site identify surgical risk for major postoperative complications. *JPN J Parenter Enteral Nutr*. 2003;27(1):1–9. PMID: 12549591. <https://doi.org/10.1177/014860710302700101>
9. Gibbs J, Cull W, Henderson W, et al. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg*. 1999;134:36–42. PMID: 9927128. <https://doi.org/10.1001/archsurg.134.1.36>
10. Testini M, Margari A, Amoroso M, et al. The dehiscence of colorectal anastomoses: the risk factors. *Ann Ital Chir*. 2000;71(4):433–440. PMID: 11109667.
11. Reynolds JV, Redmond HP, Ueno N, et al. Impairment of macrophage activation and granuloma formation by protein deprivation in mice. *Cell Immunol*. 1992;139(2):493–504. PMID: 1310262. [https://doi.org/10.1016/0008-8749\(92\)90088-7](https://doi.org/10.1016/0008-8749(92)90088-7)
12. Rivadeneira DE, Grobmyer SR, Naama HA, et al. Malnutrition-induced macrophage apoptosis. *Surgery*. 2001;129(5):617–625. PMID: 11331454. <https://doi.org/10.1067/msy.2001.112963>
13. Hennessey DB, Burke JP, Ni-Dhonochu T, Shields C, Winter DC, Mealy K. Preoperative hypoalbuminemia is an independent risk factor for the development of surgical site infection following gastrointestinal surgery: a multi-institutional study. *Ann Surg*. 2010;252(2):325–9. PMID: 20647925. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e3181e9819a>
14. Frisch A, Chandra P, Smiley D, et al. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1783–1788. PMID: 20435798. PMCID: PMC2909062. <https://doi.org/10.2337/dc10-0304>
15. Knudson PE, Weinstock RS, Henry JB. Carboidratos. In: Henry JB. Diagnósticos clínicos e tratamentos por métodos laboratoriais. *Manole*. 2008; 245–258.
16. Aguiar ET. Doença vascular periférica. *Rev Soc Cardiol*. 1998;8(5):971–80.
17. Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalance coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3171–3182. PMID: 19509100. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2534>
18. Grams ME, Sang Y, Coresh J, Ballew S, Matsushita K, Molnar MZ, et al. Acute kidney injury after major surgery: a

retrospective analysis of veterans health administration data. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(6):872–80. PMID: 26337133. PMCID: PMC4775458. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.07.022>

19. White SM, Rashid N, Chakladar A. An analysis of renal dysfunction in 1511 patients with fractured neck of femur: the implications for peri-operative analgesia. *Anaesthesia.* 2009;64(10):1061–1065. PMID: 19735395. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2009.06012.x>

20. Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, O'Reilly M, Shanks AM, Fetterman DM, et al. Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology.* 2007;107(6):892–902. PMID: 18043057. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000290588.29668.38>

21. Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, et al. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set. *Anesthesiology.* 2009;110(3):505–15. PMID: 19212261. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181979440>

22. Acute Kidney Injury: Prevention, detection and management of acute kidney injury up to the point of renal replacement therapy. *NICE Guideline CG169. National Institute for Health and Care Excellence.* 2013. PMID: 25340231. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg169>

23. Weinstein SM, Yadeau JT, Memtsoudis SG. Lack of association between levels and length of intraoperative controlled hypotension and acute kidney injury in total hip arthroplasty patients receiving neuraxial anesthesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(7):725–731. PMID: 29923951. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000813>

24. Sun LY, Wijesundera DN, Tait G, Beattie WS. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2015;123(3):515–23. PMID: 26181335. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000765>

25. Pedersen SJ, Borgbjerg FM, Schousboe B, et al. A comprehensive hip fracture program reduces complication rates and mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(10):1831–1838. PMID: 19054201. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01945.x>

26. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Increased mortality in patients with a hip fracture-effect of pre-morbid conditions and post-fracture complications. *Osteoporos Int.* 2007;18(12):1583–1593. PMID: 17566814. <https://doi.org/10.1007/s00198-007-0403-3>

27. Lv H, Yin P, Long A, et al. Clinical characteristics and risk factors of postoperative pneumonia after hip fracture surgery: a prospective cohort study. *Osteoporos Int.* 2016;27(10):3001–9. PMID: 27241669. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3624-5>

28. Chughtai M, Gwam CU, Mohamed N, et al. The epidemiology and risk factors for postoperative pneumonia. *J Clin Med Res.* 2017;9(6):466–75. PMID: 28496546. PMCID: PMC5412519. <https://doi.org/10.14740/jocmr3002w>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бека Сосоевич Эзугбая, врач – анестезиолог-реаниматолог, отделение реанимации и интенсивной терапии, Ильинская Больница, Московская область (поселение Ильинское, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0271-4643>

Виктор Анатольевич Корячкин, д. м. н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии имени В.И. Гордеева, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3400-8989>

Иван Юрьевич Шолин, к. м. н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации № 6, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2770-2857>

Дмитрий Анатольевич Батурин, врач – анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии и реанимации № 6, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2597-8614>

Александр Геннадиевич Барышев, д. м. н., заведующий кафедрой хирургии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет; заместитель главного врача по хирургической помощи, главный внештатный хирург МЗ Краснодарского края, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6735-3877>

Даниил Дмитриевич Шевчук, студент 5 курса, лечебный факультет, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5881-8767>

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHOR CREDENTIALS

Beka S. Ezugbaia, Anaesthesiologist and Reanimatologist, Department of Resuscitation and Intensive Care, Ilyinskaya hospital, Moscow region (Ilyinskoye village, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0271-4643>

Viktor A. Koriachkin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Pediatric Emergency, St. Petersburg State Pediatric Medical University (St. Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3400-8989>

Ivan Yu. Sholin, Head of Anaesthesiology and Reanimation Department no. 6, Research Institute – Ochapovsky Regional Hospital no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2770-2857>

Dmitry A. Baturin, Anaesthesiologist and Reanimatologist Department no. 6, Research Institute – Ochapovsky Regional Hospital no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2597-8614>

Alexander G. Baryshev, Dr. of Sci. (Med.), Head of Surgery Department, Faculty of Advanced Studies and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; Deputy Chief Physician for Surgery, Chief Freelance Surgeon, Research Institute – Ochapovsky Regional Hospital no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6735-3877>

Daniil D. Shevchuk, 5 year student, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5881-8767>

Funding: the study was not sponsored.

Conflict of interest: none declared.

<https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-12-18>

© А.Е. Боков*, А.А. Булкин, С.Я. Калинина, А.В. Леонтьев, С.Г. Млявых



СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЯМОГО ЛАТЕРАЛЬНОГО И ТРАНСФОРАМИНАЛЬНОГО ПОЯСНИЧНОГО МЕЖТЕЛОВОГО СПОНДИЛОДЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

✉ *А.Е. Боков, Приволжский исследовательский медицинский университет, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д. 10/1, Andrei_Bokov@mail.ru

Поступила в редакцию 14 мая 2021 г. Принята к печати 19 августа 2021 г.

Введение	У пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника применяются различные методики спондилодеза, однако преимущества их использования не доказаны.
Цель	Оценка влияния типа спондилодеза на частоту развития нестабильности имплантата и проведение ревизионных операций, связанных с ней.
Материал и методы	Данное моноцентровое проспективное исследование включало 133 пациента с дегенеративным стенозом поясничного отдела позвоночника и подтвержденной нестабильностью позвоночно-двигательных сегментов. Больным выполнялся трансфораминальный поясничный межтеловой спондилодез (TLIF) с одним кейджем или прямой латеральный межтеловой спондилодез (DLIF) с установкой кейджей стандартных размеров. При выполнении TLIF использовалась стандартная открытая методика, в то время как у больных, которым делали DLIF, применялась перкутанная установка винтов. Длительность наблюдения составила 18 месяцев. Для оценки различий в частоте возникновения признаков нестабильности фиксатора, по данным МСКТ и ревизионных вмешательств, использовался точный тест Фишера. Для оценки связи между потенциальными факторами риска и количеством осложнений применялась логистическая регрессия.
Результаты	Использование технологии DLIF, выявляемой по данным МСКТ (32,9 против 3,6%, $p < 0,0001$), приводит к значительному снижению частоты возникновения нестабильности винтов и выполнения ревизионных вмешательств, связанных с данной ситуацией (11,8 против 0%, $p = 0,0122$). Результаты логистической регрессии, учитывающей такие факторы, как плотность костной ткани и количество уровней, на которых выполнен спондилодез, подтверждают связь снижения частоты развития осложнений и использования технологии DLIF.
Выводы	Применение технологии DLIF вместо TLIF у пациентов с дегенеративным стенозом на уровне поясничного отдела позвоночника может привести к значительному снижению частоты развития нестабильности винтов и выполнения связанных с этим последующих ревизионных операций.
Ключевые слова:	прямой латеральный межтеловой спондилодез, трансфораминальный поясничный межтеловой спондилодез, дегенеративные заболевания
Цитировать:	Боков А.Е., Булкин А.А., Калинина С.Я., Леонтьев А.В., Млявых С.Г. Сравнительный анализ результатов применения прямого латерального и трансфораминального поясничного межтелового спондилодеза у пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника. <i>Инновационная медицина Кубани</i> . 2021;(3):12–18. https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-12-18

© Andrey E. Bokov*, Anatoliy A. Bulkin, Svetlana Y. Kalinina, Andrei V. Leontev, Sergey G. Mlyavykh

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS USING DIRECT LATERAL INTERBODY SPONDILODESIS AND TRANSFORAMINAL LUMBAR INTERBODY SPONDILODESIS IN PATIENTS WITH DEGENERATIVE DISEASES OF THE LUMBAR SPINE

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

✉ *Andrey E. Bokov, Privolzhsky Research Medical University, Minin and Pozharskiy Square, 10/1, Nizhny Novgorod, 603005, Andrei_Bokov@mail.ru

Received: May 14, 2020. Accepted: August 19, 2021.

Introduction	Various spondylodesis techniques are used in patients with degenerative diseases of the lumbar spine, but the benefits of these techniques have not been proven.
Objective	of the study was to assess the effect of the type of fusion on the incidence of implant instability and related revision surgeries.
Material and Methods	This monocentric prospective study included 133 patients with degenerative stenosis of the lumbar spine and confirmed instability of spinal motion segments. Patients underwent transforaminal lumbar interbody



Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License.

Results

fusion (TLIF) with a single cage or direct lateral interbody fusion (DLIF) using standard-sized cages. The conventional open technique was used to supplement TLIF with pedicle screws while percutaneous screw placement was applied in patients treated with DLIF. The duration of follow-up was 18 months. Fisher's exact test was used to assess differences in the incidence of fixator instability based on MSCT and revision interventions. Logistic regression was used to assess the association between potential risk factors and complication rates.

Conclusion

The use of DLIF detected by MSCT (32.9 vs 3.6%, $p < 0.0001$) resulted in a significant reduction in the incidence of screw instability and associated revision interventions (11.8 vs 0%, $p = 0.0122$). The results of logistic regression, taking into account factors such as bone density and the number of levels at which spondylodesis was performed, confirm the relationship between the reduced incidence of complications and the use of DLIF technology.

Keywords:

Using DLIF instead of TLIF in patients with degenerative stenosis at the lumbar spine level can lead to a significant reduction in the frequency of screw instability and associated revision surgeries.

Cite this article as:

direct lateral interbody fusion, transforaminal lumbar interbody fusion, degenerative diseases
Bokov A.E., Bulkin A.A., Kalinina S.Y., Leontev A.V., Mlyavykh S.G. Comparative analysis of the results using direct lateral interbody spondilodesis and transforaminal lumbar interbody spondilodesis in patients with degenerative diseases of the lumbar spine. *Innovative Medicine of Kuban*. 2021;(3):12–18. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-12-18>

ВВЕДЕНИЕ

Дегенеративный стеноз позвоночного канала в поясничном отделе позвоночника является распространенным заболеванием среди стареющего населения. Пациентам со стенозом и подтвержденной сегментарной нестабильностью требуется проведение декомпрессии нервных корешков и выполнение спондилодеза с транспедикулярной фиксацией, что является наиболее эффективным решением в данном случае [1, 2].

На сегодняшний день разработаны различные методы, позволяющие обеспечить спондилодез измененных сегментов: PLIF (задний поясничный межтеловой спондилодез), TLIF (трансфораминальный поясничный межтеловой спондилодез), DLIF (прямой латеральный межтеловой спондилодез), ALIF (передний поясничный межтеловой спондилодез), однако в литературе до сих пор не было представлено доказательств преимущества одной методики, по сравнению с другой. Все более популярным становится использование технологии DLIF из латерального малоинвазивного доступа в качестве эффективного варианта достижения не прямой декомпрессии невралических структур и восстановления сагиттального баланса [3]. С другой стороны, доказательств того, что применение DLIF обеспечивает лучшие результаты, чем прямая декомпрессия с помощью TLIF, недостаточно, особенно, если требуется короткая фиксация. Таким образом, четких рекомендаций по рациональному применению данных методов не существует [4–7]. Источником дополнительной путаницы в результатах многих исследований является то, что подавляющее большинство работ основано на динамике оценки числовых значений субъективных шкал – ВАШ, ODI и других опросников, которые еще не стандартизированы.

Среди взрослого населения пожилого возраста высокую распространенность имеет измененное

качество костной ткани. Это патологическое состояние ассоциировано с наиболее часто регистрируемым осложнением – развитием нестабильности имплантатов [11, 12]. Принимая во внимание значительную тенденцию к увеличению числа ежегодно выполняемых стабилизирующих оперативных вмешательств, необходимо разработать оптимальную хирургическую стратегию для снижения частоты возникающих осложнений. Согласно результатам указанных исследований, ожидается, что у пациентов, подверженных риску развития нестабильности транспедикулярных винтов, наилучшие результаты могут быть достигнуты при использовании широких кейджей, однако данный факт требует дальнейшего изучения [13, 14].

ЦЕЛЮ

исследования явилась оценка влияния типа спондилодеза на частоту развития нестабильности имплантата и проведения ревизионных операций, связанных с ней.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данное моноцентровое проспективное исследование включает 133 пациента (32 мужчины и 101 женщину) с дегенеративным стенозом на уровне поясничного отдела позвоночника и подтвержденной нестабильностью позвоночно-двигательных сегментов. Средний возраст участников на момент операции составлял 56 лет, SD (стандартное отклонение) = 8,7763; диапазон 29–79 лет. В период с 2012 по 2018 г. больным было проведено оперативное лечение с выполнением трансфораминального поясничного межтелового спондилодеза (TLIF) или прямого латерального межтелового спондилодеза (DLIF) в сочетании с транспедикулярной фиксацией сегмента. Продолжительность наблюдения составила 18 месяцев. Для оценки результатов использовались

рентгенографические критерии нестабильности транспедикулярных винтов. Данное исследование было рассмотрено и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Все пациенты подписывали письменное информированное согласие.

Критерии включения: наличие дегенеративного стеноза позвоночного канала на поясничном уровне с признаками нестабильности сегмента, подтвержденными на функциональных рентгенограммах, или существование симптоматического нестабильного спондилолистеза низкой степени.

Показания к оперативному вмешательству:

- неврологический дефицит, связанный со стенозом позвоночного;
- нейрогенная перемежающаяся хромота;
- признаки нестабильности сегмента позвоночника;
- наличие аксиального и корешкового болевого синдрома с результатом ВАШ более 4 баллов (0–10 баллов) и индексом ODI более 40%, устойчивых к повторному консервативному лечению в течение 3 мес.

Критерии исключения:

- спондилолистез высокой степени (3 степень и выше);
- сагиттальный и фронтальный дисбаланс, дегенеративные деформации, требующие фиксации более 5 сегментов, или выполнения позвоночно-тазовой фиксации;
- опухолевые поражения поясничного отдела позвоночника;
- ревизионные операции;

- мальпозиции и повторные перепроведения винтов, выявленные по данным КТ;
- различные типы спондилодеза, выполненные на разных уровнях;
- хирургические вмешательства более чем на двух уровнях;
- оперативные вмешательства с вовлечением пояснично-крестцового сегмента;
- двустороннее удаление фасеточных суставов и ламинэктомия.

Перед хирургическим лечением все пациенты прошли функциональную рентгенографию и компьютерную томографию (КТ). Критерием нестабильности позвоночника была передняя трансляция более чем на 3 мм [15]. КТ проводилась с уровнями T12–L5 с использованием одного и того же компьютерного томографа (Aquilion 32, Toshiba Corporation). Для расчетов плотности костной ткани использовали интегрированное программное обеспечение (версия Vitrea 5.2.497.5523), включающее соотношение ширины и уровня окна 2000/500. Во время КТ-исследования проводилась оценка радиоденсивности губчатого слоя тела позвонка в единицах Хаунсфилда (HU) на стандартном уровне L3 в сагиттальной, аксиальной и фронтальной плоскостях. КТ-исследование выполнялось двумя независимыми сертифицированными врачами-рентгенологами. Измерения в аксиальной плоскости осуществлялись на уровне середины ножек позвонков, а в сагиттальной и фронтальной – вдоль геометрического центра тела позвонка при выборе образца губчатой кости с использованием максимальной площади без перехода в кортикальную область.

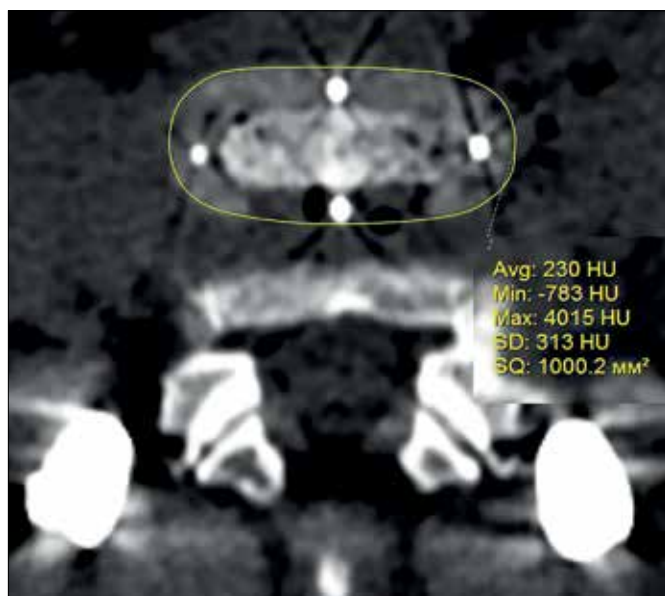


Рисунок 1. Кейдж, используемый при DLIF. Послеоперационное КТ-изображение в аксиальной плоскости
Figure 1. Cage used for DLIF, postoperative CT image in axial plane

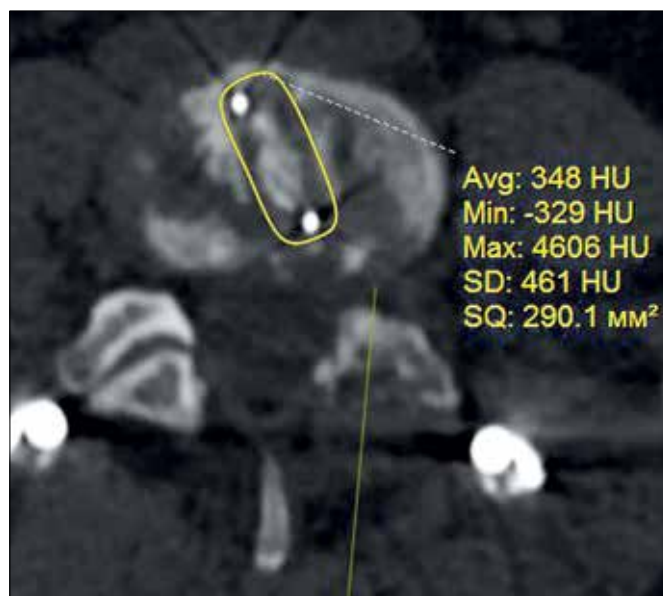


Рис. 2. Кейдж, используемый при TLIF. Послеоперационное КТ-изображение в аксиальной плоскости
Figure 2. Cage used for TLIF, postoperative CT image in axial plane

На основании полученных результатов для каждого случая была рассчитана средняя плотность костной ткани.

Пациентам выполнялось хирургическое вмешательство по технологии TLIF с использованием одного кейджа либо по технологии DLIF. Методика TLIF была стандартной, открытой с односторонним удалением дугоотростчатых суставов. DLIF проводилась по стандартной методике с использованием бокового доступа через поясничную мышцу [16]. При выполнении DLIF и TLIF использовались кейджи стандартных размеров, площадь которых составляла 1 тыс. мм² в первом случае (рис. 1) и 290 мм² – во втором (рис. 2).

Для выполнения TLIF применялся аутотрансплантат из локально собранной кости, в то время как при DLIF – аллотрансплантат. При выполнении DLIF передняя продольная связка не рассекалась. Во всех случаях применялась двусторонняя транспедикулярная фиксация позвоночно-двигательного сегмента полиаксиальными винтами. Алгоритм был стандартный, использовалась прямая траектория для установки винта. При TLIF выполнялась обычная открытая методика транспедикулярной фиксации, в то время как при DLIF – перкутанная фиксация. Транспедикулярные винты вводились, по крайней мере, в переднюю треть тела позвонка. Бикортикальная установка винтов не использовалась.

Продолжительность послеоперационного наблюдения составила 18 мес. Все пациенты прошли клиническое обследование в сроки 3, 6, 12, 18 мес. КТ проводилась через 6 и 12 мес. после операции, а также независимо от сроков наблюдения в случае, если выявлялись клинические признаки нестабильности имплантата. Регистрировались случаи нестабильности транспедикулярных винтов, выявленные по данным КТ. Критериями нестабильности винта была радиопрозрачная зона вокруг него размером 1 мм или более и/или наличие двойного контура (double halo) [17]. Случаи нестабильности транспедикулярных винтов были разделены на клинически значимые и бессимптомные.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Для оценки статистической значимости наблюдаемых различий по частоте возникновения нестабильности транспедикулярных винтов и выполняемых ревизионных операций использовался точный двусторонний критерий Фишера. Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$. Связь между частотой возникновения нестабильности винта и потенциальными факторами риска оценивалась с помощью логистического регрессионного анализа (использовалась общая многомерная модель логистической регрессии). Для выполнения расчетов применялась программа Statistica 12 (StatSoft).

Таблица 1
Общая характеристика пациентов,
включенных в исследование

Table 1
General characteristics of the patients included in the study

Параметр	Значение
Возраст, лет	56.7395±0.7913SD = 8.7763 Диапазон 29–79
Соотношение мужчин/женщин	32/101
Плотность костной ткани в HU	121.1275±3.3913, SD = 38.8152 Диапазон 43.2–244.0
Число выполненных DLIF	57 (42,9%)
Число фиксаций на 2-х уровнях	50 (38,2%)
Количество пациентов с плотностью костной ткани ниже 110 HU	55 (41,4%)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследование включено 133 пациента, общая характеристика группы приведена в таблице 1.

К концу периода наблюдения КТ-признаки нестабильности транспедикулярных винтов были выявлены у 27 пациентов (20,6%), из них у 9 (6,9%) отмечалось ухудшение состояния с нарастанием болевого синдрома более 4 баллов по ВАШ и увеличением ODI более чем на 40%; последним 9-и больным выполнено ревизионное вмешательство. Относительно высокая распространенность КТ-признаков нестабильности может быть объяснена значительной долей больных с плотностью костной ткани ниже 110 HU, что является специфичным (90%) признаком остеопороза, диагностированным у 55 (41,4%) пациентов. Частота возникновения нестабильности транспедикулярных винтов в подгруппах больных, которым был выполнен TLIF и DLIF, составила 25 (32,9%) и 2 (3,5%) случаев соответственно, а частота выполнения ассоциированных с ней ревизионных операций – 9 (11,8%) и 0 (0%) случаев соответственно. Различия в частоте возникновения нестабильности транспедикулярных винтов, обнаруженные на КТ, и ревизионных операций были статистически значимыми, $p < 0,0001$ для частоты возникновения нестабильности и $p = 0,0102$ для частоты клинически значимой нестабильности, требующей ревизионного вмешательства (использовался точный двусторонний критерий Фишера).

Для оценки влияния метода хирургического лечения на частоту возникновения нестабильности транспедикулярных винтов была использована общая модель логистической регрессии. В анализ включались следующие факторы: методы межтелового спондило-

Таблица 2
Параметры оцениваемой общей многомерной модели логистической регрессии
Table 2
Parameters of the estimated general multivariate logistic regression model

Компоненты регрессионной модели	Коэффициенты регрессии и их статистическая значимость	OR на единицу изменения с 95% CI
Пересечение	–0.2577 p = 0.8060	
Плотность костной ткани в HU	0,01862982 p = 0.0138	1.0188 [1.00188; 1.0340]
Количество уровней фиксации	–0,8784294 p = 0.1002	0.4154 [0.1454; 1.1867]
Применение DLIF или TLIF	2,551193 p = 0.0012	12.8224 [2.7785; 59.1729]

деза (DLIF или TLIF), а также учтены радиоденсивность в HU и количество уровней, на которых выполнен спондилодез, поскольку эти факторы могли повлиять на результаты. Параметры оцениваемой общей многомерной модели логистической регрессии представлены в таблице 2.

Общая пригодность оцениваемой общей многомерной логистической регрессионной модели составила $\chi^2 = 30,3270$, $p < 0,0001$. Снижение значений радиоденсивности костной ткани в HU было ассоциировано со статистически значимым увеличением частоты возникновения нестабильности транспедикулярного фиксатора в то время, как применение DLIF привело к значительному снижению частоты возникновения нестабильности металлоконструкции. Влияние протяженности фиксации (спондилодез и фиксация на 1 или 2 уровнях) оказалось незначимым статистически. Результаты сравнительного анализа показывают, что применение DLIF может привести к снижению частоты развития расшатывания транспедикулярного фиксатора и ревизионных хирургических вмешательств из-за нестабильности имплантата.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время доказано, что транспедикулярная фиксация с межтеловым спондилодезом является наиболее эффективным методом лечения пациентов со стенозом позвоночного канала и нестабильностью его сегментов, однако остается значимо высоким количество случаев нестабильности металлоконструкции, связанное с ухудшением плотности кости среди пациентов пожилого возраста [17–19]. Для выявления больных, подверженных риску развития нестабильности имплантата, все большую популярность обретает оценка радиоденсивности в HU, которая коррелирует с содержанием кальция и механическими

свойствами кости [20, 21]. Также было установлено, что пороговые значения в 110 HU и 130 HU имеют максимальную специфичность для выявления остеопороза и остеопении соответственно [22]. Анализ предоперационных КТ демонстрирует высокую распространенность случаев с нарушением качества костной ткани, соответствующим остеопорозу, – 54 (41,2%). Эти цифры объясняют относительно высокую частоту возникновения нестабильности винтов в исследуемой группе.

Для достижения стабильности измененного сегмента в литературе предлагаются различные типы межтелового спондилодеза, среди которых наиболее часто используются PLIF, TLIF, DLIF, OLIF и ALIF [4]. Несмотря на значительное количество опубликованных работ, четких рекомендаций по рациональному применению различных видов спондилодеза на данный момент не разработано. Источником дополнительных противоречий в результатах многих анализов является то, что подавляющее большинство работ основано на динамике субъективных шкал оценки интенсивности боли, индекса ограничения жизнедеятельности и качества жизни, которые не всегда стандартизированы [8]. Слабыми сторонами таких исследований является то, что оценка результатов оперативного лечения может зависеть от многих факторов, включающих точность постановки диагноза, социально-экономические, поведенческие и психологические аспекты [9, 10]. Болевой синдром может не иметь отношения к выполненному оперативному лечению и быть причиной дисфункции крестцово-подвздошных сочленений, дегенерации диска или фасеточных суставов на соседнем уровне [23, 24]. Работы, основанные на оценке результатов с использованием КТ-скрининга для выявления нестабильности винтов, также имеют недостаток, поскольку не все случаи нестабильности были клинически значимыми [17]. Поэтому в качестве критерия оценки исходов была взята частота возникновения нестабильности транспедикулярных винтов и количество ассоциированных с ней ревизионных вмешательств.

По результатам биомеханических исследований наиболее частыми механизмами возникновения нестабильности транспедикулярного винта являются микродвижения, вызванные качательными и вращательными движениями в кранио-каудальном направлении, увеличивающими нагрузку на зону контакта кости и винта [25]. Для их минимизации необходим выбор наиболее стабильного типа спондилодеза, особенно у пациентов с нарушенным качеством костной ткани. С помощью биомеханических тестов были получены некоторые доказательства того, что применение широких кейджей может привести к уменьшению нагрузки на винты, стержни и замыкательные пластины [13, 26]. С другой стороны, различные типы спондилодеза, использующие двустороннюю постановку винтов,

приводят примерно к одинаковому уменьшению диапазона движений. Кроме того, разница в результатах с использованием шкал интенсивности боли и индекса ограничения жизнедеятельности оказалась незначительной [27–29]. Таким образом, на данный момент нет четких доказательств того, что DLIF имеет преимущества перед TLIF, особенно если предположить, что оба метода выполнены без технических нарушений и при правильном отборе пациентов.

Чтобы избежать ошибки, связанной с применением субъективных шкал оценки интенсивности боли и индекса ограничения жизнедеятельности, были использованы рентгенографические признаки нестабильности транспедикулярного фиксатора. Учитывая, что КТ-признаки нестабильности могут быть бессимптомными, в качестве дополнительного критерия была взята частота клинически значимой нестабильности, требующей ревизионного вмешательства.

Таким образом, основные результаты анализа показывают, что применение DLIF может обеспечить значительное снижение частоты возникновения нестабильности транспедикулярного винта по данным КТ и количества ревизионных вмешательств по причине расшатывания винтов, что может быть объяснено выгодным распределением сил и уменьшением нагрузки на область контакта винт-кость. Результаты применения логистической регрессии с учетом наиболее значимых факторов, влияющих на результат, подтверждают вывод о том, что наблюдаемый эффект применения DLIF является клинически значимым и имеет потенциал у пациентов, подверженных риску развития нестабильности имплантата.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Данное исследование имеет ограничения, которые следует указать. Во-первых, оно не является рандомизированным; во-вторых, число участников относительно невелико, чтобы обеспечить регрессионную модель, подходящую для прогнозирования развития нестабильности металлоконструкции. С другой стороны, результаты исследования свидетельствуют о том, что применение DLIF с широким кейджем приводит к уменьшению частоты возникновения нестабильности транспедикулярного винта и связанных с этим количеством ревизионных вмешательств.

ВЫВОДЫ

Тип применяемого межтелового спондилодеза может влиять на частоту возникновения нестабильности транспедикулярных винтов у пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника. Использование технологии DLIF вместо TLIF обеспечивает значительное снижение случаев возникновения нестабильности винтов и ревизионных операций, связанных с ней.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Resnick DK, Watters WC, Sharan A, et al. Guideline update for the performance of fusion procedures for degenerative disease of the lumbar spine. Part 9: lumbar fusion for stenosis with spondylolisthesis. *J Neurosurg Spine*. 2014;21:54–61. PMID: 24980586. <https://doi.org/10.3171/2014.4.SPINE14274>
2. Wang JC, Dailey AT, Mummaneni PV, et al. Guideline update for the performance of fusion procedures for degenerative disease of the lumbar spine. Part 8: lumbar fusion for disc herniation and radiculopathy. *J Neurosurg Spine*. 2014;21:48–53. PMID: 24980585. <https://doi.org/10.3171/2014.4.SPINE14271>
3. Formica M, Quarto E, Zanirato A, et al. Lateral lumbar interbody fusion: what is the evidence of indirect neural decompression? A systematic review of the literature. *HSS J*. 2020;16(2):143–154. PMID: 32523482. PMCID: PMC7253558. <https://doi.org/10.1007/s11420-019-09734-7>
4. Mobbs RJ, Phan K, Malham G, Seex K, Rao PJ. Lumbar interbody fusion: techniques, indications and comparison of interbody fusion options including PLIF, TLIF, MI-TLIF, OLIF/ATP, LLIF and ALIF. *J Spine Surg*. 2015;1(1):2–18. PMID: 27683674. PMCID: PMC5039869. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2414-469X.2015.10.05>
5. Joseph JR, Smith BW, La Marca F, Park P. Comparison of complication rates of minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion and lateral lumbar interbody fusion: a systematic review of the literature. *Neurosurg Focus*. 2015;39(4):E4. PMID: 26424344. <https://doi.org/10.3171/2015.7.FOCUS15278>
6. Cho JY, Goh TS, Son SM, Kim DS, Lee JS. Comparison of anterior approach and posterior approach to instrumented interbody fusion for spondylolisthesis: a meta-analysis. *World Neurosurg*. 2019;129:e286–e293. PMID: 31129223. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.05.130>
7. Keorochana G, Setrkraising K, Woratanarat P, Arirachakaran A, Kongtharvonskul J. Clinical outcomes after minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion and lateral lumbar interbody fusion for treatment of degenerative lumbar disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev*. 2018;41(3):755–770. PMID: 28013419. <https://doi.org/10.1007/s10143-016-0806-8>
8. Winebrake JP, Lovecchio F, Steinhaus M, Farmer J, Sama A. Wide variability in patient-reported outcomes measures after fusion for lumbar spinal stenosis: a systematic review. *Global Spine J*. 2020;10(2):209–215. PMID: 32206520. PMCID: PMC7076598. <https://doi.org/10.1177/2192568219832853>
9. Baber Z, Erdek MA. Failed back surgery syndrome: current perspectives. *J Pain Res*. 2016;9:979–987. PMID: 27853391. PMCID: PMC5106227. <https://doi.org/10.2147/JPR.S92776>
10. Clancy C, Quinn A, Wilson F. The aetiologies of failed back surgery syndrome: a systematic review. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2017;30(3):395–402. PMID: 27689601. <https://doi.org/10.3233/BMR-150318>
11. Zou D, Sun Z, Zhou S, Zhong W, Li W. Hounsfield units value is a better predictor of pedicle screw loosening than the T-score of DXA in patients with lumbar degenerative diseases. *Eur Spine J*. 2020;29(5):1105–1111. PMID: 32211997. <https://doi.org/10.1007/s00586-020-06386-8>
12. St Jeor JD, Jackson TJ, Xiong AE, et al. Average lumbar hounsfield units predicts osteoporosis-related complications following lumbar spine fusion. *Global Spine J*. 2020; 2192568220975365. PMID: 33222537. <https://doi.org/10.1177/2192568220975365>
13. Zhang T, Bai S, Dokos S, Cheung JP, Diwan AD. XLIF interbody cage reduces stress and strain of fixation in spinal reconstructive surgery in comparison with TLIF cage with bilateral or unilateral fixation: a computational analysis. *Annu Int*

Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2019;2019:1887–1890. PMID: 31946266. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2019.8856592>

14. Lu T, Lu Y. Comparison of biomechanical performance among posterolateral fusion and transforaminal, extreme, and oblique lumbar interbody fusion: a finite element analysis. *World Neurosurg.* 2019;129:e890–e899. PMID: 31226452. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.06.074>

15. Leone A, Guglielmi G, Cassar-Pullicino VN, Bonomo L. Lumbar intervertebral instability: a review. *Radiology.* 2007;245(1):62–77. PMID: 17885181. <https://doi.org/10.1148/radiol.2451051359>

16. Spiker WR, Goz V, Brodke DS. Lumbar interbody fusions for degenerative spondylolisthesis: review of techniques, indications, and outcomes. *Global Spine J.* 2019;9(1):77–84. PMID: 30775212. PMCID: PMC6362558. <https://doi.org/10.1177/2192568217712494>

17. Galbusera F, Volkheimer D, Reitmaier S, Berger-Roscher N, Kienle A, Wilke HJ. Pedicle screw loosening: a clinically relevant complication? *Eur Spine J.* 2015;24(5):1005–1016. PMID: 25616349. <https://doi.org/10.1007/s00586-015-3768-6>

18. Wu ZX, Gong FT, Liu L, et al. A comparative study on screw loosening in osteoporotic lumbar spine fusion between expandable and conventional pedicle screws. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2012;132(4):471–476. PMID: 22146812. <https://doi.org/10.1007/s00402-011-1439-6>

19. Bredow J, Boese CK, Werner CM, et al. Predictive validity of preoperative CT scans and the risk of pedicle screw loosening in spinal surgery. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2016;136(8):1063–1067. PMID: 27312862. <https://doi.org/10.1007/s00402-016-2487-8>

20. Khan SN, Warkhedkar RM, Shyam AK. Analysis of hounsfield unit of human bones for strength evaluation. *Procedia Materials Science.* 2014;6:512–519. <https://doi.org/10.1016/j.mspro.2014.07.065>

21. Schwaiger BJ, Gersing AS, Baum T, Noël PB, Zimmer C, Bauer JS. Bone mineral density values derived from routine lumbar spine multidetector row CT predict osteoporotic vertebral fractures and screw loosening. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(8):1628–1633. PMID: 24627455. PMCID: PMC7964446. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3893>

22. Zaidi Q, Danisa OA, Cheng W. Measurement techniques and utility of hounsfield unit values for assessment of bone quality prior to spinal instrumentation: a review of current literature. *Spine.* 2019;44(4):E239–E244. PMID: 30063528. <https://doi.org/10.1097/BRS.00000000000002813>

23. Peh W. Image-guided facet joint injection. *Biomed Imaging Interv J.* 2011;7(1):e4. PMID: 21655113. PMCID: PMC3107686.

24. Bokov A, Isrelov A, Skorodumov A, Aleynik A, Simonov A, Mlyavykh S. An analysis of reasons for failed back surgery syndrome and partial results after different types of surgical lumbar nerve root decompression. *Pain Physician.* 2011;14(6):545–557. PMID: 22086096.

25. Mizuno T, Kasai Y, Sakakibara T, Yoshikawa T, Inaba T. Biomechanical study of rotational micromovement of the pedicle screw. *Springerplus.* 2016;5(1):1016. PMID: 27441135. PMCID: PMC4938808. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2694-3>

26. Cadman J, Sutterlin C. 3rd, Dabirrahmani D, Appleyard R. The importance of loading the periphery of the vertebral endplate. *J Spine Surg.* 2016;2(3):178–184. PMID: 27757430. PMCID: PMC5067271. <https://doi.org/10.21037/jss.2016.09.08>

27. Hiyama A, Katoh H, Sakai D, Tanaka M, Sato M, Watanabe M. Short-term comparison of preoperative and postoperative pain after indirect decompression surgery and direct decompression surgery in patients with degenerative

spondylolisthesis. *Sci Rep.* 2020;10(1):18887. PMID: 33144633. PMCID: PMC7642323. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76028-y>

28. Verla T, Winnegan L, Mayer R, et al. Minimally invasive transforaminal versus direct lateral lumbar interbody fusion: effect on return to work, narcotic use, and quality of life. *World Neurosurg.* 2018;116:e321–e328. PMID: 29738856. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.04.201>

29. Lee YS, Kim YB, Park SW, Chung C. Comparison of transforaminal lumbar interbody fusion with direct lumbar interbody fusion: clinical and radiological results. *J Korean Neurosurg Soc.* 2014;56(6):469–474. PMID: 25628805. PMCID: PMC4303721. <https://doi.org/10.3340/jkns.2014.56.6.469>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боков Андрей Евгеньевич, к. м. н., заведующий отделением онкологии и нейрохирургии Университетской клиники, Приволжский исследовательский медицинский университет (Нижний Новгород, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5203-0717>

Булкин Анатолий Алексеевич, к. м. н., врач-нейрохирург отделения онкологии и нейрохирургии Университетской клиники, Приволжский исследовательский медицинский университет (Нижний Новгород, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4391-7698>

Калинина Светлана Яновна, к. м. н., врач-нейрохирург отделения онкологии и нейрохирургии Университетской клиники, Приволжский исследовательский медицинский университет (Нижний Новгород, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-1368-0888>

Леонтьев Андрей Владимирович, врач-нейрохирург отделения онкологии и нейрохирургии Университетской клиники, Приволжский исследовательский медицинский университет (Нижний Новгород, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2728-1618>

Млявых Сергей Геннадьевич, к. м. н., руководитель НИИ травматологии и ортопедии, и.о. зав. кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии им. М.В. Колокольцева, Приволжский исследовательский медицинский университет (Нижний Новгород, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6310-4961>

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHOR CREDENTIALS

Andrey E. Bokov, Cand. of Sci. (Med.), Chief of Department of Oncology and Neurosurgery, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5203-0717>

Anatoliy A. Bulkin, Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4391-7698>

Svetlana Y. Kalinina, Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1368-0888>

Andrei V. Leontev, Neurosurgeon, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2728-1618>

Sergey G. Mlyavykh, Cand. of Sci. (Med.), Head of Institute of Traumatology and Orthopedics Neurosurgeon, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6310-4961>

Funding: the study was not sponsored.

Conflict of interest: none declared.

<https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-19-23>

© В.И. Вошедский*, П.Г. Сакун, Е.А. Дженкова, А.А. Пушкин,
А.О. Ситковская, И.В. Межевова, С.Г. Власов, Т.С. Рогова



МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК РАКА ЛЕГКОГО H1299 ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ВЫСОКИМИ ДОЗАМИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, г. Ростов-на-Дону, Россия

* В.И. Вошедский, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, 344037, Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63, vvoshed@mail.ru

Поступила в редакцию 20 февраля 2021 г. Исправлена 20 апреля 2021 г. Принята к печати 15 мая 2021 г.

- Цель исследования** Изучить копияность генов-компонентов сигнальных каскадов, вовлеченных в репарацию ДНК, регуляцию клеточного цикла и апоптоза при воздействии высоких доз ионизирующего излучения.
- Материал и методы** Исследование проведено на культуре клеток немелкоклеточного рака легкого H1299. Клеточные линии культивировали в инкубаторе Binder (Германия) 24 ч (при 37 °C, 5% CO₂), а затем разделили группы на терапевтическую и контрольную. Первая группа облучалась на линейном ускорителе NovalisTx, Varian дозами от 18 до 24 Гр, вторая не подвергалась облучению. Во время исследования осуществляли: контроль жизнеспособности клеток, оценку апоптотической активности, затем проводили амплификацию каждой из проб в двух повторностях. Определение относительной копияности генетических локусов осуществляли методом Real-Time qPCR (RT-qPCR).
- Результаты** При сравнении относительной копияности в генетических локусах культуры клеток немелкоклеточного рака легкого H1299 после воздействия высокой дозой ионизирующего излучения было обнаружено статистически достоверное снижение относительной копияности генов *CASP3* и *RBBP8*, что может свидетельствовать о снижении потенциала каспаза-опосредованной репопуляции опухоли и повышении радиочувствительности опухолевых клеток.
- Выводы** Воздействие высоких доз ионизирующего излучения приводит к губительному воздействию на опухолевые клетки и позволяет преодолеть один из механизмов радиорезистентности – репопуляцию опухолевых клеток.
- Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, метастатическое поражение головного мозга, лучевая терапия, радиохirurgия, культура клеток, комплексная терапия
- Цитировать:** Вошедский В.И., Сакун П.Г., Дженкова Е.А., Пушкин А.А., Ситковская А.О., Межевова И.В., Власов С.Г., Рогова Т.С. Молекулярные изменения в культуре клеток рака легкого H1299 при воздействии высокими дозами ионизирующего излучения. *Инновационная медицина Кубани*. 2021;(3):19–23. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-19-23>

© Vitaly I. Voshedskiy*, Pavel G. Sakun, Elena A. Genkova, Anton A. Pushkin,
Anastasia O. Sitkovskaya, Irina V. Mezhevova, Stanislav G. Vlasov, Tatyana S. Rogova

MOLECULAR ALTERATIONS IN THE CULTURE OF LUNG CANCER CELLS H1299 AFTER EXPOSURE TO HIGH DOSES OF IONIZING RADIATION

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

* Vitaly I. Voshedskiy, National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14th Line st, Rostov-on-Don, 344037, vvoshed@mail.ru

Received: February 20, 2021. Received in revised form: April 20, 2021. Accepted: May 15, 2021.

- Objective** To study the copy number of genes-components of signaling cascades involved in DNA repair, cell cycle regulation and apoptosis under the influence of high doses of ionizing radiation.
- Material and Methods** The study was carried out on a culture of H1299 non-small cell lung cancer cells. Cell lines were cultured in a Binder incubator (Germany) for 24 h (at 37 °C, 5% CO₂), and then the groups were divided into therapeutic and control. The first one was irradiated with a NovalisTx, Varian linear accelerator at doses from 18 to 24 Gy, the second was not exposed to radiation. During the study, we monitored cell viability and evaluated apoptotic activity, then each sample was amplified in two iterations. During the study, cell viability was monitored, apoptotic activity was assessed, and then each sample was amplified in two replicates. The relative copy number of genetic loci was determined by Real-Time qPCR (RT-qPCR).
- Results** When comparing the relative copy number in the genetic loci of the H1299 non-small cell lung cancer cell culture after exposure to a high dose of ionizing radiation, a statistically significant decrease in the relative copy number of the *CASP3* and *RBBP8* genes was found, which may indicate a decrease in the potential of caspase-mediated tumor repopulation and an increase in the radiosensitivity of tumor cells.



Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License.

Conclusion	Exposure to high doses of ionizing radiation leads to a detrimental effect on tumor cells and allows to overcome one of the mechanisms of radioresistance – tumor cell repopulation.
Keywords:	non-small cell lung cancer, metastatic brain lesion, radiation therapy, radiosurgery, cell culture, complex therapy
Cite this article as:	Voshedskiy V.I., Sakun P.G., Genkova E.A., Pushkin A.A., Sitkovskaya A.O., Mezheva I.V., Vlasov S.G., Rogova T.S. Molecular alterations in the culture of lung cancer cells H1299 after exposure to high doses of ionizing radiation. <i>Innovative Medicine of Kuban</i> . 2021;(3):19–23. https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-19-23

ВВЕДЕНИЕ

Рак легких (РЛ) во всем мире занимает первое место в структуре смертности от злокачественных новообразований как у мужчин, так и у женщин. Около 1,6 миллиона человек ежегодно умирают от рака легких, а общая 5-летняя выживаемость составляет всего 15% [1, 2]. В структуре общей заболеваемости злокачественными новообразованиями в России РЛ входит в тройку ведущих (9,4%), а среди мужского населения занимает первое место (16,3%) [3].

РЛ является заболеванием пожилых людей, средний возраст трети пациентов составляет 75 лет, причем многие больные имеют значительные сопутствующие заболевания вследствие влияния различных факторов в течение жизни [4]. В связи с чем лечение таких пациентов представляет сложную задачу. Основным методом лечения ранних стадий РЛ является хирургический, однако примерно 25% пациентов с ранней стадией немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) не являются кандидатами на операцию, которая остается основным методом терапии из-за тяжелых сопутствующих заболеваний. Этот факт требует поиска новых терапевтических подходов для такой категории больных [4].

Перспективным направлением лечения пациентов с ранней стадией РЛ является стереотаксическая гипотермическая лучевая терапия (SBRT). Принципиальным отличием SBRT от традиционной лучевой терапии является применение существенно больших доз во время каждого сеанса.

Неотъемлемой частью комплексного лечения генерализованных больных с НМРЛ является стереотаксическая радиохирургия (SRS), которая продемонстрировала свою высокую эффективность при лечении больных с метастатическим поражением головного мозга [18]. Большие дозы ионизирующего излучения при SBRT обладают более мощным биологическим воздействием и приводят к высоким показателям местного контроля опухоли. По данным проспективных исследований, 3-летний локальный контроль составил примерно 90% при SBRT НМРЛ I стадии [6–13].

Успешное применение ионизирующего воздействия при радиотерапевтическом лечении связано, главным образом, с возможностью активирования механизмов клеточной гибели. Считается, что основным механиз-

мом при воздействии ионизирующего излучения является апоптоз. Он инициируется нарушениями внеклеточного микроокружения, которые обнаруживаются рецепторами плазматической мембраны, сигнализируются и реализуются исполнительными каспадами, главным образом *CASP3*.

Основным способом оценки молекулярных процессов, происходящих в опухолевых клетках, является анализ изменения копийности генов (Copy Number Variation или CNV). Копийность генов – вид генетического полиморфизма, возникающий в результате несбалансированных хромосомных перестроек, таких как делеции и дупликации. Результатом вариации может явиться уменьшение или повышение числа копий определенного гена, и, следовательно, изменение экспрессии продукта гена-белка или не кодирующей РНК. CNV представляют собой критические генетические события, которые способствуют развитию и прогрессированию злокачественных новообразований у человека [13].

Точная характеристика числа копий генов позволит раскрыть процессы, происходящие в опухолевой клетке при воздействии на нее высокими дозами лучевой терапии. На основании вышеизложенных данных целью нашего опыта стало исследование относительной копийности генетических локусов, ответственных за репарацию ДНК, регуляцию клеточного цикла и апоптоза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на культуре немелкоклеточного рака легкого H1299. Во флаконы T75 с поверхностью культивирования 75 см² (Corning, USA) пассировали клетки H1299 по 5×10⁶ кл/фл в среду DMEM (Gibco, USA) с добавлением 10%-й эмбриональной бычьей сыворотки (Биолот, Россия), 0,5%-го гентамицина (Биолот, Россия). Клеточную линию культивировали 24 ч в инкубаторе Binder (Германия) при 37 °C, 5% CO₂. Облучение клеточной линии H1299 осуществлялось на линейном ускорителе NovalisTx, Varian дозами от 18 до 24 Гр с шагом 1 Гр, контроль оставался без облучения. Экспозицию проводили в течение 24 ч при 37 °C, 5% CO₂. Жизнеспособность клеток определяли в автоматическом анализаторе EVE (NanoEntec, Корея) окрашиванием трипановым синим 0,4%-м (NanoEntec, Корея). Оцен-

ку апоптотической активности проводили на проточном цитофлуориметре FACSCanto II (BD, США) с использованием Annexin V-FITC Apoptosis Detection Kit (BD Pharmingen, США).

Геномную ДНК экстрагировали из культур немелкоклеточного рака легкого H1299 с использованием набора QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Германия) и станции автоматического выделения нуклеиновых кислот QIAcube Connect (Qiagen, Германия). Концентрацию полученных препаратов ДНК измеряли на флуориметре Qubit 2.0® (Invitrogen, США) с использованием набора Quant-iT™ dsDNA High-Sensitivity (HS) Assay Kit (Invitrogen, США). Для проведения Real-Time qPCR концентрацию образцов ДНК нормализовывали до величины 2 нг/мкл.

Определение относительной копийности генетических локусов проводили методом Real-Time qPCR (RT-qPCR). Принцип метода заключается в одновременной амплификации гена-мишени и референтного гена в опытной и контрольной пробах. Вывод об изменении копийности гена делается на основании анализа соотношения сигналов, продуцируемых ампликонами изучаемой и референсных последовательностей. В качестве референсных локусов использовались АКТВ, В2М и GAPDH. Стабильность референсных локусов проверялась с использованием пакета «GENorm». Относительная величина определялась методом $\Delta\Delta C_t$ [16]. Каждые 15 мкл ПЦР-смеси для анализа содержали 10 нг геномной ДНК, 0.2 mM dNTP's, по 500 нМ прямого и обратного праймеров для референсных генов или гена-мишени, 2 mM MgCl₂, ПЦР-буфер, 0.05 u/μl HS Taq ДНК-полимеразы с ингибирующими активностью фермента антителами (Евроген, Россия). В качестве красителя использовали EvaGreen (Invitrogen, США). Амплификация каждой из проб осуществлялась в двух повторностях. Первичные данные RT-qPCR получали

с использованием программного обеспечения Bio-Rad CFX Manager ver 3.1.

Количественная RT-PCR амплификация проводилась с использованием термоциклера Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, USA) в соответствии с инструкциями производителя по следующей программе: 95 °C 3 мин, и 40 циклов при 95 °C 10 сек., 58 °C 30 сек. и 72 °C 30 сек. (чтение оптического сигнала FAM для красителя EvaGreen). Для оценки специфичности ПЦР-продукты подвергались плавлению в диапазоне температур 65–95 °C, инкремент – 0,5 °C. Прямой и обратный праймеры для каждого локуса были разработаны с использованием референтных последовательностей ДНК NCBI GenBank [17].

Статистический анализ проводился с использованием пакетов среды R. Наличие значительной разницы между средними показателями копийности исследуемых генов в экспериментальных условиях оценивали с помощью одностороннего теста ANOVA. Для расчета попарных сравнений между группами применяли парный Т-тест с корректировкой р-значения методом Бенджамини-Хохберга.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В опыте была определена копийность генов-компонентов сигнальных каскадов, вовлеченных в репарацию ДНК, регуляцию клеточного цикла и апоптоза: *AKT1*, *ATM*, *BIRP1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDKN1B*, *CCND1*, *RBBP8*, *RAD50*, *TP53*, *XRCC4*, *BAX*, *CASP7*, *CASP8*, *CASP9*, *C-FLIP*, *MDM2*, *BCL2*.

При сравнении относительной копийности в генетических локусах культуры клеток немелкоклеточного рака легкого H1299 обнаружено статически достоверное изменение относительной копийности генов *CASP3* и *RBBP8*.

Снижение копийности гена *CASP3* (рис. 1) после воздействия высокой дозы ионизирующего излуче-

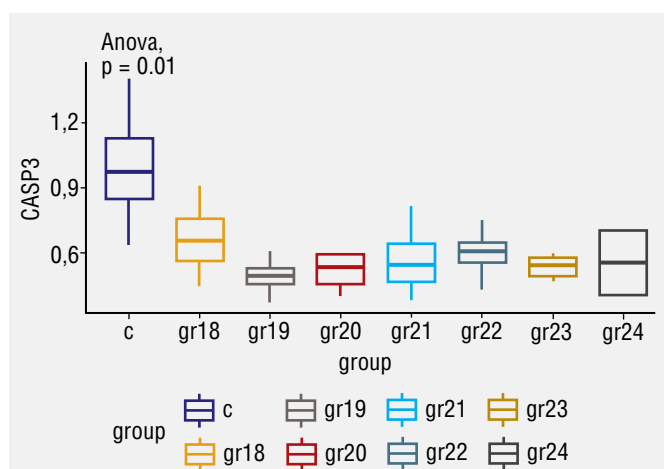


Рисунок 1. Изменение относительной копийности гена *CASP3*

Figure 1. Change in the relative copy number of the *CASP3* gene

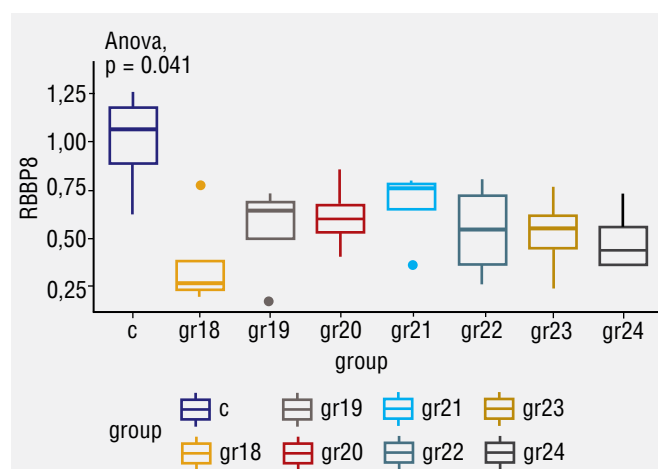


Рисунок 2. Изменение относительной копийности гена *RBBP8*

Figure 2. Change in the relative copy number of the *RBBP8* gene

ния может свидетельствовать о снижении потенциала каспаза-опосредованной репопуляции опухоли и повышает радиочувствительность опухоли, что согласуется с данными литературы [15].

CtIP/RBBP8 в настоящее время более известен своей ролью в репарации двухцепочечного разрыва ДНК и стабильности генома. *CtIP* является взаимодействующим партнером белкового комплекса датчика повреждения ДНК *Mre11/Rad50/Nbs1 (MRN)*, который распознает двухцепочечные разрывы ДНК. *CtIP* участвует в этих путях, поддерживающих начальные этапы обработки ДНК, а также в рекрутировании дополнительных белков репарации ДНК. Снижение копияности гена *RBBP8* после воздействия высокой дозы ионизирующего излучения (рис. 2) может свидетельствовать о снижении потенциала репарации ДНК, что доказывает высокую эффективность подобного воздействия.

ВЫВОДЫ

Высокие дозы ионизирующего излучения приводят к губительному воздействию на опухолевые клетки и позволяют преодолеть один из механизмов радиорезистентности – репопуляцию опухолевых клеток.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008;58(2):71–96. PMID: 18287387. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-14-14-ed>
2. Cancer fact sheet. *World Health Organization.* 2010. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
3. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадвой Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020; 252 с.
4. Kaprina AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, ed. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). *National Medical Research Center of Radiology of the Russian Ministry of Health.* 2020; 252 p.
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2014. *National Cancer Institute.* 2017. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx030>
6. Donington J, Ferguson M, Mazzone P, et al. American college of chest physicians and society of thoracic surgeons consensus statement for evaluation and management for high-risk patients with stage I non-small cell lung cancer. *Chest.* 2012;142:1620–1635. PMID: 23208335. <https://doi.org/10.1378/chest.12-0790>
7. Hoyer M., Roed H., Hansen A.T., et al. Prospective study on stereotactic radiotherapy of limited-stage non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(4):S128–S135. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.01.012>
8. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:677–682. PMID: 19251380. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.11.042>
9. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27(20):3290–3296. [https://doi.org/10.1016/s8756-3452\(09\)79376-4](https://doi.org/10.1016/s8756-3452(09)79376-4)
10. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA.* 2010;303(11):1070–1076. PMID: 20233825. PMID: PMC2907644. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.261>
11. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, et al. Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial. *Lung Cancer.* 2010;68:72–77. PMID: 19556022. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2009.05.007>
12. Bral S, Gevaert T, Linthout N, et al. Prospective, risk-adapted strategy of stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: results of a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(5):1343–1349. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.056>
13. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, et al. Prospective trial of stereotactic body radiation therapy for both operable and inoperable T1N0M0 non-small cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group study JCOG0403. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93(5):989–996. PMID: 26581137. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.07.2278>
14. Sun B, Brooks ED, Komaki RU, et al. 7-year follow-up after stereotactic ablative radiotherapy for patients with stage I non-small cell lung cancer: results of a phase 2 clinical trial. *Cancer.* 2017;123(16):3031–3039. PMID: 28346656. PMID: PMC5544582. <https://doi.org/10.1002/cncr.30693>
15. Кит О.И., Водолажский Д.И., Кутилин Д.С., Гудуева Е.Н. Изменение копияности генетических локусов при раке желудка. *Молекулярная биология.* 2015;49(4):658–666.
16. Kit OI, Vodolazhsky DI, Kutulin DS, Gudueva EN. Change in copy number of genetic loci in stomach cancer. *Molecular Biology.* 2015;49(4):658–666.
17. Huang Q, Li F, Liu X, et al. Caspase 3-mediated stimulation of tumor cell repopulation during cancer radiotherapy. *Nat Med.* 2011;17(7):860–866. PMID: 21725296. PMID: PMC3132290. <https://doi.org/10.1038/nm.2385>
18. Кит О.И., Пушкин А.А., Росторгуев Э.Е., Тимошкина Н.Н., Кузнецова Н.С., Кавицкий С.Э., Нальгиев А.М. (2019). Дифференциальная экспрессия 15-ти генов в глиальных опухолях различной степени злокачественности. *Современные проблемы науки и образования.* 2019;5:66–66.
19. Kit OI, Pushkin AA, Rostorguev EE, Timoshkina NN, Kuznetsova NS, Kavitsky SE, Nalgiev AM. Differential expression of 15 genes in glial tumors of various degrees of malignancy. *Modern problems of science and education.* 2019;5:66–66. (In Russ.)
20. Кит О.И., Водолажский Д.И., и др. CNV генов в качестве биомаркера и терапевтической мишени при раке желудка. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки.* 2017;4(2):196–2.
21. Кит О.И., Водолажский Д.И., Татимов М.З., et al. CNV genes as a biomarker and therapeutic target in gastric cancer. Proceedings of higher educational institutions. North Caucasian region. *Natural Sciences.* 2017;4(2):196–2. (In Russ.)
22. Кит О.И., Вошедский В.И., Сакун П.Г., и др. Опыт применения радиохирургического комплекса Novalis Tx в практике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. *Южно-российский онкологический журнал.* 2020; 1(4):32–37. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-4>
23. Kit OI, Voshedskii VI, Sakun PG, et al. Novalis Tx radiosurgical platform experience in National Medical Research Centre for Oncology of the Russian Ministry of Health. *South Russian Journal of Cancer.* 2020;1(4):32–37. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-4>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вошедский Виталий Игоревич, врач-радиотерапевт, НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-1405-8329>

Сакун Павел Георгиевич, к. м. н., врач-радиотерапевт, НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8061-6259>

Дженкова Елена Алексеевна, д. б. н., доцент, Ученый секретарь, НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>

Пушкин Антон Андреевич, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2385-6285>

Ситковская Анастасия Олеговна, Вр.и.о. заведующей лабораторией клеточных технологий, НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6035-1756>

Межевова Ирина Валентиновна, младший научный сотрудник Лаборатории клеточных технологий, НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-7902-7278>

Власов Станислав Григорьевич, аспирант, НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия) <https://orcid.org/0000-0002-4680-8991>

Рогова Татьяна Сергеевна, клинический ординатор, НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0074-0044>

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHOR CREDENTIALS

Vitaly I. Voshedskiy, Radiotherapist, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1405-8329>

Pavel G. Sakun, Cand. of Sci. (Med.), Radiotherapist, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8061-6259>

Elena A. Genkova, Dr. of Sci. (Biol.), Associate Professor, Scientific Secretary, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>

Anton A. Pushkin, Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, National Medical Research Centre of Oncology of the Ministry (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2385-6285>

Anastasia O. Sitkovskaya, Head of the Laboratory of Cell Technologies, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6035-1756>

Irina V. Mezhevova, Researcher, Laboratory of Cell Technologies, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-7902-7278>

Stanislav G. Vlasov, Postgraduate Student, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4680-8991>

Tatyana S. Rogova, Resident Medical Practitioner, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0074-0044>

Funding: *the study was not sponsored.*

Conflict of interest: *none declared.*

<https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-24-30>

© **А.В. Спиридонов**^{1,2}, **Ю.Я. Пестряков**^{1,2},
А.А. Калинин^{2,3}, **В.А. Бывальцев**^{2,3*}



АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПАРАМЕТРОВ ПОЗВОНОЧНО-ТАЗОВОГО БАЛАНСА НА РИСК РАЗВИТИЯ ДЕГЕНЕРАЦИИ И ДЕГЕНЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ СМЕЖНЫХ СЕГМЕНТОВ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПОЯСНИЧНОЙ РИГИДНОЙ ФИКСАЦИИ

¹ Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия

² Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

³ Клиническая больница «РЖД-Медицина», Иркутск, Россия

✉ *В.А. Бывальцев, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, byval75vadim@yandex.ru

Поступила в редакцию 16 января 2021 г. Исправлена 19 июля 2021 г. Принята к печати 19 августа 2021 г.

Актуальность	Повышение нагрузки на смежные сегменты выступает причиной изменения параметров позвоночно-тазового баланса и, как следствие, ведет к развитию, так называемого, биомеханического «стресса». Такие нагрузки представляют собой ключевое звено патогенеза дегенерации смежных сегментов (ДСС), а при наличии клинической симптоматики – дегенеративного заболевания смежных сегментов (ДЗСС).
Цель исследования	Оценка влияния параметров позвоночно-тазового баланса на риск развития ДСС и ДЗСС после проведения дорсальных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств (ДДСВ).
Материал и методы	Изучены медицинские карты респондентов, которым проведены ДДСВ по поводу дегенеративной болезни поясничного отдела позвоночника. Оценивались клинические и инструментальные параметры.
Результаты	Исходя из критериев включения, в исследование вошло 98 пациентов (48 с признаками ДСС и ДЗСС и 50 пациентов без таковых). Средний период послеоперационного наблюдения составил $46,6 \pm 9,8$ месяцев. При значении параметра PI/LL < 10 и отношении сегментарного и глобального поясничных лордозов (LIV-SI/LI-SI) равном 50% и более, частота встречаемости ДСС и ДЗСС у пациентов, перенесших операцию ригидной поясничной стабилизации, была достоверно меньше.
Заключение	Значения параметров PI/LL и отношение сегментарного и глобального поясничных лордозов являются очевидными факторами риска развития ДЗСС после проведения ригидных ДДСВ на поясничном отделе позвоночника.
Ключевые слова:	смежный позвоночно-двигательный сегмент, дегенерация, дегенеративное заболевание, позвоночно-тазовый баланс, поясничный отдел позвоночника, ригидная поясничная стабилизация
Цитировать:	Спиридонов А.В., Пестряков Ю.Я., Калинин А.А., Бывальцев В.А. Анализ влияния параметров позвоночно-тазового баланса на риск развития дегенерации и дегенеративного заболевания смежных сегментов после проведения поясничной ригидной фиксации. <i>Инновационная медицина Кубани</i> . 2021;(3):24–30. https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-24-30

© **Alexei V. Spiridonov**^{1,2}, **Yuriy Ya. Pestryakov**^{1,2},
Andrey A. Kalinin^{2,3}, **Vadim A. Byvaltsev**^{2,3*}

ANALYSIS OF THE INFLUENCE PARAMETERS SPINE-PELVIC BALANCE ON THE RISK OF DEVELOPMENT DEGENERATION AND DEGENERATIVE DISEASE OF ADJACENT SEGMENTS AFTER LUMBAR SPINE RIGID FIXATION

¹ Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

² Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

³ Railway Clinical Hospital, Irkutsk, Russian Federation

✉ *V.A. Byvaltsev, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, 1, Krasnogo Vosstaniya str., Russia, 664003, byval75vadim@yandex.ru

Received: January 16, 2021. Received in revised form: July 19, 2021. Accepted: August 19, 2021.

Introduction An increase in the load on adjacent segments causes changes in the parameters of the spinal-pelvic balance and, as a consequence, the development of the so-called biomechanical «stress». Such pressures are a key link in the pathogenesis of degeneration, and in the presence of clinical and neurological manifestations of the latter and adjacent segment degenerative disease (ASD/ASDd).



Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License.

Objective	of this study was to assess the effect of the parameters of the spinal pelvic balance on the risk of developing ASD/ASDd after dorsal decompression-stabilizing interventions (DDSI).
Material and Methods	The study included medical records of patients who underwent DDSI for lumbar spine degenerative diseases. Clinical and instrumental parameters were assessed.
Results	Based on the inclusion criteria, 98 patients (48 with signs of ASD/ASDd and 50 without) were included in the study. The average postoperative follow-up period for the respondents was 46.6 ± 9.8 months. If PI/LL parameters were <10 and the ratio of segmental and global lumbar lordosis (LIV-SI/LI-SI) was 50% or more, the incidence of ASD/ASDd was significantly lower in patients who underwent rigid lumbar stabilization surgery.
Conclusion	The values of PI/LL parameters and the ratio of segmental and global lumbar lordosis are obvious risk factors for the development of ASD/ASDd after rigid lumbar spine DDSI.
Keywords:	adjacent vertebral-motor segment, degeneration, degenerative disease, spino-pelvic balance, lumbar spine, rigid lumbar stabilization
Cite this article as:	Spiridonov A.V., Pestryakov Yu.Ya., Kalinin A.A., Byvaltsev V.A. Analysis of the influence parameters spine-pelvic balance on the risk of development degeneration and degenerative disease of adjacent segments after lumbar spine rigid fixation. <i>Innovative Medicine of Kuban</i> . 2021;(3):24–30. https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-24-30

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время дорсальные декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства (ДДСВ) представляют собой наиболее распространенный способ хирургического лечения целого ряда патологических состояний поясничного отдела позвоночного столба [1]. Известно, что выполнение операции ригидной поясничной фиксации приводит к «выключению» подвижности оперированного позвоночно-двигательного сегмента и увеличению биомеханической нагрузки на смежные сегменты [2]. Вышеперечисленное является причиной изменения параметров позвоночно-тазового баланса и, как следствие, ведет к развитию, так называемого, биомеханического «стресса». Такие нагрузки представляют собой ключевое звено патогенеза дегенерации смежных сегментов (ДСС), а при наличии клинической симптоматики – дегенеративного заболевания смежных сегментов (ДЗСС) [3].

Важность сохранения физиологических параметров позвоночно-тазового баланса и их влияние на клинико-рентгенологических исходы у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на поясничном отделе позвоночного столба, наглядно продемонстрированы в ряде клинических серий [3, 4]. При этом поиск информации в отечественной и зарубежной литературе показал наличие небольшого количества исследований, посвященных изучению влияния параметров позвоночно-тазового баланса на частоту развития ДСС и ДЗСС после выполнения ДДСВ [5–7]. Стоит отметить, что результаты данных сообщений во многом неоднозначны и противоречивы, что побудило авторов к проведению настоящего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние параметров позвоночно-тазового баланса на риск развития дегенерации и дегенеративного заболевания смежных сегментов после выполнения ДДСВ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное наблюдательное когортное исследование, в котором изучены медицинские карты пациентов, которым проведены ригидные ДДСВ по поводу дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночного столба (стеноз позвоночного канала с/без признаков нестабильности позвоночно-двигательных сегментов). Все больные были прооперированы на ниже-поясничном отделе позвоночника (LIII-SI), а патология смежного сегмента отмечалась только на вышележащем уровне. Из исследования исключены пациенты со следующими параметрами: (1) наличие оперативных вмешательств на позвоночном столбе в анамнезе, (2) остеопения/остеопороз, (3) перенесенные травмы позвоночника, (4) деформации позвоночного столба, (5) индекс массы тела более 30 кг/м^2 (5) наличие очагов хронической инфекции и (6) аллергическая реакция на металл.

Исследование проведено на базах нейрохирургического отделения Краевой клинической больницы г. Красноярск и центра Нейрохирургии «Клиническая больница «РЖД-Медицина»» г. Иркутск в период с 2017 по 2020 г.

Описание хирургического вмешательства

ДДСВ проводились с использованием традиционной хирургической техники, применялся как открытый срединный, так и минимально-инвазивный доступ с декомпрессией невралных структур, с выполнением межтелового спондилодеза и транспедикулярной фиксации (Minimally Invasive/Open Transforaminal Lumbar Interbody Fusion, MI/O-TLIF) на уровнях позвоночно-двигательных сегментов LIII-LIV, LIV-LV, LV-SI.

Исходы исследования

Медицинские карты пациентов, включенных в исследование, разделены на две группы: больные с признаками ДСС/ДЗСС и без признаков.

Оценивались следующие клинико-рентгенологические параметры: пол, возраст респондентов, наличие признаков ДСС/ДЗСС (стеноз позвоночного канала, грыжа межпозвонкового диска (МПД) на уровне смежных сегментов по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) с или без клинических проявлений), глобальный поясничный лордоз (LL на уровнях LIV-SI), сегментарный поясничный лордоз (SLL на уровнях LIV-SI), отношение сегментарного и глобального поясничных лордозов (LIV-SI/LI-SI), наклон таза (PI), а также отклонение таза от вертикальной оси (PT) и наклон верхней поверхности крестца к горизонтали (SS) (рис. 1). Измерение параметров позвоночно-тазовых отношений проводилось с использованием традиционных методов (рис. 1а, б). Параметры цифровых рентгеновских снимков изучены при помощи программы архивации и передачи изображений PACS (Picture Archiving and Communication System), используемой в клинике. Для изучения аналоговых снимков использовалось программное обеспечение системы IOS «Sagittal Meter Lite» pro version. Измерения проводились двумя специалистами, которые не были осведомлены о характере проводимого исследования.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локально-этическим комитетом Иркутского государственного медицинского университета № 3 от 15.11.2019 г.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проведена с помощью программных обеспечений Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., Redmond, Вашингтон, США) и SPSS 18.0 (SPSS Inc., Чикаго, США). С целью изучения статистических различий между параметрами изучаемых групп респондентов использованы U-тест Манна-Уитни и тест Колмогорова-Смирнова. Факторы риска развития ДСС и ДЗСС изучены с помощью модели логистической регрессии. Степень надежности между экспертами, изучающими клинико-инструментальные параметры, оценивалась с помощью коэффициента к Коэна. Значимость p выбрана равной 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходя из критериев включения, в исследование вошло 98 пациентов (48 респондентов с признаками ДСС/ДЗСС и 50 пациентов без таковых). Средний период послеоперационного наблюдения составил $46,6 \pm 9,8$ месяцев. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Статистически значимых различий между изучаемыми группами в отношении пола, возраста, значений индекса массы тела, числа вовлеченных в стабилизацию позвоночно-двигательных сегментов и периода послеоперационного наблюдения не выявлено. Сравнение предоперационных значений степени дегенерации поясничных

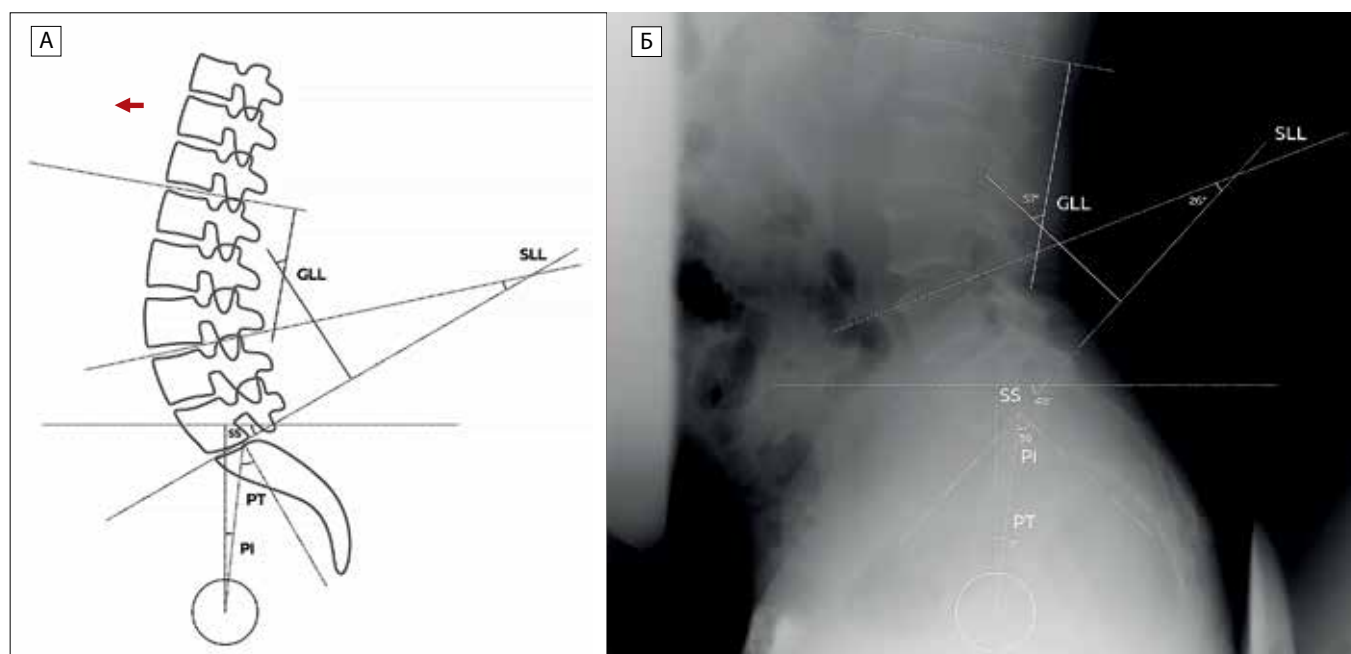


Рисунок 1. Анализируемые параметры позвоночно-тазового баланса: (а) схема выполнения расчетов; (б) боковая рентгенограмма пациента

Прим.: GLL – общий поясничный лордоз, SLL – сегментарный поясничный лордоз, PI – наклон таза, PT – отклонение таза от вертикальной оси, SS – наклон верхней поверхности крестца к горизонтали

Figure 1. Analyzed parameters of the spinal pelvic balance: (a) calculation flow chart; (b) lateral radiograph of the patient

Note: GLL – general lumbar lordosis, SLL – segmental lumbar lordosis, PI – pelvic tilt, PT – pelvic deviation from the vertical axis, SS – tilt of the upper surface of the sacrum to the horizontal

межпозвоночных дисков по классификации Pfirrmann и соавт. [8] пациентов, включенных в исследование, также продемонстрировало отсутствие достоверных различий.

Исходы исследования

Установлено, что качество межэкспертного согласования при анализе позвоночно-тазовых взаимоотношений по всем параметрам на основании каппа статистики было отличным – $0,904 \pm 0,084$ (0,808–1,000, 95% ДИ).

Корреляционный анализ зависимости значений отношения сегментарного и глобального поясничных лордозов (LIV-SI/LI-SI) и послеоперационных параметров позвоночно-тазового баланса показал результаты: прямая достоверная корреляционная зависимость между изучаемыми рентгенологическими параметрами отмечена при значениях отношения сегментарного и глобального поясничных лордозов (LIV-SI/LI-SI) равная 50% ($p = 0,047$), 60% ($p = 0,033$) и 70% ($p = 0,041$) соответственно (табл. 2).

Анализ пред- и послеоперационных значений сегментарного и глобального поясничных лордозов в изучаемых группах пациентов не показал достоверных статистических различий. Аналогичные результаты получены при сравнении послеоперационных значений параметров позвоночно-тазового баланса. При этом сравнение послеоперационных параметров PI/LL у исследуемых групп респондентов наглядно продемонстрировало достоверно меньшие значения данного рентгенологического параметра в контрольной группе без признаков ДСС/ДЗСС ($p = 0,026$, $\kappa = 0,253$) (табл. 3).

Построение модели бинарной логистической регрессии позволило сделать следующий вывод. При значении параметра PI/LL < 10 и отношении сегментарного и глобального поясничных лордозов (LIV-SI/LI-SI) равных 50% и более, частота распространности ДСС и ДЗСС у пациентов после проведения ДДСВ достоверно ниже (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Впервые термины «ДСС» и «ДЗСС» в 2004 г. ввели в клиническую практику спинальных хирургов и ортопедов A.S. Hilibrand и M. Robbins [21]. Как уже отмечалось, ДСС представляет собой наличие только рентгенологических признаков дегенерации смежного с оперированным сегмента. В случае существования клинических проявлений дегенерации принято говорить о ДЗСС.

К настоящему времени в современной отечественной и зарубежной специализированной литературе имеется достаточное количество исследований, в которых изучены факторы риска ДСС и ДЗСС после проведения ДДСВ. Среди наиболее распространенных – пол, возраст пациентов, минеральная плотность

Таблица 1
Общая характеристика респондентов, включенных в исследование

Table 1

General characteristics of the respondents included in the study

Параметры	Группы респондентов	
	с признаками ДСС и ДЗСС, n = 48	без признаков ДСС и ДЗСС, n = 50
Период послеоперационного наблюдения, месяцы	44,5 ± 8,3	47,1 ± 7,9
Возраст, лет	57,6 ± 6,8	52,3 ± 10,2
Пол (мужчины: женщины)	18:30	24:26
Индекс массы тела, кг/м ²	27,3 ± 3,4	26,6 ± 5,0
Количество оперированных сегментов		
1	32	31
2	12	17
3	4	2
Период выполнения ревизионного хирургического вмешательства по поводу ДСС и ДЗСС, месяцы	39,5 ± 7,5	–

Прим.: данные представлены в виде средних значений и их стандартных отклонений (M ± SD)

Notes: results are presented as mean and standard deviation (M ± SD)

Таблица 2

Показатели корреляционного анализа зависимости значений отношения сегментарного и глобального поясничных лордозов (LIV-SI/LI-SI) и послеоперационных параметров позвоночно-тазового баланса

Table 2

Indicators of correlation analysis of the relationship between the values of the ratio of segmental and global lumbar lordosis (LIV-SI / LI-SI) and postoperative parameters of the spinal pelvic balance

LIV-SI/ LI-SI	Группы респондентов			
	с признаками ДСС и ДЗСС, n = 48		без признаков ДСС и ДЗСС, n = 50	
	PI/LL < 10, n = 15	PI/LL > 10, n = 33	PI/LL < 10, n = 29	PI/LL > 10, n = 21
< 20	1	2	1	1
20–30	3	4	1	1
30–40	4	10	2	2
40–50	5	12	6	4
50–60	1	2	14	8
60–70	1	3	3	3
70–80	0	0	1	1
> 80	0	0	1	1

Прим.: PI – наклон таза, LL – поясничный лордоз

Notes: PI – pelvic incidence, LL – lumbar lordosis

Таблица 3
Рентгенологические параметры изучаемых групп респондентов
Table 3
Radiological parameters of the studied groups of respondents

Параметры	Группы респондентов			
	с признаками ДСС и ДЗСС, n = 48		без признаков ДСС и ДЗСС, n = 50	
	До хирургического вмешательства	После хирургического вмешательства	До хирургического вмешательства	После хирургического вмешательства
Глобальный поясничный лордоз (LIV-SI), °	40,4 ± 9,7	40,8 ± 11,5	41,5 ± 10,3	44,9 ± 11,1
Сегментарный поясничный лордоз (LI-SI), °	22,1 ± 8,9	20,2 ± 9,5	22,3 ± 8,6	24,9 ± 6,9
Отношение лордозов (LIV-SI/LI-SI), %	49,9 ± 1,6	48,3 ± 1,8	52,7 ± 1,5	54,8 ± 1,9
PI/LL, °	15,3 ± 11,9	13,4 ± 13,7*	12,2 ± 9,1	7,7 ± 9,8*
Отклонение таза от вертикальной оси (PT), °	23,8 ± 9,5	22,1 ± 8,3	21,4 ± 8,8	22,2 ± 7,2
Наклон верхней поверхности крестца к горизонтали (SS), °	31,5 ± 6,9	31,9 ± 8,8	30,7 ± 7,5	33,5 ± 8,1
Наклон таза (PI), °	55,1 ± 9,2	–	53,2 ± 11,1	–

Прим.: данные представлены в виде средних значений и стандартных отклонений (M ± SD);

* p = 0,041

Notes: results are presented as mean and standard deviation (M ± SD);

* p = 0,041

костной ткани, наличие признаков нестабильности, а также нарушение параметров позвоночно-тазового баланса и число вовлеченных в стабилизацию сегментов позвоночника [9–11].

Так, в работах C.S. Lee и Y. Aota и соавт. [11, 12] показано, что возраст > 55 лет выступает очевидным фактором риска ДСС и ДЗСС. Тип и способ выполненного ДДСВ также влияет на частоту встречаемости ДСС и ДЗСС. В клиническом наблюдении M.D. Rahm [13] показал, что распространенность ДСС и ДЗСС была ниже у пациентов, кому проведено ДДСВ с использованием межтеловых кейджей и транспедикулярной системы, в отличие от группы больных, которым выполнялась только ламинэктомия и винтовая фиксация без применения межтеловых имплантатов. Исследователи сообщили, что выполнение межтеловой и винтовой фиксации позволяет восстанавливать физиологическую высоту межтелового пространства на уровне оперированного сегмента и таким образом сохранять параметры позвоночно-тазовых взаимоотношений. Тем не менее, T. Kaito и соавт. в проспективном клиническом наблюдении показали, что чрезмерная дистракция на уровне оперируемого сегмента выступает главным фактором риска ДСС и ДЗСС у пациентов после проведения ДДСВ [14]. J.C. Lee и соавт. в своем наблюдении продемонстрировали, что выполнение заднебоковой поясничной ригидной стабилизации ассоциировано с достоверно большим

процентом развития ДСС/ДЗСС, в сравнении с задней методикой поясничной ригидной стабилизации [15].

Доказано, что избыточная масса тела является очевидным фактором риска развития хирургических осложнений, в том числе и изменений параметров сагиттального баланса с развитием ДСС и ДЗСС у пациентов в раннем и отдаленном периодах после операции. D.P. Symmons и соавт. сообщают, что наличие ожирения у женщин в возрасте от 44 до 65 лет выступает очевидным фактором развития ДСС и ДЗСС [16]. M. Liuke и T. Wang и соавт. в своих исследованиях получили аналогичные результаты [17, 18].

Поиск информации в базах данных отечественных и зарубежных доступных систем поиска литературы показал наличие небольшого числа работ, изучающих влияние параметров позвоночно-тазового баланса на риск появления ДСС и ДЗСС после проведения операции ригидной поясничной стабилизации. Наиболее близкими по дизайну исследования с настоящим являются труды D.A. Rothenfluh и W.J. Kim и соавт. [5, 7]. Но при этом указанные разработки включают в себя незначительное количество респондентов и оценивают изменение параметров биомеханики позвоночного столба в короткий период послеоперационного наблюдения. Результаты данных анализов во многом согласуются друг с другом и сходны в выводах, что при значении отноше-

ния параметров PI/LL < 10 частота появления ДСС и ДЗСС у лиц, перенесших ДДСВ, достоверно увеличивается в 10 раз. Кроме того, авторами наглядно продемонстрировано, что при отношении сегментарного и глобального поясничных лордозов (LIV-SI/LI-SI) равном 50% и более, частота встречаемости ДСС и ДЗСС у пациентов, которым проведено ДДСВ, достоверно меньше. Тем не менее в работе Т. Matsumoto и соавт. показано, что лишь изменение значения вертикальной сагиттальной оси (SVA > 50 мм) позвоночника выступает очевидным фактором риска развития ДСС и ДЗСС у пациентов, которым было проведено ДДСВ [19]. В клинической серии С. Barrey и соавт. не обнаружено достоверного влияния изменений параметров позвоночно-тазового баланса на развитие ДСС/ДЗСС [20]. В свою очередь, проведенное нами исследование полностью подтвердило и дополнило результаты наблюдений D.A. Rothenfluh и W.J. Kim и соавт. [5, 7].

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Следует отметить, что описанное нами исследование имеет определенные ограничения. Во-первых, проведено ретроспективное наблюдение, изучено небольшое число пациентов, что может исказить результат статистической обработки данных. Во-вторых, не анализировалось влияние положения вертикальной сагиттальной оси на развитие ДСС и ДЗСС. В-третьих, в исследование включено малое количество респондентов, перенесших многоуровневые ригидные ДДСВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При значении параметра PI/LL < 10 и отношении сегментарного и глобального поясничных лордозов (LIV-SI/LI-SI) равном 50% и более, частота развития ДСС и ДЗСС у пациентов, которым было проведено ДДСВ, статистически значимо меньше.

Для более качественной оценки влияния параметров позвоночно-тазового баланса на риск развития ДСС и ДЗСС после выполнения одно-, двух- и многоуровневых ригидных декомпрессивно-стабилизирующих оперативных вмешательств, необходимо проведение крупных многоцентровых исследований с включением большего количества пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Пестряков Ю.Я., Спиридонов А.В. Дегенерация и дегенеративное заболевание смежного сегмента после дорсальных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств на поясничном отделе позвоночника: обзор литературы. *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова*. 2020;12(3):37–46.
- Byvaltsev V.A., Kalinin A.A., Pestryakov Y.Y., Spiridonov A.V. Adjacent segment degeneration and disease after dorsal decompression-stabilizing interventions at the lumbar spine: a review of the literature. *Rossiiskii neurohirurgicheskii journal*

imeni professora Polenova=Polenov Russian neurosurgical journal. 2020;12(3):37–46. (In Russ.)

2. Афаунов А.А., Басанкин И.В., Кузьменко А.В., и др. Предоперационное планирование при хирургическом лечении больных с поясничным спинальным стенозом дегенеративной этиологии. *Инновационная медицина Кубани*. 2020;17(1):6–15. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-17-1-6-15>

Afaunov A.A., Basankin I.V., Kuzmenko A.V., et al. Pre-operative planning in surgical treatment patient lumbar with lumbar spinal stenosis of degenerative etiology. *Innovacionaa medicina Kubani = Innovative Medicine of Kuban*. 2020;17(1):6–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-17-1-6-15>

3. Масевнин С.В., Пташников Д.А., Волков И.В., Коновалов Н.А. Влияние позвоночно-тазовых параметров на частоту развития нестабильности смежного сегмента при моносегментарной фиксации в поясничном отделе. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2019;83(2):80–84. <https://doi.org/10.17116/neiro20198302180>

Masevnin S.V., Ptashnikov D.A., Volkov I.V., Kononov N.A. The impact of spinopelvic parameters on the rate of adjacent segment instability after short – segment spinal fusion. *Journal neurohirurgii Burdenko = Burdenko's journal of neurosurgery*. 2019;83(2):80–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/neiro20198302180>

4. Labelle H, Mac-Thiong JM, Roussouly P. Spino-pelvic sagittal balance of spondylolisthesis: a review and classification. *Eur Spine J*. 2011;20(5):641–646. PMID: 21809015. PMCID: PMC3175928. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2004.07.007>

5. Kim WJ, Ma CH, Kim SH, et al. Prevention of Adjacent Segmental Disease after Fusion in Degenerative Spinal Disorder: Correlation between Segmental Lumbar Lordosis Ratio and Pelvic Incidence-Lumbar Lordosis Mismatch for a Minimum 5-Year Follow-up. *Asian Spine J*. 2019;13(4):654–662. PMID: 30962413. PMCID: PMC6680035. <https://doi.org/10.31616/asj.2018.0279>

6. Tsuang FY, Tsai JC, Lai DM. Effect of lordosis on adjacent levels after lumbar interbody fusion, before and after removal of the spinal fixator: a finite element analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):470. PMID: 31651312. PMCID: PMC6814138. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2886-4>

7. Rothenfluh DA, Mueller DA, Rothenfluh E, Min K. Pelvic incidence-lumbar lordosis mismatch predisposes to adjacent segment disease after lumbar spinal fusion. *Eur Spine J*. 2015;24(6):1251–1258. PMID: 25018033. <https://doi.org/10.1007/s00586-014-3454-0>

8. Pfirrmann CW, Metzdorf A, Zanetti M, et al. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(17):1873–1878. PMID: 11568697. <https://doi.org/10.1097/00007632-200109010-00011>

9. Ma Z, Huang S, Sun J, et al. Risk factors for upper adjacent segment degeneration after multi-level posterior lumbar spinal fusion surgery. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):89. PMID: 30922408. PMCID: PMC6437868. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1126-9>

10. Ramirez-Villaescusa J, López-Torres Hidalgo J, Martin-Benlloch A, et al. Risk factors related to adjacent segment degeneration: retrospective observational cohort study and survivorship analysis of adjacent unfused segments. *Br J Neurosurg*. 2019;33(1):17–24. PMID: 30317889. <https://doi.org/10.1080/02688697.2018.1523365>

11. Lee CS, Hwang CJ, Lee SW, et al. Risk factors for adjacent segment disease after lumbar fusion. *Eur Spine J*. 2009;18(11):1637–1643. PMID: 19533182. PMCID: PMC2899393. <https://doi.org/10.1007/s00586-009-1060-3>

12. Aota Y, Kumano K, Hirabayashi S. Postfusion instability at the adjacent segments after rigid pedicle screw fixation for degenerative lumbar spinal disorders. *J Spinal Disord.* 1995;8(6):464–473. PMID: 8605420. <https://doi.org/10.1097/00024720-199512000-00006>

13. Rahm MD, Hall BB. Adjacent-segment degeneration after lumbar fusion with instrumentation: a retrospective study. *J Spinal Disord.* 1996;9(5):392–400. PMID: 8938607. <https://doi.org/10.1097/00002517-199610000-00005>

14. Kaito T, Hosono N, Mukai Y, et al. Induction of early degeneration of the adjacent segment after posterior lumbar interbody fusion by excessive distraction of lumbar disc space. *J Neurosurg Spine.* 2010;12(6):671–679. PMID: 20515354. <https://doi.org/10.3171/2009.12.SPINE08823>

15. Lee JC, Kim Y, Soh JW, et al. Risk factors of adjacent segment disease requiring surgery after lumbar spinal fusion: comparison of posterior lumbar interbody fusion and posterolateral fusion. *Spine (Phila Pa 1976).* 2014;39(5):339–345. PMID: 24365899. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000000164>

16. Symmons DP, van Hemert AM, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA. A longitudinal study of back pain and radiological changes in the lumbar spines of middle aged women. II. Clinical findings. *Maturitas.* 1991;13(4):342–343. PMID: 1826597. PMCID: PMC1004365. [https://doi.org/10.1016/0378-5122\(91\)90256-p](https://doi.org/10.1016/0378-5122(91)90256-p)

17. Liuke M, Solovieva S, Lamminen A, Luoma K, et al. Disc degeneration of the lumbar spine in relation to overweight. *Int J Obes (Lond).* 2005;29(8):903–908. PMID: 15917859. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802974>

18. Wang T, Han C, Jiang H, Tian P. The Effect of Obesity on Clinical Outcomes After Minimally Invasive Surgery of the Spine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2018;110:438–449. PMID: 29138076. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.11.010>

19. Matsumoto T, Okuda S, Maeno T, et al. Spinopelvic sagittal imbalance as a risk factor for adjacent-segment disease after single-segment posterior lumbar interbody fusion. *J Neurosurg Spine.* 2017;26(4):435–440. PMID: 28059683. <https://doi.org/10.3171/2016.9.SPINE16232>

20. Barrey C, Jund J, Nosedo O, Roussouly P. Sagittal balance of the pelvis-spine complex and lumbar degenerative diseases. A comparative study about 85 cases. *Eur Spine J.* 2007;16(9):1459–1467. PMID: 17211522. PMCID: PMC2200735. <https://doi.org/10.1007/s00586-006-0294-6>

21. Hilibrand AS, Robbins M. Adjacent segment degeneration and adjacent segment disease: the consequences of spinal fusion? *Spine J.* 2004;4(6):190S–194S. PMID: 15541666. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2004.07.007>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Спиридонов Алексей Викторович, аспирант кафедры нейрохирургии и инновационной медицины, Иркутский го-

сударственный медицинский университет; врач-нейрохирург отделения нейрохирургии, Краевая клиническая больница (Красноярск, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3244-4688>

Пестряков Юрий Яковлевич, к. м. н., докторант кафедры нейрохирургии и инновационной медицины, Иркутский государственный медицинский университет; заведующий нейрохирургическим отделением, Краевая клиническая больница (Красноярск, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7076-571X>

Калинин Андрей Андреевич, к. м. н., доцент кафедры нейрохирургии и инновационной медицины, Иркутский государственный медицинский университет; врач-нейрохирург центра нейрохирургии, Клиническая больница «РЖД-Медицина» (Иркутск, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6059-4344>

Бывальцев Вадим Анатольевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой нейрохирургии и инновационной медицины, Иркутский государственный медицинский университет; главный нейрохирург, руководитель центра нейрохирургии, Клиническая больница «РЖД-Медицина» (Иркутск, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4349-7101>

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHOR CREDENTIALS

Alexei V. Spiridonov, Post-graduate student of the Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University; neurosurgeon of the Department of Neurosurgery, Regional Clinical Hospital (Krasnoyarsk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3244-4688>

Yuriy Ya. Pestryakov, Cand. of Sci. (Med.), Postdoctoral Student of the Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University; Head of the Neurosurgical Department, Regional Clinical Hospital (Krasnoyarsk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7076-571X>

Andrey A. Kalinin, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University; neurosurgeon of the Center for Neurosurgery, 'Clinical Hospital' Russian Railways-Medicine (Irkutsk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6059-4344>

Vadim A. Byvaltsev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University; Chief Neurosurgeon, Head of the Center for Neurosurgery, 'Clinical Hospital' Russian Railways-Medicine (Irkutsk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4349-7101>

Funding: the study was not sponsored.

Conflict of interest: none declared.

<https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-31-39>

© А.А. Афаунов^{1*}, И.В. Басанкин², К.К. Тахмазян²,
М.Л. Муханов¹, Н.С. Чайкин³



СТАБИЛИЗАЦИЯ ПОЗВОНОЧНИКА У БОЛЬНЫХ С ПЕРЕЛОМАМИ ГРУДНЫХ И ПОЯСНИЧНЫХ ПОЗВОНКОВ ПРИ ПОНИЖЕННОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

² Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

³ Ставропольская краевая клиническая больница, Ставрополь, Россия

✉ * А.А. Афаунов, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4, afaunovkr@mail.ru

Поступила в редакцию 12 апреля 2021 г. Исправлена 30 августа 2021 г. Принята к печати 6 сентября 2021 г.

Цель исследования Сравнительный анализ клинической эффективности различных технических и тактических вариантов хирургического лечения пациентов с повреждениями позвонков грудного и поясничного отделов позвоночника при сниженной минеральной плотности костной ткани.

Материал и методы 238 больных с переломами позвонков грудного и поясничного отделов на фоне сниженной минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Возраст пациентов – от 48 до 85 лет. Повреждения позвоночника типа A1.2, A1.3, B1.2, B2.3 по F. Magerl (1992). Т-критерий от –1.5 до –3.5. Всем больным выполнена бисегментарная транспедикулярная фиксация (ТПФ). В группу 1 вошли 68 человек, которым проводили ТПФ без цементного укрепления винтов. В группу 2 – 170 больных, которым осуществляли ТПФ винтами, укрепленными цементной мантией. Обе группы были разделены на 2 подгруппы. Подгруппы 1.1 и 2.1 включали пациентов, оперированных в два этапа. Первым этапом – ТПФ. Вторым этапом – передний корпородез. В подгруппы 1.2 и 2.2 вошли больные, которым выполнили только ТПФ. Изучены результаты и осложнения по клиническим и спондилометрическим критериям. Период наблюдения составлял не менее 2-х лет. На указанном клиническом материале проведен корреляционный анализ между техникой выполнения операций и хирургической тактикой в четырех выделенных подгруппах, с одной стороны, и результатами лечения – с другой.

Выводы При лечении больных с переломами в грудном или поясничном отделах позвоночника при сниженной МПКТ изолированная ТПФ с цементной имплантацией винтов по клинической эффективности равноценна двухэтапному хирургическому лечению – ТПФ с бесцементной или цементной имплантацией и переднему корпородезу травмированных ПДС. При бесцементной ТПФ у пациентов со сниженной МПКТ передний корпородез травмированных ПДС необходим, так как его невыполнение ведет к потере достигнутой на операции коррекции анатомических взаимоотношений, увеличению локального кифоза и функциональной дезадаптации больных.

Ключевые слова: позвоночник, травма, остеопороз, транспедикулярная фиксация

Цитировать: Афаунов А.А., Басанкин И.В., Тахмазян К.К., Муханов М.Л., Чайкин Н.С. Стабилизация позвоночника у больных с переломами грудных и поясничных позвонков при пониженной минеральной плотности костной ткани. *Инновационная медицина Кубани*. 2021;(3):31–39. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-31-39>

© Asker A. Afaunov^{1*}, Igor V. Basankin², Karapet K. Takhmazyan²,
Mikhail L. Mukhanov¹, Nikita S. Chaikin³

SPINE STABILIZATION IN PATIENTS WITH THE THORACIC AND LUMBAR VERTEBRAE FRACTURES IN REDUCED BONE MINERAL DENSITY

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1, Krasnodar, Russian Federation

³ Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

* Asker A. Afaunov, Kuban State Medical University, 4, M. Sedina str., Krasnodar, 350063, afaunovkr@mail.ru

Received: April 12, 2020. Received in revised form: August 30, 2020. Accepted: September 6, 2020.

Objective To compare the clinical effectiveness of various technical and tactical options for surgical treatment of patients with thoracic and lumbar vertebrae fractures with reduced bone mineral density.

Material and Methods The study included 238 patients with the thoracic and lumbar vertebrae fractures with reduced bone mineral density (BMD). The patients were aged between 48 and 85 with T-score –1.5 to –3.5. The study did not include the patients with recurrent or multiple vertebral fractures, with absence of the clear date



Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License.

and fact of fracture in the case history, with neurological complications or polytrauma. The patients had fractures A1.2, A1.3, B1.2, B2.3 according to the classification of Magerl (1992). All patients underwent bisegmental transpedicular fixation (TPF). Group 1 included 68 patients who underwent non-cement augmented transpedicular screw fixation. Group 2 included 170 patients who underwent cement augmented transpedicular fixation. Both groups were divided into 2 subgroups. Subgroups 1.1 and 2.1 included patients operated in two stages. The first stage was TPF and the second stage was anterior corpectomy. Subgroups 1.2 and 2.2 included patients who underwent only TPF. Outcomes and complications were studied. The observation period lasted for not less than 2 years. Correlation analysis was performed between the technique of performing operations and surgical tactics in four subgroups and treatment outcomes.

Conclusion

1. In the treatment of patients with fractures in the thoracic or lumbar spine with reduced BMD, isolated TPF with cemented screw implantation is clinically equivalent to two-stage surgical treatment - TPF with cementless or cemented implantation and anterior corpectomy of injured FPS.

2. In cementless TPF in patients with decreased BMD, anterior corpectomy of the injured VMS is necessary because its failure leads to the loss of anatomical relationship correction achieved during surgery, increase in local kyphosis, and functional maladaptation of patients.

Keywords:

spine, trauma, osteoporosis, transpedicular fixation

Cite this article as:

Afaunov A.A., Basankin I.V., Takhmazyan K.K., Mukhanov M.L., Chaikin N.S. Spine stabilization in patients with the thoracic and lumbar vertebrae fractures in reduced bone mineral density. *Innovative Medicine of Kuban*. 2021;(3):31–39. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-31-39>

По данным литературы, в России около 20 млн. человек имеют остеопению и у 14 млн. диагностирован остеопороз [1]. Ежеминутно в России происходит 7 переломов позвонков на фоне остеопороза [2]. Частота компрессионных переломов тел позвонков на 1 тыс. женщин в 2–2,5 раза больше, чем у мужчин [3]. Порядка 60% таких повреждений приходится на грудно-поясничный переходный отдел (Тн11 – L2) [4].

Переломы тел позвонков у 84% больных сопровождаются локальным болевым синдромом в течение 4–6 недель [5]. При прогрессировании деформации и отсутствии сращения боль становится хронической [6]. Консервативное лечение предполагает длительный постельный режим, иммобилизацию корсетами и прием анальгетиков [7]. Оно ограничивает активность пострадавших и не гарантирует устранения деформации.

В последнее время наблюдается тенденция к увеличению количества операций по поводу переломов позвонков на фоне сниженной МПКТ с применением транспедикулярной фиксации (ТПФ) [8, 9]. Современная ТПФ фиксирует все три остеолигаментарные колонны, обеспечивает трехмерную коррекцию, захватывая минимальное количество позвоночно-двигательных сегментов (ПДС) [10]. При сниженной МПКТ стандартная ТПФ сопряжена с угрозой дестабилизации. Использование цементного укрепления винтов существенно увеличивает стабильность фиксатора [11].

Несмотря на большое количество публикаций, посвященных данному вопросу, методика хирургической стабилизации и тактика лечения у данной категории больных остается предметом дискуссий.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ клинической эффективности различных технических и тактических

вариантов хирургического лечения пациентов с повреждениями позвонков грудного и поясничного отделов при сниженной минеральной плотности костной ткани.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены результаты хирургического лечения 238 больных с переломами позвонков грудного и поясничного отделов на фоне сниженной МПКТ, прошедших лечение в НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского с 2008 по 2016 г. Возраст пациентов – от 48 до 85 лет. Среди них – 185 (77,7%) женщин и 53 (22,3%) мужчины. Все больные четко указывали дату травмы. У 171 человека повреждение было получено в быту при падении с относительно небольшой высоты (стремянки, лестницы, хозяйственные постройки) (71,9%). 67 пациентов (28,1%) получили травму в ДТП, находясь в салоне автомобиля или при падении с велосипеда. У всех больных повреждение позвоночника диагностировано впервые.

Однородность изучаемой когорты была обеспечена следующими критериями:

- Снижение МПКТ позвонков травмированных ПДС, соответствующее Т-критерию от –1.5 до –3,5, по данным КТ-денситометрии.
- Наличие углового смещения в травмированных ПДС в сагиттальной плоскости более 10 ° (локальный кифоз).
- Сохраняющийся болевой синдром (ВАШ 6 и более баллов).

Критерии исключения:

- Отсутствие в анамнезе четкого указания на дату и факт получения травмы.
- Повторные повреждения позвонков.
- Повреждение более одного позвонка.
- Политравма.
- Наличие неврологического дефицита.

• Индекс коморбидности Чарлсон более 6 баллов.

У больных имели место повреждения позвоночника, соответствующие типам A1.2, A1.3, B1.2, B2.3 по классификации F. Magerl (1992). Во всех случаях ведущим спондилометрическим компонентом травмы являлось повреждение тела позвонка с импрессией и относительно негрубой фрагментацией костных структур, а также клиновидная травматическая деформация. Встречающиеся травматические разрушения структур заднего опорного комплекса были не значительными, но формально переводили данные повреждения в категорию В. В 57 случаях (23,9%), среди которых были 18 больных с повреждениями типа А и 39 с типом В, нам не удалось однозначно трактовать подтип повреждения ПДС. Но повреждений позвоночника, относящихся к иным категориям, кроме указанных выше, у исследуемых больных не имелось. Тип А установлен у 138 (57,98%) больных. Тип В – у 100 (42,01%) пациентов.

Повреждения позвоночника диагностированы на уровне от Th7 до L4. В большинстве случаев они локализовались в грудопоясничном переходном отделе (Th11 – Th12 – L1 – L2).

Вертеброгенных неврологических нарушений травматического генеза у исследуемых больных не диагностировано. Срок с момента травмы до операции составлял от 1 суток до 8 недель. Большая часть пациентов 71,44% (n = 170) была оперирована в срок до трех недель. У остальных 68 человек (28,56%), прооперированных в сроки 3–8 недель после травмы, начинали консервативное лечение. Последующее наблюдение выявляло увеличение локального кифоза и усиление боли.

Степень дестабилизации травмированных ПДС определяли по шкале Load sharing classification [12]. Ее показатели составляли 5 (n = 26, 10,9%), 6 (n = 195, 81,9%) или 7 (n = 17, 7,1%) баллов, что является показанием к операции, но строго не регламентирует

технические аспекты выполнения стабилизации травмированных ПДС [13, 14].

Всем больным была выполнена бисегментарная ТПФ четырехвинтовыми системами. При этом в группу 1 вошли 68 больных, которым осуществили ТПФ без цементного укрепления винтов. В группе 2 у 170 больных винты зафиксировали цементной мантией (рис. 1.).

Группа 1 являясь контрольной и была сформирована ретроспективно в период 2008–2011 гг., до внедрения в клинику перфорированных транспедикулярных винтов для цементной имплантации. Всем 68 пациентам этой группы планировали двухэтапное лечение. Первый этап – бисегментарная ТПФ, второй – передний бисегментарный корпородез. В полном объеме пролечено 49 (72,1%) человек. Они составили подгруппу 1.1. У остальных 19 (27,9%) пациентов группы 1 был выполнен только первый этап – ТПФ. Второй этап – корпородез не осуществляли по независящим от хирургов причинам. Эти больные вошли в подгруппу 1.2.

Группа 2 была сформирована в 2011 г. В подгруппе 2.1 – 85 пациентов (50%) с двухэтапным лечением. Первым этапом осуществляли ТПФ с цементной имплантацией винтов, вторым – передний корпородез. В подгруппе 2.2 (n = 85; 50%) больным выполняли только цементную ТПФ.

В обеих группах передний корпородез, в зависимости от уровня повреждения, выполняли из трансплевральных или забрюшинных доступов через 3–6 недель после ТПФ. Производили субтотальную резекцию тел поврежденных позвонков и дискэктомию смежных межпозвоночных дисков. Межтеловые дефекты замещали имплантатами контейнерного типа с аутокостью. В послеоперационном периоде всем пациентам рекомендовали использование грудопоясничных корсетов.

По данным предоперационной КТ-денситометрии в травмированных ПДС у всех больных имелось сни-

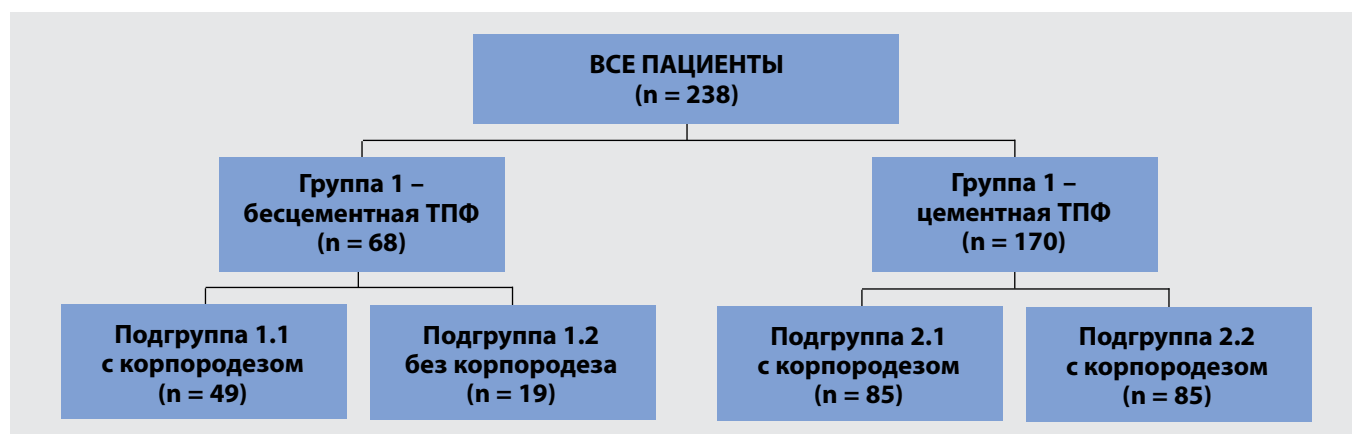


Рисунок 1. Схема распределения больных на группы и подгруппы

Figure 1. Classification of patients into groups and subgroups

Таблица 1
Распределение больных по типам повреждений позвоночника в подгруппах (по классификации Magerl)
Table 1
Classification of patients by types of spine injuries according to the classification of F. Magerl in the subgroups

Типы пере- ломов	Количество больных в группах и подгруппах				
	Группа 1 (n = 68)		Группа 2 (n = 170)		Всего
	Подгруппы				
	1.1	1.2	2.1	2.2	
Тип А	24	11	49	54	n = 138 (58%)
Тип В	25	8	36	31	n = 100 (42%)
Всего	49	19	85	85	238 (100%)

жение МПКТ с Т-критерием в пределах от – 1,5 до –3,5. В послеоперационном периоде пациентам рекомендовали длительную медикаментозную терапию для коррекции и профилактики дальнейшего снижения МПКТ.

Во всех 4-х подгруппах были больные с повреждениями типа А и В по классификации Magerl. Их соотношение в подгруппах существенно не отличалось (табл. 1).

Травматическую деформацию поврежденных ПДС до операции характеризовали по величине локального кифоза (по Cobb) и индексу клиновидности тела позвонка (ИК). Во всех подгруппах была определена средняя величина локального кифоза в травмированных ПДС для повреждений типа А и В с определением стандартной ошибки средних значений. Локальный кифоз в подгруппах отличался незначительно и составлял от $12,3 \pm 1,5$ до $15,1 \pm 1,3$ ° (рис. 2).

У 192 из 238 больных (80,7%) имелись коморбидные заболевания. При этом у 25 (13%) сопутствующая патология была представлена одним заболеванием.

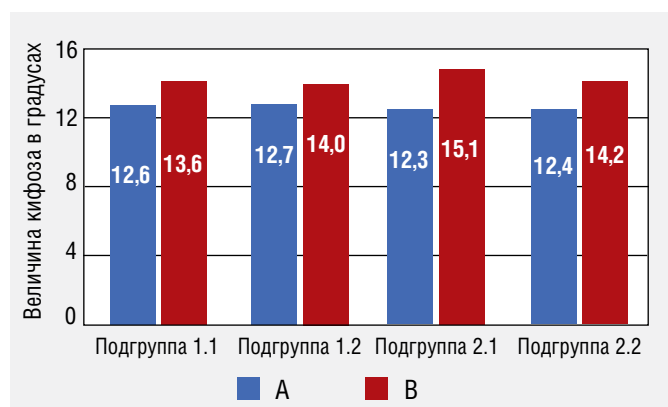


Рисунок 2. Средние величины локального кифоза в подгруппах больных

Figure 2. Average indications of local kyphosis in patients in the subgroups

ем. У 167 (87%) имели место несколько недугов. Для объективизации совокупного влияния возраста и сопутствующих заболеваний на состояние больных рассчитывался индекс коморбидности Чарлсон (1978).

У наших больных индекс коморбидности составлял от 1 до 6 баллов. При этом у 184 из 238 человек (77,3%) он находился в пределах от 3 до 5 баллов. Пациенты с коморбидностью в указанном диапазоне были представлены во всех 4-х подгруппах примерно в равных соотношениях.

Проведенный статистический анализ распределения больных по четырем выделенным подгруппам показал, что по основным параметрам, характеризующим состояние больных в предоперационном периоде, подгруппы не имели существенных отличий.

Таким образом, на указанном клиническом материале был проведен корреляционный анализ между техникой выполнения операций и хирургической тактикой в четырех выделенных подгруппах, с одной стороны, и результатами лечения – с другой.

Статистическую обработку и анализ результатов проводили с помощью методов описательной статистики. Распределения числовых значений в группах были далеки от нормального закона. Для доказательства сопоставимости значений применяли метод непараметрической статистики U-критерий Уитни-Манна, предназначенный для выявления различий показателей в двух несвязных выборках, а также метод непараметрической статистики H-критерий Краскела-Уоллиса, предназначенный для выявления различий показателей в трех и более несвязных выборках.

Значимыми признавали различия, при которых уровень статистической значимости $p \geq 0,05$. При проведении статистического анализа использовали персональный компьютер с набором необходимого программного обеспечения (табличный процессор Microsoft Excel 2010 и программа для статистической обработки данных StatPlus для MacOS).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ближайшие результаты в сроки до 3 мес. после операций изучены у всех 238 пациентов (100%). Отдаленные результаты в сроки не менее 24 мес. – у 49 больных (72%) 1-й группы, и у 127 больных (75%) – 2-й группы. Результаты анализировали по общепринятым клиническим и спондилометрическим критериям: до и после операции, в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения определяли локальный кифоз и индекс клиновидности тел травмированных позвонков. Оценивали величину коррекции указанных параметров и их изменения в позднем периоде. Выявляли признаки дестабилизации металлоконструкции.

Клиническую эффективность лечения оценивали по изменениям дооперационных показателей шкалы

Таблица 2

Показатели угловой коррекции в травмированных ПДС у больных при стандартной ТПФ (группа 1.1; 1.2) и ТПФ с цементной имплантацией винтов (группа 2.1; 2.2)

Table 2

Indications of angular correction of fractured vertebral bodies in patients with transpedicular fixation (group 1.1; 1.2) and with cement-augmented transpedicular fixation (group 2.2; 2.2)

Подгруппы	Локальный кифоз до операции	Локальный кифоз после выполнения ТПФ	Величина коррекции	Локальный кифоз через 3 месяца
1.1	$13,1 \pm 1,35^\circ$	$2,6 \pm 0,64^\circ$	$10,6 \pm 1,5^\circ$	$2,6 \pm 0,65^\circ$
1.2	$13,2 \pm 1,18^\circ$	$2,6 \pm 0,59^\circ$	$10,6 \pm 1,4^\circ$	$3,2 \pm 0,58^\circ$
2.1	$13,5 \pm 1,89^\circ$	$2,5 \pm 0,53^\circ$	$11 \pm 1,9^\circ$	$2,5 \pm 0,53^\circ$
2.2	$13 \pm 1,64^\circ$	$2,5 \pm 0,55^\circ$	$10,6 \pm 1,6^\circ$	$2,5 \pm 0,55^\circ$
Н-критерий Краскела - Уолиса	$H = 1,8; p = 0,61$ $df = 3$	$H = 1,4; p = 0,71$ $df = 3$	$H = 2,2; p = 0,53$ $df = 3$	$H = 2,0; p = 0,61$ $df = 3$

ВАШ после хирургических вмешательств, в раннем и отдаленном периодах наблюдения. Динамику функционального восстановления определяли по показателям опросника Освестри (ODI).

Величина угловой коррекции в травмированных ПДС не зависела от технического варианта выполнения ТПФ. Угловая коррекция достигалась, преимущественно, путем укладки больных на операционном столе, а у больных с повреждениями типа А дополнялась умеренной инструментальной компрессией по задней остеолигаментарной колонне. Средняя величина коррекции составляла $10,6 \pm 1,4^\circ$ в 1-й группе при стандартном выполнении ТПФ, и $10,7 \pm 1,8^\circ$ – во 2-й группе при ТПФ с цементной имплантацией винтов. Средняя величина остаточного кифоза – $2,6 \pm 0,6$ и $2,5 \pm 0,5^\circ$ соответственно (табл. 2.). Указанные показатели в подгруппах 1.1, 1.2 и 2.1, 2.2 в течение ближайшего периода были практически идентичны.

Средняя величина коррекции индекса клиновидности также была сопоставимой в обеих группах и составляла $44,2 \pm 19,5\%$ для 1-й и $42,8 \pm 18,7\%$ для 2-й группы. В подгруппах отличий по указанному параметру не отмечено. Как видно из данных (табл.

2, 3), ТПФ позволяла достигать значительной коррекции угловых взаимоотношений во всех подгруппах при существенно меньшей коррекции клиновидной деформации тела травмированного позвонка как в первой, так и во второй группах.

Показатели индекса клиновидности в течение всего периода наблюдения не имели тенденции к изменению, а величина локального кифоза изменялась у пациентов группы 1, особенно в подгруппе 1.2.

Самочувствие пациентов через месяц после хирургического лечения в большей степени зависело от количества хирургических этапов, чем от техники выполнения ТПФ. У больных в подгруппах 1.1 и 2.1 (с двухэтапным лечением) через 2–3 недели после операции сохранялась болезненность в области переднего доступа: до $4,02 \pm 0,5$ баллов по ВАШ в подгруппе 1.1, и $4,1 \pm 0,4$ баллов в подгруппе 2.1. При этом показатели ВАШ в подгруппе 1.2 и 2.2 были лучше и составляли $3,3 \pm 0,7$ и $3,2 \pm 0,7$ баллов соответственно. Это отражалось и на показателях ODI. В подгруппе 1.1 он составлял в среднем $67,1 \pm 3,7$, в подгруппе 2.1 – $68,1 \pm 4,1$ баллов. Через 3 мес. после завершения лечения средние показатели ВАШ и ODI в под-

Таблица 3

Показатели коррекции индекса клиновидности у больных при стандартной ТПФ (группа 1) и ТПФ с цементной имплантацией винтов (группа 2)

Table 3

Indications of wedge-shaped deformity correction in patients with transpedicular fixation (group 1) and with cement-augmented transpedicular fixation (group 2)

Подгруппы	Индекс клиновидности до операции	Индекс клиновидности после выполнения ТПФ	Величина коррекции	Индекс клиновидности через 3 месяца
1.1	$155,3 \pm 23,6$	$113,2 \pm 7,9$	$42,1 \pm 18,4$	–
1.2	$158,7 \pm 28,7$	$114,5 \pm 8,3$	$44,2 \pm 19,5$	$116,3 \pm 8,6$
2.1	$157,9 \pm 23,7$	$112,9 \pm 7,6$	$45 \pm 18,4$	–
2.2	$156,6 \pm 23,8$	$113,8 \pm 8,1$	$42,8 \pm 18,7$	$114,2 \pm 8,2$
Достоверность различий, $p < 0,05$	$H = 0,6$ $df = 3$ $p = 0,9$	$H = 0,9$ $df = 3$ $p = 0,8$	$H = 1,1$ $df = 3$ $p = 0,8$	$U = 620,5$ $p = 0,23$

Таблица 4
Изменения показателей ВАШ и ODI после операции в ближайшем периоде наблюдения

Table 4
Changes of VAS and ODI indications during the short-term postoperative period

Подгруппы	До операции		Через 2–3 недели после операции		Через 3 месяца после операции	
	ВАШ	ODI	ВАШ	ODI	ВАШ	ODI
1.1	6,5 ± 0,5	–	4,02 ± 0,5	67,1 ± 3,7	5,3 ± 0,8	58,4 ± 2,1
1.2	6,6 ± 0,6	–	3,3 ± 0,7	59,6 ± 2,1	2,4 ± 0,5	53,9 ± 2,1
2.1	7,5 ± 0,6	–	4,1 ± 0,4	68,1 ± 4,1	5,7 ± 0,7	62,01 ± 3,7
2.2	7,4 ± 0,7	–	3,2 ± 0,7	60,1 ± 5,1	2,4 ± 0,5	52,2 ± 3,2
Н-критерий Краскела – Уолиса	H = 56,6 df = 3 p = 3,5	–	H = 88,2 df = 3 p < 0,0001	H = 93,4 df = 3 p < 0,0001	H = 174,9 df = 3 p < 0,0001	H = 159 df = 3 p < 0,0001

группах 1.1 и 2.1 оставались хуже, чем в подгруппах 1.2 и 2.2, в которых больным выполняли одноэтапные операции (табл. 4).

Влияния типа перелома на достигаемую коррекцию и динамику функционального восстановления ни в одной из подгрупп не выявлено.

В отдаленном периоде наблюдения через 12–24 мес. после хирургического лечения определяли все параметры, изученные в ближайшем периоде. Величина потери коррекции у больных в четырех подгруппах представлена в таблице 5.

Установлено, что техника имплантации винтов при ТПФ достоверно влияла на сохранение параметров коррекции в отдаленном периоде. Применение ТПФ с бесцементной имплантацией винтов в группе 1 привело к большей потере угловой коррекции в отдаленном периоде наблюдения, чем в группе 2. Наиболее существенной эта разница была при сравнении подгрупп 1.2 и 2.2, то есть среди больных, которым выполняли только ТПФ, без корпоротомии (табл. 5). Постепенно прогрессирующий локальный кифоз у больных подгруппы 1.2 развивался при отсутствии

вентральной опоры в связи с угловой миграцией винтов в массиве губчатой костной ткани тел позвонков. Клиновидная конфигурация тела травмированного позвонка при этом в 15 из 19 случаях (79%) оставалась без статистически значимых изменений. Через 24 мес. средняя величина локального кифоза в подгруппе 1.2 достигала $11,4 \pm 3,3^\circ$, что соответствовало потере коррекции $8,1 \pm 1,6^\circ$ и на $7,5^\circ$ превышало аналогичные показатели в подгруппе 2.2. В подгруппах 1.1 и 2.1, в которых после ТПФ производили передний корпоротомия, потеря коррекции была не столь велика (через 24 мес. – $3,9 \pm 0,9$ и $0,6 \pm 0,4^\circ$ соответственно). Кроме того, разница в средних величинах потери коррекции между этими подгруппами была существенно меньше ($3,3^\circ$), чем у пациентов с одноэтапным хирургическим лечением.

При определении влияния переднего корпоротомия на потерю угловой коррекции в травмированных ПДС в отдаленном периоде наблюдения установлено, что в подгруппе 1.1 по данному параметру результаты значительно лучше, чем в подгруппе 1.2 (табл. 5). Следует отметить, что в подгруппе 1.1 потеря коррек-

Таблица 5
Изменения показателей угловой коррекции в травмированных ПДС в отдаленном периоде наблюдения (потеря коррекции)

Table 5
Changes of angular correction indications in fractured vertebral bodies during the long-term postoperative period (loss of correction)

Подгруппы	Через 6 месяцев		Через 12 месяцев		Через 24 месяца	
	локальный кифоз	потеря коррекции	локальный кифоз	потеря коррекции	локальный кифоз	потеря коррекции
1.1	$5,3 \pm 0,8^\circ$	$1,9 \pm 0,7^\circ$	$6,3 \pm 0,8^\circ$	$3,8 \pm 0,9^\circ$	$6,4 \pm 1,1^\circ$	$3,9 \pm 0,9^\circ$
1.2	$6,1 \pm 0,7^\circ$	$3,5 \pm 0,9^\circ$	$8,9 \pm 0,7^\circ$	$6,3 \pm 1,0^\circ$	$11,4 \pm 3,3^\circ$	$8,1 \pm 1,6^\circ$
2.1	$2,8 \pm 0,6^\circ$	$0,5 \pm 0,3^\circ$	$2,8 \pm 0,7^\circ$	$0,5 \pm 0,4^\circ$	$2,9 \pm 0,5^\circ$	$0,6 \pm 0,4^\circ$
2.2	$2,7 \pm 0,6^\circ$	$0,5 \pm 0,3^\circ$	$2,9 \pm 0,6^\circ$	$0,6 \pm 0,4^\circ$	$2,9 \pm 0,6^\circ$	$0,6 \pm 0,4^\circ$
Н-критерий Краскела – Уолиса	H = 134.1 df3 p < 0,0001	H = 124.6 df3 p < 0,0001	H = 166.1 df3 p < 0,0001	H = 143.9 df3 p < 0,0001	H = 209.04 df3 p < 0,0001	H = 147.9 df3 p < 0,0001

Таблица 6
Динамика показателей ВАШ и ODI у больных группы 1 и 2
Table 6
VAS and ODI indications in patients in group 1 and group 2

Под- группы	Через 2–3 недели		Через 3 месяца		Через 12 месяцев		Через 24 месяца	
	после операции							
	ВАШ	ODI	ВАШ	ODI	ВАШ	ODI	ВАШ	ODI
1.1	4,02 ± 0,5	67,1 ± 3,7	5,3 ± 0,8	58,4 ± 2,1	1,6 ± 0,5	23,6 ± 4,3	0,3 ± 0,5	19,3 ± 0,9
1.2	3,3 ± 0,7	59,6 ± 2,1	2,4 ± 0,5	53,9 ± 2,1	3,6 ± 0,4	43,8 ± 3,4	4,3 ± 0,5	48,2 ± 2,6
2.1	4,1 ± 0,4	68,1± 4,1	5,7 ± 0,7	62,01 ± 3,7	2,2 ± 0,6	23,3 ± 4,2	0,5 ± 0,4	19,0 ± 1,4
2.2	3,2 ± 0,7	60,1± 5,1	2,4± 0,5	52,2 ± 3,2	1,5 ± 0,7	22,7 ± 4,3	0,6 ± 0,5	19,2 ± 0,9
Н-кри- терий	H = 88,2 df = 3 p < 0,0001	H = 93,4 df = 3 p < 0,0001	H = 174,9 df = 3 p < 0,0001	H = 159 df = 3 p < 0,0001	H = 73,4 df = 3 p < 0,0001	H = 50,1 df = 3 p < 0,0001	H = 51 df = 3 p < 0,0001	H = 50,2 df = 3 p < 0,0001

ции продолжалась в течение года после выполнения корпородеза травмированных ПДС, а затем прекратилась. В то же время у пациентов подгруппы 1.2, которым корпородез не выполняли, потеря коррекции продолжилась и после 12 мес. наблюдения.

В подгруппе 2.1 величина потери коррекции в травмированных ПДС не отличалась от аналогичного параметра в подгруппе 2.2 как в раннем, так и в отдаленном периодах наблюдения (табл. 5).

В подгруппах 1.1, 2.1 и 2.2 в более позднем периоде наблюдения продолжалось снижение интенсивности болевого синдрома (табл. 6). К 24 мес. после операций средние показатели ВАШ в этих подгруппах не имели существенных отличий и находились в диапазоне 0,3 ± 0,5 – 0,4 ± 0,6 баллов. В подгруппе 1.2, напротив, наблюдалась отрицательная динамика. Средний показатель ВАШ у больных в подгруппе 1.2 вырос с 2,4 ± 0,5 в трехмесячном периоде до 3,6 ± 0,5 к 12 мес. после операции (табл. 6). Ко второму году после оперативного лечения средний показатель ВАШ в подгруппе 1.2 достиг уровня 4,3 ± 0,7 балла, практически не меняясь в дальнейшем. Такая интенсивность боли в спине вынуждала больных периодически пользоваться анальгетиками.

Сравнивая динамику показателей ВАШ после операций у больных в четырех подгруппах, установлено, что в раннем периоде наблюдения существенная разница была выявлена только к 3-му месяцу после операции. Пациенты подгрупп 1.1 и 2.1 жаловались на болевой синдром, отмечая интенсивность боли по ВАШ свыше 5 баллов, в отличие от пациентов подгруппы 1.2 и 2.2, где интенсивность боли по ВАШ не превышала 2,5 баллов (Н-критерий Краскела - Уоллиса $H = 174,9$, $df = 3$, $p < 0,001$).

Через 12 мес. после операций статистически значимых различий значений ВАШ в подгруппах 1.1, 2.1, 2.2 не наблюдалось (Н-критерий Краскела-Уоллиса $H = 39$, $df = 2$, $p < 3,5$). При этом в подгруппе 1.2 его

средняя величина достигала 3,6 ± 0,5 балла, по сравнению с 1,5 ± 0,6 – 1,8 ± 0,5 в трех других подгруппах. К концу второго года наблюдения у пациентов подгруппы 1.2 выявлены достоверные отличия по показателям ВАШ – 4,2 ± 0,7, в то время как у пациентов других подгрупп эти значения не превышали 0,5 (Н-критерий Краскела-Уоллиса критическое значение $H = 51$, $df = 3$, $p < 0,001$).

Аналогичная динамика выявлена при анализе показателей ODI в подгруппах больных (табл. 6).

К третьему месяцу с момента операций средние значения ODI в подгруппах 1.1 и 2.1 составили соответственно 58,4 ± 2,1 и 62,2 ± 3,4, в то время, как в других подгруппах не превышали 54 (Н-критерий Краскела-Уоллиса $H = 159$, $df = 3$, $p < 0,0001$).

При дальнейшем наблюдении в сроки 12 и 24 мес. после операций в подгруппе 1.2 значение ODI составило 43,8 и 48,2 соответственно, что достоверно отличалось от аналогичных показателей в других подгруппах, в которых средние показатели в эти же периоды находились в пределах 23 и 19 баллов (Н-критерий Краскела-Уоллиса $H = 50,2$, $df = 3$, $p < 0,0001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

По проблеме лечение травмы позвоночника при сниженной МПКТ до сих пор нет однозначных рекомендаций. Вентральная или дорсальная фиксация часто сопровождается развитием осложнений, которые проявляются нестабильностью и прогрессирующей деформацией [15]. Для увеличения стабильности дорсальных фиксирующих систем применяют винты большого диаметра, расширяемые винты, бикортикальное введение и цементную имплантацию [16]. Известно, что цементная аугментация увеличивает прочность на вырывание винта на 250% [17]. При лечении переломов в грудном и поясничном отделах при наличии остеопороза с применением ТПФ с цементной имплантацией нестабильность отмечалась в 4,3% случаев с потерей коррекции

$1,1 \pm 0,8^\circ$. При обычной ТПФ нестабильность диагностирована у 62,8% больных с потерей коррекции $5 \pm 3,8^\circ$ [18]. Аналогичные данные получены в исследованиях R.S. Sawakami и J.H. Seo [19, 20].

Наше исследование показало, что при повреждении грудного и поясничного отделов позвоночника с пониженной МПКТ цементная имплантация винтов и корпородез практически в равной степени увеличивают долгосрочную стабильность фиксации. При этом преимущества цементной имплантации и корпородеза проявляются только в отдаленные сроки – через 12 и более месяцев. В ближайшем периоде наблюдения болезненность в области передних доступов в подгруппах 1.1 и 2.1 удлиняет функциональную адаптацию, по сравнению с подгруппами 1.2 и 2.2, в которых выполняли только ТПФ.

При использовании цементной ТПФ передний корпородез не оказывал достоверного положительного влияния на клиническую эффективность лечения. На это указывают сопоставимые спондилометрические параметры восстановления анатомических взаимоотношений в травмированных ПДС с сохранением показателей коррекции в отдаленные сроки после операций. А также достигаемые показатели функциональной адаптации по ODI в отдаленном периоде наблюдения в подгруппах 2.1 и 2.2.

ВЫВОДЫ

При лечении больных с переломами в грудном или поясничном отделах позвоночника при сниженной МПКТ изолированная ТПФ с цементной имплантацией винтов по клинической эффективности равноценна двухэтапному хирургическому лечению – ТПФ с бесцементной или цементной имплантацией и переднему корпородезу травмированных ПДС.

При бесцементной ТПФ у пациентов со сниженной МПКТ передний корпородез травмированных ПДС необходим, так как его невыполнение ведет к потере достигнутой на операции коррекции анатомических взаимоотношений, увеличению локального кифоза и функциональной дезадаптации больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(6):392–426. <https://doi.org/10.14341/probl2017636392-426>
2. Lesnyak O.M. Международные научные проекты в области остеопороза: общие усилия, одна цель. *Российский семейный врач*. 2016;20(2):43–46. <https://doi.org/10.17816/RFD2016243-46>

Lesnyak O.M. International research projects in the osteoporosis: common efforts, one goal. *Russian Family Doctor*. 2016;20(2):43–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RFD2016243-46>

3. Schousboe J.T. Epidemiology of Vertebral Fractures. *J Clin Densitom*. 2016;19(1):8–22. PMID: 26349789. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2015.08.004>
4. Dreimann M, Hempfing A, Stangenberg M, et al. Posterior vertebral column resection with 360-degree osteosynthesis in osteoporotic kyphotic deformity and spinal cord compression. *Neurosurg Rev*. 2018;41:221–228. <https://doi.org/10.1007/s10143-017-0840-1>
5. Iqbal MM. Osteoporosis: epidemiology, diagnosis, and treatment. *South Med J*. 2000;93(1):2–18. <https://doi.org/10.1097/00007611-200093010-00002>
6. Афаунов А.А., Басанкин И.В., Мишагин А.В., и др. Ревизионные операции в хирургическом лечении поврежденных грудного и поясничного отделов позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2015;12(4):8–16.
7. Афаунов А.А., Басанкин И.В., Мишагин А.В., и др. Ревизионные операции в хирургическом лечении поврежденных грудного и поясничного отделов позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2015;12(4):8–16. (In Russ.).
8. Афаунов А.А., Басанкин И.В., Мишагин А.В., и др. Ревизионные операции в хирургическом лечении поврежденных грудного и поясничного отделов позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2015;12(4):8–16. (In Russ.).
9. Афаунов А.А., Басанкин И.В., Мишагин А.В., и др. Ревизионные операции в хирургическом лечении поврежденных грудного и поясничного отделов позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2015;12(4):8–16. (In Russ.).
10. Афаунов А.А., Басанкин И.В., Мишагин А.В., и др. Ревизионные операции в хирургическом лечении поврежденных грудного и поясничного отделов позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2015;12(4):8–16. (In Russ.).
11. Афаунов А.А., Басанкин И.В., Мишагин А.В., и др. Ревизионные операции в хирургическом лечении поврежденных грудного и поясничного отделов позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2015;12(4):8–16. (In Russ.).
12. Афаунов А.А., Басанкин И.В., Мишагин А.В., и др. Ревизионные операции в хирургическом лечении поврежденных грудного и поясничного отделов позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2015;12(4):8–16. (In Russ.).
13. Афаунов А.А., Басанкин И.В., Мишагин А.В., и др. Ревизионные операции в хирургическом лечении поврежденных грудного и поясничного отделов позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2015;12(4):8–16. (In Russ.).
14. Афаунов А.А., Басанкин И.В., Мишагин А.В., и др. Ревизионные операции в хирургическом лечении поврежденных грудного и поясничного отделов позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2015;12(4):8–16. (In Russ.).
15. Афаунов А.А., Басанкин И.В., Мишагин А.В., и др. Ревизионные операции в хирургическом лечении поврежденных грудного и поясничного отделов позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2015;12(4):8–16. (In Russ.).
16. Афаунов А.А., Басанкин И.В., Мишагин А.В., и др. Ревизионные операции в хирургическом лечении поврежденных грудного и поясничного отделов позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2015;12(4):8–16. (In Russ.).
17. Афаунов А.А., Басанкин И.В., Мишагин А.В., и др. Ревизионные операции в хирургическом лечении поврежденных грудного и поясничного отделов позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2015;12(4):8–16. (In Russ.).
18. Афаунов А.А., Басанкин И.В., Мишагин А.В., и др. Ревизионные операции в хирургическом лечении поврежденных грудного и поясничного отделов позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2015;12(4):8–16. (In Russ.).
19. Афаунов А.А., Басанкин И.В., Мишагин А.В., и др. Ревизионные операции в хирургическом лечении поврежденных грудного и поясничного отделов позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2015;12(4):8–16. (In Russ.).
20. Афаунов А.А., Басанкин И.В., Мишагин А.В., и др. Ревизионные операции в хирургическом лечении поврежденных грудного и поясничного отделов позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2015;12(4):8–16. (In Russ.).

augmentation in the treatment of injuries of the thoracic and lumbar spine against the background of osteoporosis. Materials of the IV Congress of the Interregional Public Organization 'Association of Vertebrological Surgeons' with international participation (Electronic resource). 2013;10–16. (In Russ.).

12. McCormack T, Karaikovic E, Gaines RW. The Load Sharing Classification of Spine Fractures. *Spine. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)*. 1994;19(15):1741–1744. <https://doi.org/10.1097/00007632-199408000-00014>

13. Avanzi O, Landim E, Meves R, et al. Thoracolumbar burst fracture: load sharing classification and posterior instrumentation failure. *Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)*. *Georg Thieme Verlag KG*. 2010;45(3):236–40. [http://doi.org/10.1016/s2255-4971\(15\)30363-3](http://doi.org/10.1016/s2255-4971(15)30363-3)

14. Stam WT, Deunk J, Elzinga MJ, et al. The Predictive Value of the Load Sharing Classification Concerning Sagittal Collapse and Posterior Instrumentation Failure: A Systematic Literature Review. *Global Spine Journal*. 2020;10(4):486–92. <http://doi.org/10.1177/2192568219856581>

15. Liu M-Y, Tsai T-T, Lai P-L, Hsieh M-K, Chen L-H, Tai C-L (2020) Biomechanical comparison of pedicle screw fixation strength in synthetic bones: Effects of screw shape, core/thread profile and cement augmentation. *PLOS ONE*. 2020;15(2):e0229328. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229328>

16. Rahyussalim AJ, Kurniawati T, Besri NN, et al. Osteoporotic pedicle screw: Review of various types of pedicle screw and cement augmentation. *AIP Conference Proceedings*. 2019;2193:020003. <https://doi.org/10.1063/1.5139323>

17. Rometsch E, Spruit M, Zigler JE, et al. Screw-Related Complications After Instrumentation of the Osteoporotic Spine: A Systematic Literature Review With Meta-Analysis. *Global Spine Journal*. 2020;10(1):69–88. <https://doi.org/10.1177/2192568218818164>

18. Kim JH, Ahn DK, Shin WS, et al. Clinical Effects and Complications of Pedicle Screw Augmentation with Bone Cement: Comparison of Fenestrated Screw Augmentation and Vertebroplasty Augmentation. *Clin Orthop Surg*. 2020;12(2):194–199. <https://doi.org/10.4055/cios19127>

19. Riesner HJ, Blattert TR, Krezdorn R, et al. Can cavity-based pedicle screw augmentation decrease screw loosening? A biomechanical in vitro study. *Eur Spine J*. 2020;30(8):2283–2291. PMID: 33355707. <https://doi.org/10.1007/s00586-020-06676-1>

20. Seo JH, Ju CI, Kim SW, et al. Clinical efficacy of bone cement augmented screw fixation for the severe osteoporotic spine. *Korean J Spine*. 2012;9(2):79–84. PMID: 25983793. PMCID: PMC4432365. <https://doi.org/10.14245/kjs.2012.9.2.79>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Афаунов Аскер Алиевич, д. м. н., заведующий кафедрой ортопедии, травматологии и военно-полевой хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7976-860X>

Басанкин Игорь Вадимович, д. м. н., заведующий нейрохирургическим отделением № 3, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3549-0794>

Тахмазян Карапет Карапетович, врач-нейрохирург, нейрохирургическое отделение № 3, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4496-2709>

Муханов Михаил Львович, ассистент кафедры ортопедии, травматологии и военно-полевой хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9061-6014>

Чайкин Никита Сергеевич, врач-нейрохирург, отделение нейрохирургии, Ставропольская краевая клиническая больница (Ставрополь, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4297-6653>

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHOR CREDENTIALS

Asker A. Afaunov, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Orthopedics, Traumatology and Military Field Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7976-860X>

Igor V. Basankin, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Neurosurgery Department no. 3, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3549-0794>

Karapet K. Takhmazyan, Neurosurgeon, Neurosurgery Department no. 3, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4496-2709>

Mikhail L. Mukhanov, Assistant Professor, Department of Orthopedics, Traumatology and Military Field Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9061-6014>

Nikita S. Chaikin, Neurosurgeon, Neurosurgery Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1 (Krasnodar, Russian Federation).

Funding: the study was not sponsored.

Conflict of interest: none declared.

<https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-40-46>

© А.А. Буданов^{1*}, В.Л. Медведев^{1,2}, А.Н. Курзанов¹,
А.А. Басов¹, Э.С. Газимиев¹



РОЛЬ НАРУШЕНИЙ КАЛЬЦИЕВОГО МЕТАБОЛИЗМА В ФОРМИРОВАНИИ КОНКРЕМЕНТОВ РАЗНОЙ ПЛОТНОСТИ ПРИ КАЛЬЦИЙ-ОКСАЛАТНОМ НЕФРОЛИТИАЗЕ

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

² Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

✉ * А.А. Буданов, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167,
artembudanov2203@gmail.com

Поступила в редакцию 28 июня 2021 г. Принята к печати 12 июля 2021 г.

Цель	Изучение взаимосвязи между нарушениями обмена кальция, уровнем ингибиторов камнеобразования и плотностью камней при первичном и рецидивном кальций-оксалатном нефролитиазе.
Материал и методы	Обследовано 69 пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ), средний возраст которых составил $41,4 \pm 9,5$ года. Выделено две основные группы: 1-я группа – с первичным кальций-оксалатным нефролитиазом (ПН), 2-я группа – с рецидивным кальций-оксалатным нефролитиазом (РН). Далее каждую группу делили на две подгруппы – А и В по плотности камней: 500–1000 НУ и 1000–1500 НУ соответственно. Плотность камней определяли по данным компьютерной томографии (КТ), также исследовали ПТГ (паратгормон), ПТГрП (паратиреоидный гормон-родственный протеин), уровень витамина D, общий кальций (Са) крови, ионизированный Са крови, общий белок крови, Са и рН мочи. После обследования пациентам проводилось оперативное удаление камней.
Результаты	Установлено, что 41,9% из 1-й группы и 46,9% больных из 2-й группы имели ожирение I степени. Средний уровень креатинина в группе 2 был на 9,7% выше, чем в группе 1 ($p < 0,05$), а уровень мочевины в обеих группах статистически значимо не различался, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была сопоставима. В группах 2А и 2В значения ПТГрП были выше (77,61 и 76,98 пг/мл соответственно) в сочетании с относительно высоким уровнем ПТГ (2А – 4,4 пг/мл и 2В – 5,1 пг/мл), относительно низкой концентрацией остеоопонтина (2А – 0,044 пг/мл, 2В – 1,106 пг/мл), по сравнению с показателями в группе 1 ($p < 0,05$). Выявлены попарные однонаправленные отличия между группами 1А и 2А, 1В и 2В, которые положительно коррелируют со значениями плотности: для остеоопонтина: $r = 0,992$ ($p < 0,05$); для витамина D: $r = 0,831$ ($p < 0,05$); для ионов Ca^{2+} крови: $r = 0,836$ ($p < 0,05$); для рН мочи: $r = 0,863$ ($p < 0,05$). В отношении суточной концентрации ионов кальция мочи была отмечена отрицательная корреляционная зависимость с показателями плотности конкрементов: $r = -0,663$; $p < 0,05$. Концентрация остеоопонтина оказалась значительно выше у пациентов групп 1В и 2В, причем она была значительно снижена у пациентов с камнями плотностью < 1000 НУ. Более высокие значения концентрации остеоопонтина отмечены в группах 1В и 2В по отношению к группам 1А ($p < 0,05$) и 2А ($p < 0,05$). Рост ионов Ca^{2+} крови у пациентов в группах 1В и 2В по отношению к группам 1А ($p < 0,05$) и 2А ($p < 0,05$), сопровождался также более высокими показателями уровня витамина D.
Заключение	У пациентов с более плотными камнями выявлены высокие значения остеоопонтина и ПТГрП в сыворотке крови и низкие значения концентрации ионов кальция мочи, что может приводить к образованию конкрементов на матрице с органической основой. Определение кальциевого метаболизма позволяет прогнозировать рецидивирование МКБ при ПН и оценивать выраженность нарушений минерального обмена при РН.
Ключевые слова:	мочекаменная болезнь, кальций-оксалатный нефролитиаз, остеоопонтин, обмен кальция
Цитировать:	Буданов А.А., Медведев В.Л., Курзанов А.Н., Басов А.А., Газимиев Э.С. Роль нарушений кальциевого метаболизма в формировании конкрементов разной плотности при кальций-оксалатном нефролитиазе. <i>Инновационная медицина Кубани</i> . 2021;(3):40–46. https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-40-46

© Artem A. Budanov^{1*}, Vladimir L. Medvedev^{1,2}, Anatoly N. Kurzanov¹,
Aleksandr A. Basov¹, Emil'khan S. Gazimiev¹

THE ROLE OF CALCIUM METABOLISM DISORDERS IN THE FORMATION OF DIFFERENT DENSITY CALCULI WITH CALCIUM OXALATE NEPHROLITHIASIS

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Research Institute – Ochapovsky Regional Hospital no. 1, Krasnodar, Russian Federation

✉ * Artem A. Budanov, Research Institute – Ochapovsky Regional Hospital no. 1, 1 Maya str., 167, Krasnodar, 350086,
artembudanov2203@gmail.com

Received: June 28, 2020. Accepted: July 12, 2021.



Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License.

Objective	To investigate the relationship between calcium metabolism disorders, stone formation inhibitor levels and stone density in primary and recurrent calcium-oxalate nephrolithiasis.
Material and Methods	Sixty nine patients with urolithiasis were examined, their average age was $41,4 \pm 9,5$ years. Two main groups were distinguished: Group 1 – primary calcium-oxalate nephrolithiasis (PN), Group 2 – recurrent calcium-oxalate nephrolithiasis (RN). Then each group was divided into two subgroups – A and B according to stone density: 500–1000 HU and from 1000–1500 HU, respectively. Stone density was determined by computed tomography (CT). PTH (parathormone), PTHrP (parathyroid hormone related protein), vitamin D, total blood calcium (Ca), ionized blood Ca, total blood protein, Ca and urine pH were also examined. After the examination, patients underwent surgical removal of the stones.
Results	It was found that 41.9% of group 1 and 46.9% of group 2 patients had grade I obesity. Average creatinine level in group 2 was 9.7% higher than in group 1 ($p < 0.05$). Urea level in both groups was not statistically significantly different. Glomerular filtration rate (GFR) was comparable. Groups 2A and 2B had higher PTHrP values (77.61 and 76.98 pg/mL, respectively) combined with relatively high PTH levels (2A – 4.4 pg/mL and 2B – 5.1 pg/mL), relatively low osteopontin concentration (2A – 0.044 pg/mL, 2B – 1.106 pg/mL), compared to those in group 1 ($p < 0.05$). Pairwise unidirectional differences between groups 1A and 2A, 1B and 2B were found to correlate positively with density values: for osteopontin: $r = 0.992$ ($p < 0.05$); for vitamin D: $r = 0.831$ ($p < 0.05$); for blood Ca^{2+} ions: $r = 0.836$ ($p < 0.05$); for urine pH: $r = 0.863$ ($p < 0.05$). There was a negative correlation with the daily concentration of urinary calcium ions with the density of concrements: $r = -0.663$; $p < 0.05$. The concentration of osteopontin was significantly higher in Group 1B and 2B patients, and it was significantly lower in patients with stones of < 1000 HU density. Higher values of osteopontin concentration were noted in groups 1B and 2B in relation to groups 1A ($p < 0.05$) and 2A ($p < 0.05$). The increase of blood Ca^{2+} ions in patients in groups 1B and 2B in relation to groups 1A ($p < 0.05$) and 2A ($p < 0.05$) was also accompanied by higher values of vitamin D.
Conclusion	Patients with denser stones showed high values of osteopontin and PTHrP in serum and low values of urinary calcium ions, which may lead to the formation of concrements on the matrix with an organic base. Determination of calcium metabolism makes it possible to predict recurrence of KSD in primary calcium oxalate nephrolithiasis and assess the severity of mineral metabolism disorders in recurrent calcium oxalate nephrolithiasis.
Keywords:	urolithiasis, calcium-oxalate nephrolithiasis, osteopontin, calcium metabolism
Cite this article as:	Budanov A.A., Medvedev V.L., Kurzanov A.N., Basov A.A., Gazimiev E.S. The role of calcium metabolism disorders in the formation of different density calculi with calcium oxalate nephrolithiasis. <i>Innovative Medicine of Kuban</i> . 2021;(3):40–46. https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-40-46

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы внимание исследователей все больше привлечено к изучению нарушений метаболизма, определяющих патофизиологию камнеобразования, что позволит использовать данную информацию в диагностических алгоритмах у пациентов с нефролитиазом и адаптировать программы метафилактики к индивидуальным особенностям минерального обмена, а, следовательно, снизить частоту рецидивов камнеобразования. Мочекаменная болезнь (МКБ) часто рецидивирует из-за сохранения нарушений обмена веществ, являющихся причиной нефролитиаза. Статистические данные отображают частоту рецидивов МКБ, которая составляет 30–40% через 5 лет и 50% через 10 лет [1, 4].

Самой частой причиной появления и формирования камней в почках является нарушение обменных процессов, в частности, изменение водно-солевого и химического состава крови. Существуют определенные условия, способствующие образованию камней: 1) высокий уровень одного или нескольких компонентов клубочкового фильтрата в моче; 2) изменения pH мочи, периодически появляющиеся при бактериальных инфекциях и вызывающие выпадение осадков различных солей при разных концентрациях ионов

водорода; 3) застойные явления при возникновении факторов, препятствующих нормальному мочеотделению; 4) дефицит определенных ингибиторов камнеобразования [2].

Около 80% камней почек состоят из неорганических соединений кальция, из них оксалаты встречаются в 60–70%, фосфаты – 15–20%, карбонаты – 1–5%. Камни, являющиеся производными мочевой кислоты, составляют до 15% всех мочевых камней, причем с возрастом они встречаются все чаще. К более редким относятся белковые камни: их обнаруживают в 0,4–0,6% случаев (цистиновые, ксантиновые и прочие [3]).

Среди всех конкрементов чаще других встречаются оксалатные камни. В их состав входят гидраты оксалата кальция (моногидрат и дигидрат оксалата кальция), иногда возможно их сочетание с мочевой кислотой или фосфатами [4]. Матрица, на которой происходит процесс формирования минералов оксалатов кальция, имеет органическую основу. В определенный момент развития и увеличения минеральной составляющей уrolита этот процесс приостанавливается. Над минеральным слоем начинает формироваться тонкая органическая пленка, далее этот процесс повторяется, в результате внутреннее

строение камня приобретает ритмически-зональное строение [5].

У этих конкрементов высокая плотность, вследствие чего они легко диагностируются как во время УЗИ, так и при рентгенологическом исследовании. Труднее всего разрушаются однородные по своему составу камни с ровными краями, имеющие радиарно-концентрический тип строения, а также камни из мочевой кислоты [6]. Известно, что при помощи дистанционной литотрипсии (ДЛТ) полностью разрушаются лишь 92% струвитных, 87% оксалатных, 67% уратных и 60% цистиновых конкрементов [7].

Для определения тактики лечения и профилактики МКБ эти данные имеют важное практическое значение. Благодаря этим исследованиям и полученным результатам у урологов появилась возможность определять подходящие участки для литотрипсии, а также воздействовать на камни почек медикаментозными средствами в области наибольшего нахождения органики [5, 8].

Диагностируя денситометрическую плотность и химический состав камня, а также процессы кальциевого обмена в организме, можно определить причину камнеобразования и подобрать наиболее эффективный метод лечения с целью максимального разрушения выявленного уrolита.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение взаимосвязи между нарушениями обмена кальция, уровнем ингибиторов камнеобразования и плотностью камней при первичном и рецидивном кальций-оксалатном нефролитиазе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явились 69 пациентов с мочекаменной болезнью, проходивших лечение в уронефрологическом центре ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» с 2017 по 2019 г. Средний возраст пациентов составил $41,4 \pm 9,5$ г. Распределение по полу пациентов с МКБ было следующим: 33 женщин (48%) и 36 мужчин (52%). Пациенты были разделены на две основные группы по типу нефролитиаза. 1-я группа была представлена первичным кальций-оксалатным нефролитиазом, а 2-я группа – рецидивным кальций-оксалатным нефролитиазом. Пациенты соответствовали критериям включения и исключения, они подписывали информированное согласие на проведение исследования. Осуществлялись клинические, инструментальные и лабораторные исследования, по данным которых исключался уратный, фосфатный и цистиновый уролитиаз. Выполнялась компьютерная томография с определением плотности диагностированных камней методом денситометрии в единицах Хаунсфилда (НУ). Также проводилось лабораторное исследование уровня ПТГ,

общего Са крови, ионизированного Са крови, общего белка крови, Са мочи и pH мочи. Для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) использовали формулу MDRD [9]. Всем пациентам осуществлялось оперативное удаление камней. Каждую группу делили на две подгруппы – А и В по денситометрической плотности конкрементов: 500 – 1000 НУ и от 1000 – 1500 НУ соответственно.

Уровень паратиреоидного гормон-родственного белка (ПТГрП), остеопонтина и витамина D определяли в сыворотке периферической крови в центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Кубанского государственного медицинского университета» Минздрава России в рамках ГЗ МЗ РФ №121022600268-0 с помощью иммуноферментного анализа (твердофазный анализ – ELISA), используя следующие тест-системы: для определения ПТГрП – РТНрР (Cloud-Clone Corp, США, кат. номер SEA819Hu), для остеопонтина – Human Osteopontin (Cloud-Clone Corp, США, кат. номер SEA899Hu) и для витамина D – 25-ОН Витамин D общий (DRG Instruments GmbH, Германия). Калибровочная кривая была создана с помощью соответствующих стандартов, а уровни исследуемых аналитов найдены на основании построенного графика.

Критерий Шапиро-Уилко применяли для оценки нормальности распределения данных. При описании результатов, отличных от нормального распределения признаков, полученные данные были представлены, как медиана с верхним и нижним квартилем ($Me(Q1-Q3)$), а в случае нормального распределения – в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). При сравнении независимых групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий), а для сопоставления зависимых групп – критерий Вилкоксона. Коэффициент корреляции Спирмена (r) использовался для оценки степени взаимозависимости признаков. Отличия между группами полагали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для статистической обработки результатов использовали пакеты компьютерных программ Microsoft Excel 2016 и StatPlus 2009.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение средних значений возраста и индекса массы тела (ИМТ) не выявило статистически значимой разницы между группами пациентов с первичным нефролитиазом (ПН) и рецидивирующим нефролитиазом (РН), среди них, соответственно, в 41,9 и 46,9% случаев отмечено ожирение I степени, что является одним из факторов риска развития данного заболевания. При анализе биохимических показателей крови установлено, что средний уровень креатинина в 2-й группе был на 9,7% выше, чем в 1-й группе. Уровень мочевины в этих же группах статистически значимо

не различался, но превышал референсные значения нормальных показателей. Значения СКФ в группах пациентов с нефролитиазом были сопоставимы (табл. 1).

Сравнительная оценка относительного распределения пациентов с нефролитиазом по денситометрической плотности конкрементов (500 – 1000 HU и 1000 – 1500 HU) продемонстрировала, что в группе пациентов с РН преобладали более плотные камни, тогда как в группе пациентов с ПН распределение этого показателя было равномерным (рис.1).

По данным лабораторного обследования, на основании анализа средних значений основных показателей кальциевого обмена у пациентов с РН в группах 2А и 2В отмечены достоверно более высокие значения ПТГрП в сочетании с относительно высоким уровнем паратгормона и относительно низкой концентрацией остеопонтина, по сравнению с группой 1 (больные с ПН) (табл. 1).

Выявленные отличия в концентрации ПТГрП, паратгормона и ингибитора камнеобразования (остеопонтина) между группами 1 и 2 могут выступать в качестве факторов прогноза рецидивирования МКБ при первичном кальций-оксалатном нефролитиазе [10, 11]. Следует также отметить попарные однонаправленные отличия между показателями в группах 1А и 2А, 1В и 2В, которые положительно коррелируют со значениями денситометрической плотности камней, в том числе для остеопонтина: $r = 0,992$; $p < 0,05$; для витамина D: $r = 0,831$; $p < 0,05$; для ионов Ca^{2+} крови: $r = 0,836$; $p < 0,05$; для pH мочи: $r = 0,863$; $p < 0,05$. В отношении суточной концентрации ионов кальция в моче была отмечена отрицательная корреляционная зависимость с показателями плотности конкрементов: $r = -0,663$; $p < 0,05$. Следует отметить, что концентрация ингибитора камнеобразования (остеопонтина) значительно выше у пациентов в группах 1В и 2В, при этом она существенно снижена у пациентов с камнями с плотностью меньше 1000 HU. Более высокие значения концентрации остеопонтина в группах 1В и 2В по отношению, соответственно, к группам 1А ($p < 0,05$) и 2А ($p < 0,05$) указывают на возможное участие данного вещества в процессах формирования более плотных конкрементов с ритмически-зональным строением, имеющим органическую матрицу, учитывая, что остеопонтин может быть основой для кристаллизации, и его экспрессия в клетках дистальных канальцев повышается при МКБ [11–13]. Кроме того, относительно высокие значения остеопонтина в группе 2В могут быть связаны с повышенным уровнем ПТГ и концентрацией ионов кальция в сыворотке крови, что компенсаторно вызывает усиленную реабсорбцию кальция в канальцах и уменьшение его содержания в моче. Рост ионов Ca^{2+} крови у пациентов групп 1В и 2В по отношению, соответственно, к группам 1А ($p < 0,05$) и 2А ($p < 0,05$) сопровождал-

Таблица 1
Общая характеристика групп пациентов с кальций-оксалатным нефролитиазом

Table 1
General characteristics of groups of patients with calcium oxalate nephrolithiasis

Показатели	Me (Q1;Q3)	
	Группа 1 ПН (n = 31)	Группа 2 РН (n = 38)
Возраст, лет	48 [41; 55]	55 [39; 62]
Пол, муж/жен	20/11	20/18
ИМТ, кг/м ²	29,63 [24,50; 31,88]	29,30 [26,32; 33,64]
Ожирение I степени, %	41,9	46,9
Анамнез МКБ, лет	1	10 [7; 20]*
Односторонний нефролитиаз/ двусторонний нефролитиаз, кол-во пациентов	20/11	22/16
Креатинин крови, мкмоль/л	92,62 ± 4,57	101,60 ± 12,31*
Мочевина крови, ммоль/л	6,13 ± 2,11	6,00 ± 1,63
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	99,92 ± 12,07	92,76 ± 9,56

Прим.: ПН – первичный нефролитиаз; РН – рецидивирующий нефролитиаз;

* – отличие от 1-й группы ($p < 0,05$)

Note: PN – primary nephrolithiasis; RN – recurrent nephrolithiasis;

* – the difference from the 1st group ($p < 0.05$)

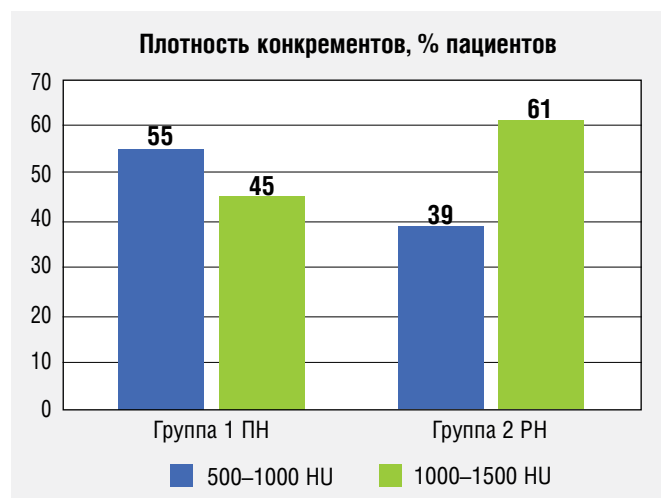


Рисунок 1. Относительное распределение пациентов с нефролитиазом по денситометрической плотности конкрементов

Примечание: ПН – первичный нефролитиаз; РН – рецидивирующий нефролитиаз

Figure 1. Relative distribution of patients with nephrolithiasis by densitometric density of concretions

Note: PN – primary nephrolithiasis; RN – recurrent nephrolithiasis

Таблица 2
Лабораторные показатели групп пациентов с кальций-оксалатным нефролитиазом,
в зависимости от плотности камней

Table 2
Laboratory parameters of groups of patients with calcium oxalate nephrolithiasis, depending on the density of stones

Показатели	Me (Q1;Q3)			
	Группа 1 ПН (n = 31)		Группа 2 РН (n = 38)	
	Подгруппа 1А (n = 17)	Подгруппа 1В (n = 14)	Группа 2А (n = 15)	Группа 2В (n = 23)
Плотность камней, НУ	745 (601; 786)	1293 * (1105; 1400)	811,5 (629,25; 859)	1245 ^ (1146; 1300)
ПТГрП, пг/мл	56,73 (45,30; 73,14)	55,20 (41,55; 65,96)	77,61 # (64,04; 81,56)	76,98 † (61,35; 88,28)
ПТГ, пг/мл	3,7 (2,6; 5,075)	2,7 * (2,05; 4,2)	4,4 # (3,4; 6,1)	5,1 ^† (2,3; 6,6)
Остеопонтин, пг/мл	0,862 (0,070; 1,258)	1,820 ** (0,991; 2,212)	0,044 # (0,036; 1,497)	1,106 ^† (0,854; 1,947)
Витамин D, нг/мл	42,9 (12,8; 66,8)	59,1 * (14,3–73,9)	34,2 # (20,99–68,2)	50,6 ^ (24,3–71,6)
Ионы кальция в моче, ммоль/сут	5,95 (2,54; 7,21)	3,15 * (2,05; 3,85)	5,75 (2,02; 7,25)	3,05 ^† (2,59; 6,87)
Ионизированный кальций, ммоль/л	1,24 (1,14; 1,28)	2,05 * (1,09–2,27)	1,26 (1,17; 1,45)	1,67 ^† (1,21; 1,83)
Кальций общий, ммоль/л	2,27 (2,24; 2,365)	2,91 (2,15; 2,94)	2,27 (2,24; 2,28)	2,54 (2,23; 2,45)
рН мочи	5,5 (5,375; 5,875)	6 * (5,625; 6,375)	5,5 (5; 5,5)	6 ^ (5,5; 6,5)
ОПМ	1012 (1010,75; 1014)	1011 (1006,75; 1013,75)	1015 (1014; 1016)	1008 ^ (1006,5; 1010)

Прим.: ПН – первичный нефролитиаз; РН – рецидивирующий нефролитиаз;

* – отличие группы 1В от группы 1А (p < 0,05);

^ – отличие группы 2В от группы 2А (p < 0,05);

– отличие группы 2А от группы 1А (p < 0,05);

† – отличие группы 2В от группы 1В (p < 0,05).

Note: PN – primary nephrolithiasis; RN – recurrent nephrolithiasis;

* – the difference between group 1B and group 1A (p < 0.05);

^ – the difference between group 2B and group 2A (p < 0.05);

– the difference between group 2A and group 1A (p < 0.05);

† – the difference between group 2B and group 1B (p < 0.05)

ся более высокими значениями витамина D, что обусловлено его положительной регуляцией на реабсорбцию кальция.

По данным исследования, выполненного Т.Х. Назаровым [14], метаболические параметры (величина суточного диуреза, минеральный состав крови и мочи) у пациентов с рецидивным уролитиазом отличались по ряду показателей: гиперкальциурии (в 64,6% случаев), а также гиперурикурии совместно с гиперурикемией (у 26,3% пациентов), гиперфосфатурии, которая была обнаружена почти у всех пациентов (78,8%), гипероксалурии, наблюдавшейся у 66,9% обследуемых. Концентрация таких ингибиторов образования камней в моче, как цитрат и магний, у всех пациентов с МКБ оказалась низкой. Почти во всех случаях она сопровождалась гиперкальциурией.

Зависимость нарушений минерального обмена и снижение эффективности ингибирования камнеобразования также была показана в исследовании биохимических и физико-химических параметров мочи у пациентов с рецидивным уролитиазом. Например,

было выявлено повышение ионизированного кальция и усиление экскреции части ферментов с мочой, снижение кристалл ингибирующей активности мочи и падение содержания ионизированного магния в моче при клиническом поражении почек. В результате этих изменений нарушалось соотношение гидрофильных и гидрофобных коллоидов, уменьшалась растворимость минеральных солей, что приводило к атипической кристаллизации с образованием камней [15, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании были изучены особенности кальциевого обмена и регуляции камнеобразования у пациентов с нефролитиазом. Определена зависимость между показателями кальциевого обмена, ингибиторами камнеобразования и денситометрической плотностью конкрементов, в результате чего было установлено, что для пациентов с более плотными камнями характерны высокие значения остеопонтин и ПТГрП в сыворотке крови и низкие значения концентрации ионов кальция мочи, возможно

приводящие к образованию конкрементов на матрице с органической основой. Исследование параметров кальциевого метаболизма может выступать в качестве фактора прогноза рецидивирования МКБ при первичном кальций-оксалатном нефролитиазе, а также для определения степени нарушения минерального обмена при рецидивном кальций-оксалатном нефролитиазе.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гаджиев Н.К., Малхасян В.А., Мазуренко Д.А., Гусейнов М.А., Тагиров Н.С. Мочекаменная болезнь и метаболический синдром. Патофизиология камнеобразования. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2018;1:66–75. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2018-9-1-66-75>
2. Зверев Я.Ф., Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Лампатов В.В. Модуляторы оксалатного нефролитиаза. Ингибиторы кристаллизации. *Нефрология*. 2010;14(1):29–49.
3. Назаров Т.Х., Ахмедов М.А., Рычков И.В., Трубникова К.Е., Николаев В.А., Турсунов А.И. Мочекаменная болезнь: этиопатогенез, диагностика и лечение. *Андрология и генитальная хирургия*. 2019;20(3):43–51. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2019-20-3-43-51>
4. Назаров Т. Х., Akhmedov M.A., Rychkov I.V., Trubnikova K.E., Nikolaev V.A., Tursunov A.I. Urolithiasis: etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Andrology and genital surgery*. 2019;20(3):43–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2019-20-3-43-51>
5. Кустов А.В., Морыганов М.А., Стрельников А.И., Журавлева Н.И., Айрапетян А.О. Количественный минералогический анализ камней и диагностика метаболических нарушений у пациенток с кальций-оксалатным уролитиазом. *Урология*. 2016;1:11–15.
6. Kustov A.V., Moryganov M.A., Strel'nikov A.I., Zhuravleva N.I., Airapetyan A.O. Quantitative mineralogical analyzes of kidney stones and diagnosing metabolic disorders in female patients with calcium oxalate urolithiasis. *Urology*. 2016;1:11–15. (In Russ.)
7. Поленко А.К. Особенности морфологии и структуры уролитов. *Урология*. 2019;2:21–25. <https://doi.org/10.18565/urology.2019.2.21-25>
8. Polienko A.K. Peculiarities morphology and structure of the uroliths. *Urology*. 2019;2:21–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2019.2.21-25>
9. Силаев В.И., Кокин А.В., Слюсарь А.В., Попов Ю.В. Микростроение и минералого-геохимические свойства типичных конкрементов человека. *Вестник Института геологии Коми научного центра Уральского отделения РАН*. 2017;8:23–35. <https://doi.org/10.19110/2221-1381-2017-8-23-35>
10. Silaev V.I., Kokin A.V., Slyusar A.V., Popov Yu. V. Microworking and mineral-geochemical properties of typical human concrements. *Vestnik of institute of geology of komi science center of ural branch ras*. 2017;8:23–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.19110/2221-1381-2017-8-23-35>
11. Шевырин А.А., Стрельников А.И. Денситометрическая плотность мочевых конкрементов как фактор прогноза за эффективности их дезинтеграции при лечении уролитиаза. *Урологические ведомости*. 2018;8(4):17–24. <https://doi.org/10.17816/uroved8417-24>
12. Shevyrin, A. A., Strel'nikov, A. I. Densitometric density of urinary stones as a predictive factor demonstrating their efficiency of disintegration in treatment of urolithiasis. *Urologicheskie vedomosti*. 2018;8(4):17–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/uroved8417-24>
13. Муртазалиев Р.С., Шевырин А.А. Определение плотности камней мочевой системы для выбора тактики лечения мочекаменной болезни. Сборник: Молодежь – практическому здравоохранению. XIII Всероссийская с международным участием научная конференция студентов и молодых ученых-медиков. 2019. С. 151–157.
14. Murtazaliev R.S., Shevyrin, A.A. Determination of the density of urinary stones for the choice of tactics for the treatment of urolithiasis. Collection: Youth – practical health care. XIII All-Russian scientific conference of students and young medical scientists with international participation. 2019;151–157. (In Russ.)
15. Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck G. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:155A.
16. Буданов А.А., Медведев В.Л., Курзанов А.Н., и др. Паратиреоидный гормон-родственный протеин как предиктор развития мочекаменной болезни. *Инновационная медицина Кубани*. 2020;1(17):41–46.
17. Budanov A.A., Medvedev V.L., Kurzanov A.N., et al. Parathyroid hormone-related protein as predictor of urolithiasis disease development. *Innovative Medicine of Kuban*. 2020;1:41–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-17-1-41-46>
18. Порханов В.А., Медведев В.Л., Буданов А.А., и др. Определение концентрации маркеров кальциевого метаболизма у пациентов с кальций-оксалатным нефролитиазом. *Урология*. 2021;1:60–65. <https://doi.org/10.18565/urology.2021.1.60-65>
19. Porhanov V.A., Medvedev V.L., Budanov A.A., Kurzanov A.N., Basov A.A. Determination of calcium metabolism markers concentration in patients with calcium oxalate nephrolithiasis. *Urology*. 2021;1:60–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2021.1.60-65>
20. Hirose M, Tozawa K, Okada A, et al. Role of osteopontin in early phase of renal crystal formation: Immunohistochemical and microstructural comparisons with osteopontin knock-out mice. *Urol. Res*. 2012;40:121–129. <https://doi.org/10.1007/s00240-011-0400-z>
21. Камалов А.А., Охоботов Д.А., Низов А.Н. Изменение концентрации маркеров мочекаменной болезни в зависимости от степени активности камнеобразования у пациентов с рецидивирующим уролитиазом. *Урология*. 2018;1:15–19. <https://doi.org/10.18565/urol.2018.1.15-19>
22. Kamalov A.A., Okhobotov D.A., Nizov A.N. Changes in the concentration of urolatiasis markers depending on stone-forming activity in patients with recurrent urolatiasis. *Urology*. 2018;1:15–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urol.2018.1.15-19>
23. Назаров Т.Х., Ахмедов М.А., Рычков И.В., и др. Мочекаменная болезнь: этиопатогенез, диагностика и лечение. *Андрология и генитальная хирургия*. 2019;20(3):43–51. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2019-20-3-43-51>
24. Назаров Т. Х., Akhmedov M.A., Rychkov I.V., et al. Urolithiasis: etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Andrology and genital surgery*. 2019;20(3):43–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2019-20-3-43-51>
25. Назаров Т.Х., Ахмедов М.А., Стецки Е.О., и др. Значение некоторых физико-химических и биохимических факторов мочи predisposing к развитию рецидивного уроли-

тиаза. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2015;2(55): 65–71.

Nazarov T.Kh., Akhmedov M.A., Stecik E.O., et al. The value of some physicochemical and biochemical factors of urine predisposing to recurrent urolithiasis. *Preventive and clinical medicine*. 2015;2(55):65–71. (In Russ.).

16. Кадыров З.А., Сулейманов С.И., Рамишвили В.Ш., Истратов В.Г. Клинико-биохимические аспекты патогенеза уролитиаза. *Урология*. 2017;6:43–49. <https://doi.org/10.18565/urology.2017.6.43-49>

Kadyrov Z.A., Suleymanov S.I., Ramishvili V. Sh., Istratov V.G. Clinical and biochemical aspects of pathogenesis of urolithiasis. *Urology*. 2017;6:43–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/urology.2017.6.43-49>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Буданов Артем Андреевич, ассистент кафедры урологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9126-1649>

Медведев Владимир Леонидович, д. м. н., профессор, заместитель главного врача по урологии, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского, руководитель краевого уронефрологического центра, главный внештатный уролог министерства здравоохранения Краснодарского края, заведующий кафедрой урологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8335-2578>

Курзанов Анатолий Николаевич, д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и функциональной диагностики, профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0566-256X>

Басов Александр Александрович, д. м. н., доцент, профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии, старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-2262-4549>

Газимиев Эмильхан Саид-Хусейнович, студент 6 курса, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0003-4258-7156>

Финансирование:

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90089/19 «Аспиранты» от 2.09.2019 г.

Конфликт интересов отсутствует.

AUTHOR CREDENTIALS

Artem A. Budanov, Teaching Assistant of Urology Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9126-1649>

Vladimir L. Medvedev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Doctor on Urology, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1, Head of Regional uronephrologic Center, Chief External Urologist of Health Care Ministry of Krasnodar Region, Head of Urology Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8335-2578>

Anatoly N. Kyrzanov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Pharmacology and Functional Diagnostics, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0566-256X>

Aleksandr A. Basov, Professor of Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-2262-4549>

Emil'khan S. Gazimiev, 6 year student, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0003-4258-7156>

Funding: *The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research within the framework of the scientific project no. 19-315-90089/19 «Postgraduates» dated 02.09.2019.*

Conflict of interest: none declared.

<https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-47-51>

© А.Н. Пахолков^{1*}, Е.С. Суслов¹, К.А. Лашевич¹,
А.Н. Федорченко¹, В.А. Порханов^{1,2}



ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИОВЕНОЗНОЙ ФИСТУЛЫ ПОЗВОНОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ ПОМОЩИ ОККЛЮДЕРА

¹ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

✉ * А.Н. Пахолков, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, andrei_298@mail.ru

Поступила в редакцию 2 марта 2021 г. Принята к печати 3 апреля 2021 г.

Поиск оптимального подхода в лечении артериовенозных фистул брахиоцефальных артерий является одной из актуальных проблем нейрохирургии и сосудистой хирургии. Важно отметить, что для лучшего прогноза требуется своевременная диагностика и как можно более раннее разобщение фистулы. Также метод должен иметь наименьшие негативные последствия и хороший клинический эффект.

Ранее хирурги использовали лигирование сосудов открытым хирургическим способом, при этом испытывали большие технические трудности, связанные с анатомическими сложностями доступа, а также кровотечениями. За последние десятилетия эндоваскулярный подход к лечению продемонстрировал преимущества перед открытыми вмешательствами. Несмотря на малую травматичность, существует риск осложнений, таких как нецелевая эмболизация сосудов, периперационный инсульт и т.д. В данной статье нами показан опыт разобщения артериовенозной фистулы позвоночной артерии при помощи окклюдера.

Ключевые слова:

Цитировать:

артериовенозная фистула, эмболизация, церебральные артерии
Пахолков А.Н., Суслов Е.С., Лашевич К.А., Федорченко А.Н., Порханов В.А. Эндоваскулярное лечение артериовенозной фистулы позвоночной артерии при помощи окклюдера. *Инновационная медицина Кубани*. 2021;(3):47–51. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-47-51>

© Andrey N. Pakholkov^{1*}, Evgeny S. Suslov¹, Kirill A. Lashevich¹,
Alexey N. Fedorchenko¹, Vladimir A. Porhanov^{1,2}

ENDOVASCULAR TREATMENT OF VERTEBRAL ARTERIOVENOUS FISTULA USING AN OCCLUDER

¹ Research Institute – Ochapovsky Regional Hospital no. 1, Krasnodar, Russian Federation

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

✉ * Andrey N. Pakholkov, Research Institute – Ochapovsky Regional Hospital no. 1, 1 Maya str., 167, Krasnodar, 350086, andrei_298@mail.ru

Received: March 2, 2021. Accepted: April 3, 2020.

The search for the optimal approach in the treatment of brachiocephalic arteriovenous fistulas is one of the current problems of neurosurgery and vascular surgery. It is important to note that the best prognosis requires timely diagnosis and the earliest possible dissection of the fistula. Also, the method of treatment should have the least negative consequences and a good clinical effect.

Previously, surgeons used open surgical vessel ligation with great technical difficulties due to anatomical difficulties of access as well as bleeding. In recent decades, the endovascular approach to treatment has demonstrated advantages over open interventions. Despite the low traumaticity, there is a risk of complications such as untargeted vascular embolization, perioperative stroke, etc.

In this article we demonstrate the experience of arterio-venous vertebral artery fistula dissection using an occluder.

Keywords:

Cite this article as:

arterio-venous fistula, embolization, cerebral arteries
Pakholkov A.N., Suslov E.S., Lashevich K.A., Fedorchenko A.N., Porhanov V.A. Endovascular treatment of vertebral arteriovenous fistula using an occluder. *Innovative Medicine of Kuban*. 2021;(3):47–51. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-47-51>

ВВЕДЕНИЕ

Артериовенозная фистула (АВФ) – патологическое состояние кровеносных сосудов, при котором имеется аномальное прямое соединение артерии с

веной (без капиллярной фазы кровотока). АВФ позвоночных артерий (ПА) встречаются редко и заключаются в аномальном сообщении между экстракраниальным отделом позвоночной артерии (или ее



Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License.

ветвей) с позвоночной веной или глубоким венозным сплетением шеи [1]. Этиологически артериовенозные фистулы позвоночных артерий (ПА) разделяют на травматические (56%), спонтанные (32%) и ятрогенные (12%) [2, 3]. Наиболее распространенными причинами возникновения АВФ являются проникающие ранения шеи, тупые травмы шеи, ятрогенные повреждения (оперативные вмешательства на шейном отделе позвоночника, прямая чрескожная пункция общей сонной или позвоночной артерий для диагностической ангиографии, повреждение позвоночной артерии при установке центральных венозных катетеров и проч.) [4]. Предрасполагающими факторами могут быть: диспластические состояния сосудистой стенки, фибромышечная дисплазия или синдром Элерса-Данло [5, 6]. Вне зависимости от патогенеза, АВФ могут протекать бессимптомно, но при сдавлении спинного мозга или корешков, кровотечениях или синдрома обкрадывания становятся симптомными.

Скелетотопически локализация АВФ ПА распределяется следующим образом: C1–C2 – в 45% случаев, C2–C3 – в 25%, C4–C5 – в 15%, C5–C6 – в 10%, C6–C7 – в 5%, что имеет важную роль для определения тактики лечения [3].

Существует три основных вида лечения АВФ брахиоцефальных артерий (БЦА): хирургический (иссечение или разобщение артериовенозного соединения), эндоваскулярный (выключение артериовенозного соединения различными эмболизирующими или окклюдизирующими компонентами) и радиохирurgical (радиохирургия и радиотерапия). Открытое хирургическое лечение АВФ – достаточно травматичная и технически сложная манипуляция ввиду отсутствия ангиографического контроля [7]. На данный момент разобщение АВФ БЦА эндоваскулярным методом представляется более эффективным и безопасным, чем лигирование [8]. Что каса-

ется лечения, то транскатетерные техники являются методом выбора [9]. При лечении используются такие способы разобщения, как эмболизация отделяемым баллоном, микроспиралями или окклюдером, либо имплантация стент-графта. Исходя из анатомических особенностей и способа разобщения фистулы, может быть выбран как трансартериальный, так и трансвенозный доступ.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент С., 57 лет, поступил экстренно в неврологическое отделение НИИ–ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского по линии скорой медицинской помощи. Жалобы при поступлении: выраженное головокружение, двоение в глазах, тошнота, мышечная слабость в конечностях, шаткость походки.

Неврологический статус: в сознании, мнестические нарушения, сглажена правая носогубная складка, нистагм горизонтальный вправо, умеренная дилатация, мышечный тонус диффузно снижен, парезов, параличей нет, координаторные пробы выполняет с промахиванием.

По данным триплексного сканирования брахиоцефальных артерий определяются признаки гемодинамически незначимого атеросклероза экстракраниальных отделов, деформация хода обеих ПА, малый диаметр правой ПА. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга: признаки сосудистой энцефалопатии, очаговые и объемные поражения мозга отсутствуют.

Опираясь на полученные данные, больному установлен клинический диагноз: ишемический инсульт в вертебробазилярном бассейне. Вестибуло-атактический синдром.

Пациент доставлен в рентгенооперационную для выполнения ангиографии БЦА. На ангиографии определяется АВФ V1 сегмента правой ПА со сбросом контрастного препарата в позвоночную вену

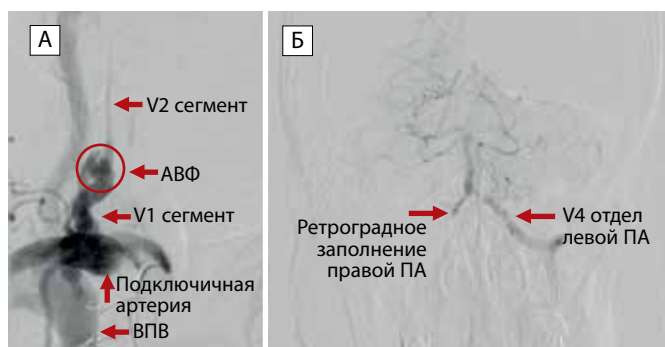


Рисунок 1. Ангиография позвоночных артерий: а) АВФ V1 сегмента правой ПА; б) ангиография левой ПА

Figure 1. Angiography of the vertebral arteries: a) AVM of the V1 segment of the right VA; b) angiography of the left VA

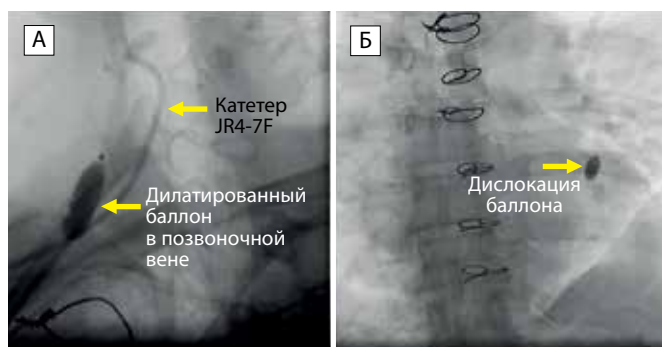


Рисунок 2. Эмболизация АВФ при помощи отделяемого баллона: а) позиционирование и дилатация; б) дислокация баллона в сегментарную ветвь левой легочной артерии

Figure 2. Embolization of the AVM with a detachable balloon: a) positioning and dilation; b) dislocation of the balloon into the segmental branch of the left pulmonary artery



Рисунок 3. Закрытие позвоночной вены окклюдером: а) отсоединенный окклюдер в ПВ; б) ангиография правой ПА

Figure 3. Closure of the vertebral vein with an occluder: a) a disconnected occluder in the VV; b) angiography of the right VA



Рисунок 4. Контрольная ангиография через 6 месяцев

Figure 4. Control angiography after 6 months

(ПВ) (рис. 1а). Правая ПА заполняется антеградно до V3 сегмента, V4 сегмент – ретроградно из левой ПА. Левая ПА – без препятствий кровотоку (рис. 1б). Учитывая наличие АВФ и соответствующую клиническую картину, принято решение об эндоваскулярном разобщении АВФ.

Первой была предпринята попытка эмболизации при помощи отделяемого баллона. Пунктирована правая плечевая артерия, установлен интродьюсер 7F. Проводниковый катетер JR4–7F заведен в проксимальный отдел правой ПА. При помощи проводника 0,014” микрокатетер заведен в дренирующую вену. Отделяемый баллон спозиционирован в ПВ (рис. 2а). После раздувания и отделения баллона произошла его миграция в сегментарную ветвь левой легочной артерии (ЛА), клинически никак себя не проявившую (рис. 2б). Вследствие этого было принято решение трансвенозным доступом выполнить разобщение АВФ уже при помощи окклюдера.

Пунктирована правая общая бедренная вена, установлен интродьюсер 7F. Проводниковый катетер JR4–7F заведен в правую ПВ. Под контролем ангиографии из правой ПА окклюдер типа «Vascular Plug» 12/8 мм доставлен и спозиционирован в проксимальном отделе ПВ. После отделения окклюдера от системы доставки на ангиографии определяется значительное снижение скорости кровотока по АВФ (рис. 3а), а также отмечается антеградное заполнение V4 сегмента правой ПА (рис. 3б).

В последующем были предприняты множественные безуспешные попытки извлечения баллона из ЛА при помощи петли, ловушки и биопсийных щипцов. По окончании операции выполнен мануальный гемостаз, наложены давящие повязки. Пациент выписан на 6-е сутки в удовлетворительном состоянии, в динамике с улучшением.

Спустя 6 мес. больной планово госпитализирован для коррекции лечения. Отмечался регресс неврологической симптоматики. Выполнена контрольная ангиография:

установлено отсутствие патологического сброса контрастного препарата. Препятствий кровотоку по правой ПА не выявлено (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Хирургический подход к лечению АВФ ПА в большинстве случаев не оправдан. Классическое хирургическое вмешательство основано на лигировании фистулы или использовании шунтирующей операции с применением венозного трансплантата от подключичной артерии к V3 сегменту ПА при множественных, сложных свищах с несколькими питающими сосудами. Данные операции довольно часто сопряжены с массивными интраоперационными кровотечениями и повреждениями окружающих анатомических структур, а также возникновением неврологического дефицита у пациентов [10].

Эндоваскулярные окклюзирующие операции с применением различных устройств, разработанных для достижения окклюзии АВФ и сохранения основной артерии, считаются методом выбора в лечении данной патологии [5]. Применение частичных эмболических агентов и цианоакрилатного клея недопустимо при лечении высокопоточковых АВФ, так как они, скорее всего, будут дислоцированы быстрым током крови без окклюзии свища. Эндоваскулярное лечение при помощи отделяемого баллона предпочтительнее эмболизации спиралями или установки стент-графта, а также лигирования. Отделяемые баллоны в большей степени подходят для лечения, поскольку их можно многократно надувать и сдувать перед отсоединением, тем самым достигая оптимального позиционирования для полной окклюзии АВФ [11]. Однако существует риск дислокации баллона и, как следствие, рецидива фистулы. Когда визуализация фистулы затруднена или скрыта за сосудистыми эктазиями, применение отделяемых спиралей демонстрирует ряд преимуществ, таких как тромбоз просвета АВФ, индуцированный электролизом, и возможность

извлечения спирали при неудовлетворительном позиционировании. Эти преимущества помогают снизить риск эмболических осложнений, особенно при высокопоточных фистулах, сохраняя проходимость доминантной артерии [12].

В одной из своих работ F. Briganti и соавт. проанализировали имеющуюся мировую литературу по лечению данной патологии эндоваскулярным способом. Всего было прооперировано 29 пациентов. 12 (41%) – при помощи отделяемого баллона, при этом все АВФ были закрыты с сохранением просвета ПА, за исключением одного, которому потребовалось хирургическое вмешательство. Эмболизация спиралями была выполнена у 16 пациентов (55%). Таким образом, 27 больных были успешно пролечены без какого-либо неврологического дефицита. Выбор метода эмболизации (отделяемым баллоном, спиралями или комбинированное лечение) должен основываться на анатомии фистулы и основного сосуда, а также скорости сброса в дренирующую вену. Согласно заключениям авторов, если поток АВФ низкий и ход фистулы локализован, стоит выполнить эмболизацию при помощи спиралей. При высоком потоке, когда окклюзия основного сосуда не проявляется неврологической симптоматикой, а ход и устье фистулы не удается четко локализовать, рекомендуется баллонная окклюзия или комбинированное лечение (спираль и клей, спираль и баллон) [13]. Опираясь на данные заключения, от эмболизации при помощи микроспиралей решено воздержаться по причине большого диаметра фистулы и высокой скорости кровотока [14].

На данный момент в мировой практике опыт применения стент-графтов для лечения АВФ ПА ограничен [15]. Однако эти устройства могут выступать альтернативой при лечении данной патологии, особенно для сохранения проходимости просвета ПА. Стоит учитывать, что они очень жесткие и не подходят для девирированных сосудов [16]. От данного метода решено воздержаться ввиду желания сохранить анатомию артерии и тем самым избежать проблем рестенозирования в просвете имплантированного стент-графта, а также опасности его неплотного прилегания к стенкам артерии [17].

Эндоваскулярные методики лечения АВФ также могут быть ассоциированы с рядом осложнений. Как и при хирургическом вмешательстве, могут возникать постпроцедурные ишемические или тромбоэмболические осложнения, а также повреждения сосудов. Отделяемые баллоны и спирали являются эмболическими материалами и могут мигрировать из целевого сосуда [11, 18, 19].

Отсутствие многоцентровых рандомизированных исследований заставляет хирурга искать пути решения, основываясь на личном опыте и опыте лечения данных пациентов в отдельных клиниках.

ВЫВОДЫ

Эндоваскулярные методы лечения АВФ ПА являются достаточно эффективными и относительно безопасными. На сегодняшний день не существует рекомендаций по оптимальному лечению АВФ, а отделяемые баллоны, спирали и комбинированное лечение можно считать перспективными направлениями.

При высокой квалификации персонала и достаточной оснащенности рентгенооперационной применение окклюдеров для разобщения АВФ экстракраниальных отделов БЦА достаточно эффективно и безопасно. Также обращают на себя внимание меньшая травматизация, в сравнении с открытой хирургией, более ранняя активизация и быстрая реабилитация пациентов. На наш взгляд, необходимо проведение многоцентровых рандомизированных исследований для оценки отдаленных результатов и разработки рекомендаций для лечения данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Deans WR, Bloch S, Leibrock L, et al. Arteriovenous fistula in patients with neurofibromatosis. *Radiology*. 1982;144(1):103–7. PMID: 6806851. <https://doi.org/10.1148/radiology.144.1.6806851>
2. Vinchon M, Laurian C, George B, et al. Vertebral arteriovenous fistulas: a study of 49 cases and review of the literature. *Cardiovasc Surg*. 1994;2(3):359–69. PMID: 8049975.
3. Halbach VV, Higashida RT, Hieshima GB. Treatment of vertebral arteriovenous fistulas. *AJR Am J Roentgenol*. 1988;150(2):405–12. PMID: 3257333. <https://doi.org/10.2214/ajr.150.2.405>
4. Modi M, Bapuraj JR, Lal A, et al. Vertebral arteriovenous fistula presenting as cervical myelopathy: a rapid recovery with balloon embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(6):1253–6. PMID: 19768495. <https://doi.org/10.1007/s00270-009-9708-2>
5. Gao P, Chen Y, Zhang H, et al. Vertebral arteriovenous fistulae (AVF) in neurofibromatosis type 1: a report of two cases. *Turk Neurosurg*. 2013;23(2):289–93. PMID: 23546922. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.4993-11.0>
6. Patro SN, Gupta AK, Arvinda HR, et al. Combined transarterial and percutaneous coiling of a spontaneous vertebrovertebral fistula associated with neurofibromatosis Type 1. Case report. *J Neurosurg*. 2009;111(1):37–40. PMID: 19301970. <https://doi.org/10.3171/2008.12.JNS081209>
7. O'Shaughnessy BA, Bendok BR, Parkinson RJ, et al. Transarterial coil embolization of a high-flow vertebrojugular fistula due to penetrating craniocervical trauma: case report. *Surg Neurol*. 2005;64(4):335–40. PMID: 16182005. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2004.11.010>
8. Edwards MK, Christenson EN, Corliss BM, et al. Vertebral arteriovenous fistula: an unwelcome thrill. *Case Rep Emerg Med*. 2017;2017:8386459. PMID: 28480086. PMID: PMC5396428. <https://doi.org/10.1155/2017/8386459>
9. Beaujeux RL, Reizine DC, Casasco DC, et al. Endovascular treatment of vertebral arteriovenous fistula. *Radiology*. 1992;183(2):361–7. PMID: 1561336. <https://doi.org/10.1148/radiology.183.2.1561336>
10. Wang Q, Song D, Chen G. Endovascular treatment of high-flow cervical direct vertebro-vertebral arteriovenous

fistula with detachable coils and onyx liquid embolic agent. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153(2):347–52. PMID: 21058042. <https://doi.org/10.1007/s00701-010-0850-z>

11. Miralbes S, Cattin F, Andrea I, et al. Vertebral arteriovenous fistula: endovascular treatment with electrodetachable coils. *Neuroradiology*. 1998;40(11):761–2. PMID: 9860130. <https://doi.org/10.1007/s002340050680>

12. Briganti F, Tedeschi E, Leone G, et al. Endovascular treatment of vertebro-vertebral arteriovenous fistula. A report of three cases and literature review. *Neuroradiol J*. 2013;26(3):339–46. PMID: 23859293. PMCID: PMC5278851. <https://doi.org/10.1177/197140091302600315>

13. Bahar S, Chiras J, Carpena JP, et al. Spontaneous vertebro-vertebral arterio-venous fistula associated with fibro-muscular dysplasia. Report of two cases. *Neuroradiology*. 1984;26(1):45–9. PMID: 6738842. <http://doi.org/10.1007/BF00328203>

14. Briganti F, Tortora F, Marseglia M, et al. Covered stent implantation for the treatment of direct carotid-cavernous fistula and its mid-term follow-up. *Interv Neuroradiol*. 2009;15(2):185–90. PMID: 20465897 PMCID: PMC3299020. <https://doi.org/10.1177/159101990901500208>

15. Priestley R, Bray P, Bray A, et al. Iatrogenic vertebral arteriovenous fistula treated with a hemobahn stent-graft. *J Endovasc Ther*. 2003;10(3):657–63. PMID: 12932183. <https://doi.org/10.1177/152660280301000337>

16. Gordhan A. Onyx embolization of high-flow spontaneous cervical vertebral arteriovenous fistula. *Vasc Endovascular Surg*. 2012;46(6):484–6. PMID: 22723260. <https://doi.org/10.1177/1538574412452156>

17. Yoshida S, Nakazawa K, Oda Y. Spontaneous vertebral arteriovenous fistula: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2000;40(4):211–5. PMID: 10853320. <https://doi.org/10.2176/nmc.40.211>

18. Alaraj A, Wallace A, Amin-Hanjani S, et al. Endovascular implantation of covered stents in the extracranial carotid and vertebral arteries: case series and review of the literature. *Surg Neurol Int*. 2011;2:67. PMID: 21697983. PMCID: PMC3115199.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пахолков Андрей Николаевич, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3042-0992>

Сулов Евгений Сергеевич, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, НИИ – ККБ № 1

им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5662-1864>

Лашевич Кирилл Андреевич, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0492-0739>

Федорченко Алексей Николаевич, д. м. н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5589-2040>

Порханов Владимир Алексеевич, академик РАН, д. м. н., профессор, 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). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHOR CREDENTIALS

Andrey N. Pakholkov, Surgeon, X-Ray Surgery Department, Research Institute – Ochapovsky Regional Hospital no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3042-0992>

Evgeny S. Suslov, Surgeon, X-Ray Surgery Department, Research Institute – Ochapovsky Regional Hospital no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5662-1864>

Kirill A. Lashevich, Surgeon, X-Ray Surgery Department, Research Institute – Ochapovsky Regional Hospital no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0492-0739>

Alexey N. Fedorchenko, Dr. of Sci. (Med.), Head of the X-ray Diagnosis and Treatment Department, Research Institute – Ochapovsky Regional Hospital no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5589-2040>

Vladimir A. Porhanov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Doctor of Research Institute – Ochapovsky Regional Hospital no. 1; Head of the Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Funding: the study was not sponsored.

Conflict of interest: none declared.

<https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-52-56>

© А.А. Волков*, Н.В. Будник, И.Д. Мустапаев



БУККАЛЬНАЯ УРЕТЕРОПЛАСТИКА У ПАЦИЕНТА С ПРОТЯЖЕННОЙ СТРИКТУРОЙ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА МОЧЕТОЧНИКА ЕДИНСТВЕННОЙ ПОЧКИ

Госпиталь для ветеранов войн, г. Ростов-на-Дону, Россия

✉ *А.А. Волков, Госпиталь для ветеранов войн, 344025, г. Ростов-на-Дону, ул. 26 линия, 27, volkov73a@bk.ru

Поступила в редакцию 22 июля 2021 г. Исправлена 8 сентября 2021 г. Принята к печати 11 сентября 2021 г.

Буккальная уретеропластика считается редкой операцией в урологии, и показания для ее выполнения до сих пор четко не определены. Нами описан клинический случай успешного замещения части проксимального отдела мочеточника буккальным графтом у пациента с единственной почкой, которая длительно дренировалась нитиноловым стентом, в дальнейшем подвергнувшись инкрустации, что привело к установке постоянного нефростомического дренажа. У пациента отсутствовали послеоперационные осложнения, проходимость мочевых путей восстановлена полностью.

Ключевые слова:

Цитировать:

буккальный графт, реконструкция мочеточника, стриктура мочеточника, уретеропластика Волков А.А., Будник Н.В., Мустапаев И.Д. Буккальная уретеропластика у пациента с протяженной стриктурой проксимального отдела мочеточника единственной почки. *Инновационная медицина Кубани.* 2021;(3):52–56. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-52-56>

©Andrey A. Volkov*, Nicholay V. Budnik, Irbaykhan D. Mustapaev

BUCCAL URETEROPLASTY IN A PATIENT WITH AN EXTENDED STRICTURE OF THE PROXIMAL URETER OF A SOLITARY KIDNEY

Hospital of War Veterans, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ *Andrey A. Volkov, Hospital of War Veterans, st. 26 line, 27, Rostov-on-Don, 344025, volkov73a@bk.ru

Received: July 22, 2021. Received in revised form: September 8, 2021. Accepted: September 11, 2021.

Buccal ureteroplasty is considered a rare operation in urology and the indications for its implementation are still not clearly defined. We have described a clinical case of successful replacement of a part of the proximal ureter with a buccal graft in a patient with a single kidney, which was drained for a long time with a nitinol stent, which was subsequently incrustated, which led to the installation of a permanent nephrostomy drainage. The patient had no postoperative complications, the patency of the urinary tract was fully restored.

Keywords:

Cite this article as:

Buccal mucosa graft, ureteral reconstruction, ureteral stricture, ureteroplasty Volkov A.A., Budnik N.V., Mustapaev I.D. Buccal ureteroplasty in a patient with an extended stricture of the proximal ureter of a solitary kidney. *Innovative Medicine of Kuban.* 2021;(3):52–56. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-52-56>

ВВЕДЕНИЕ

Протяженные стриктуры и облитерации мочеточника единственной почки продолжают оставаться проблемой в современной урологии [1, 2]. Наличие данного заболевания является показанием для проведения сложных реконструктивных операций с использованием тканей собственных мочевых путей пациента, изолированных кишечных сегментов или аутотрансплантации почки [3]. Известно, что протяженные стриктуры/облитерации мочеточника являются следствием предыдущих операций, что, естественно, приводит к дефициту собственного

пластического материала для реконструкции верхних мочевых путей (ВМП) [4, 5]. При невозможности выполнения данных вмешательств по причине соматического состояния пациента урологи зачастую вынуждены прибегать к чрескожной нефростомии (ЧН) или стентированию мочеточника [6]. Однако наружное дренирование почки резко ухудшает качество жизни пациента, а стандартные мочеточниковые стенты не позволяют длительно дренировать ВМП. Одной из альтернатив хирургического лечения протяженной обструкции ВМП может быть эндопротезирование мочеточника путем



Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License.

установки нитиноловых стентов, что не исключает развития различных осложнений [7–9]. На этом фоне остается актуальной дальнейшая разработка такого относительно нового направления хирургического лечения протяженной обструкции ВМП, как буккальная уретеропластика.

Представляем клиническое наблюдение хирургического лечения пациента с протяженной стриктурой мочеточника единственной левой почки.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент С., 62 года, поступил в клинику в плановом порядке, предъявлял жалобы на наличие нефростомического дренажа.

Из анамнеза: в 1992 г. мужчине выполнена нефрэктомия справа по поводу случайно диагностированного терминального гидронефроза. В сентябре 2017 г. больной доставлен в урологическое отделение по месту жительства с признаками обструктивного пиелонефрита, гидронефроза слева, симптомами острой почечной недостаточности. Пациенту по экстренным показанием выполнена ЧН слева. Известно, что больной имеет выраженную сопутствующую патологию – хронический вирусный гепатит С, язвенную болезнь желудка, постинфарктный кардиосклероз, варикозную болезнь вен нижних конечностей, осложненную хронической венозной недостаточностью 3 ст. В ноябре 2017 г. в результате проведения ретроградной уретеропиелографии слева диагностирована протяженная стриктура мочеточника единственной левой почки, тогда же установлен постоянный мочеточниковый стент. Нефростома удалена. В дальнейшем дважды выполнялась замена мочеточникового стента, отмечалась их быстрая инкрустация.

Учитывая сопутствующую патологию, которая препятствовала выполнению сложной реконструктивной операции, в июле 2018 г. в одной из урологических клиник принято решение установить в верхнюю треть мочеточника нитиноловый эндопротез с целью обеспечения длительного адекватного оттока мочи. Однако 10.11.2020 г., в связи с развившейся клиникой обструктивного пиелонефрита, мужчине выполнена срочная ЧН слева. 18.01.21 г. во время уретероскопии слева установлено, что просвет мочеточника свободен до уровня стента и определяется инкрустация его дистального конца. Пациенту выполнена контактная литотрипсия, но реканализация просвета стента не была достигнута. Больному в дальнейшем проводилась неоднократная замена нефростомического дренажа, на фоне периодического нарушения оттока мочи по нефростоме отмечались attacks пиелонефрита.

Пациент поступил в хирургический центр «Госпиталя ветеранов войн» Ростовской области с це-

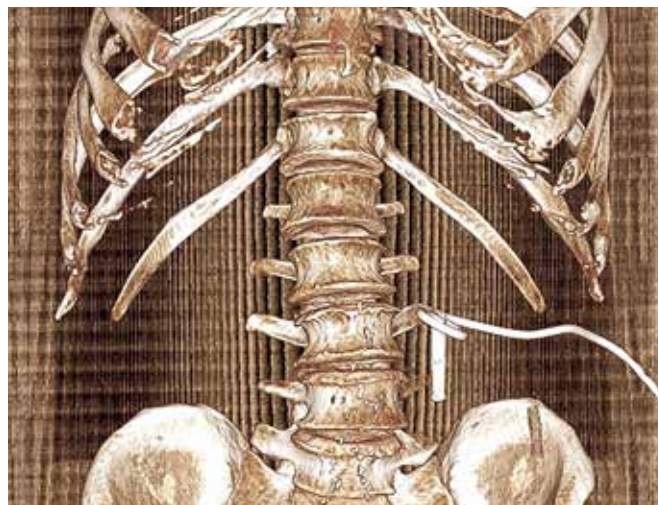


Рисунок 1. Данные МСКТ без контрастирования пациента С. до операции

Figure 1. Preoperative MSCT without contrast in patient C.

люю восстановления оттока мочи по мочеточнику. Состояние при поступлении относительно удовлетворительное. Кожные покровы чистые, температура тела в норме, периферических отеков нет. Пульс 64 уд. в мин, ритмичный. Артериальное давление 135/80 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены. Частота дыхания 16 в мин, при аускультации дыхание везикулярное. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Симптом поколачивания слева слабо положительный. Нефростомический дренаж функционирует. Суточный диурез: 2100–2300 мл. В общем анализе мочи от 2.03.2021 г.: Нв. – 125 г/л, эритроциты – $4,8 \times 10^{12}$, лейкоциты – $5,3 \times 10^9$, СОЭ – 20 мм/ч. Биохимический анализ крови от 2.03.2021 г.: глюкоза – 4,9 ммоль/л, мочевины – 8,6 ммоль/л, креатинин – 97 мкмоль/л, общий белок – 82 г/л, билирубин общий – 6,4 ммоль/л, АЛТ – 11,1 Ед/л, АСТ – 15,8 Ед/л. Биохимическая коагулограмма, электролиты крови и анализ кислотно-основного равновесия крови от 2.03.2021 г. – без патологических сдвигов. Мультиспиральная компьютерная томография без контрастирования – в верхней трети мочеточника и ЛМС визуализируется эндопротез – стент внутреннего дренирования «Пружина» (МИТ) (рис. 1).

Учитывая желание пациента избавиться от постоянного мочевого дренажа, его сложный коморбидный статус, 4.03.2021 г. выполнена операция – пластика верхней трети мочеточника буккальным графтом (БГ) методом onlay.

ТЕХНИКА ОПЕРАЦИИ

Внебрюшинно выделен нижний полюс левой почки. Нефростома удалена. При ревизии забрюшинного пространства обратил на себя внимание стекловидный отек паранефральной клетчатки с вовлечением

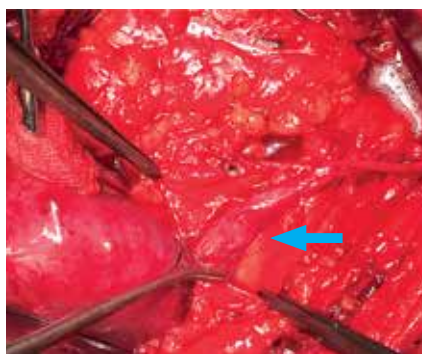


Рисунок 2. Буккальная уретеропластика. Выделена верхняя треть мочеочника. Стрелкой указана локализация стента-пружины

Figure 2. Buccal ureteroplasty. The upper third of the ureter is highlighted. The arrow indicates the localization of the spring-like stent



Рисунок 3. Буккальная уретеропластика. Стенка мочеочника рассечена над стентом-пружиной

Figure 3. Buccal ureteroplasty. The ureteric wall is dissected over the spring-like stent



Рисунок 4. Буккальная уретеропластика. Начало фиксации БГ к стенке мочеочника

Figure 4. Buccal ureteroplasty. The beginning of fixation of the BMG to the ureteric wall

верхней трети мочеочника, который был выделен и взят на держалку (рис. 2).

Пальпаторно в 5 см от лоханочно-мочеочникового сегмента в мочеочнике определялась плотная трубчатая структура (пружина-стент). Мочеочник рассечен над стентом продольно (рис. 3).

Визуализированная пружина-стент извлечена из мочеочника, в некоторых участках стент интимно сращен со слизистой, его просвет практически полностью инкрустирован конкрементами. Слизистая мочеочника в зоне расположения стента оте-

чая, гиперемированная, с буллезными изменениями, ниже определяется участок облитерации длиной 1,0 см. Разрез мочеочника продлен дистально по его переднелатеральной поверхности и проксимально по стенке лоханки до появления здоровых тканей. Длина дефекта составила 6 см.

По мочеочнику до мочевого пузыря проведена струна, по которой установлен мочеочниковый стент 7 Ш. Почечный конец стента установлен в лоханку. Затем по общепринятым правилам выполнен забор БГ из ротовой полости в пределах подслизистого слоя размерами 1,5×6,0 см. БГ обработан – удалены элементы подслизистого слоя. Выполнен гемостаз раны ротовой полости, ушивание дефекта слизистой не проводилось. БГ уложен слизистой оболочкой внутрь в просвет мочеочника над стентом. Произведено сшивание краев рассеченного мочеочника по его переднелатеральной поверхности с латеральными краями лоскута непрерывным монокриловым швом 4/0 (рис. 4).

При осмотре обращает на себя внимание умеренное взбухание самого лоскута при заполнении мочеочника мочой. С использованием шовного материала монокрил 4/0 выполнена фиксация пряжи сальника над лоскутом с подхватом последнего двумя швами по принципу гамака. К месту операции подведен страховой дренаж, выведен через контрапертуру в поясничной области. Рана ушита послойно наглухо. Осуществлен контроль гемостаза. Наложена асептическая повязка. Длительность операции – 2 ч 15 мин. Кровопотеря – 100 мл.

Послеоперационный период протекал гладко. Дренаж из забрюшинного пространства удален на 3-и сутки, выделения мочи по нему не наблюдали.

Пациент поступил повторно через 6 недель после операции. 15.04.2021 г. удален стент, выполнена контрольная ретроградная уретеропиелография – определяется полная проходимость мочеочника (рис. 5).

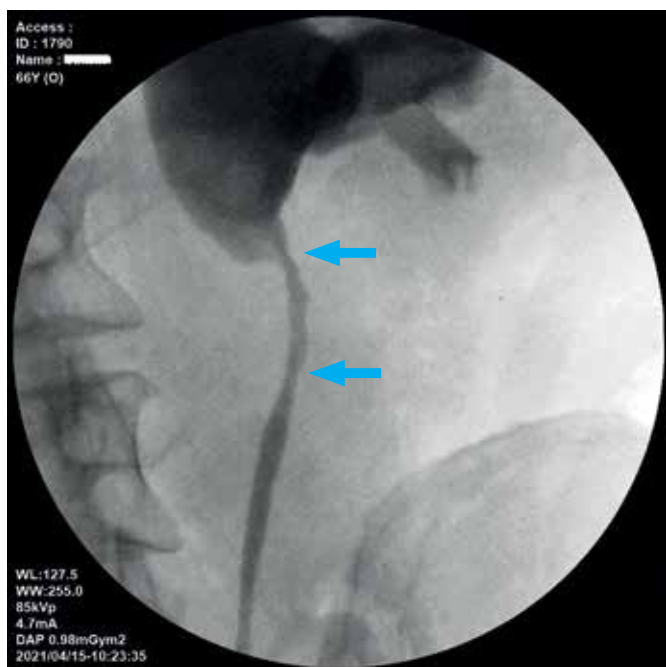


Рисунок 5. Ретроградная уретеропиелография. Определяется полная проходимость мочеочника. Стрелками указана область заместительной уретеропластики

Figure 5. Retrograde ureteropyelography. Complete patency of the ureter is determined. The arrows indicate the area of substitutive ureteroplasty

Мужчина осмотрен через 3 мес. после оперативно-го вмешательства – ЧЛС единственной почки не расширена, мочеиспускание без особенностей. Суточный диурез – 1,5–2 литра мочи светлого цвета. Жалоб не предъявляет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие протяженной стриктуры/облитерации мочеточника у пациентов с высоким риском тяжелых послеоперационных осложнений заставляет урологов искать различные пути решения этой проблемы. У данного больного применялось эндопротезирование мочеточника с использованием нитинолового стента, как альтернатива ЧН. Однако у мужчины достаточно быстро развилась обструкция просвета эндопротеза на фоне его инкрустации конкрементами. Попытка выполнения контактной уретеролитотрипсии не привела к успеху, пациенту была повторно установлена ЧН. Многие авторы отмечают, что к недостаткам эндопротезирования мочеточника относятся гиперплазия уротелия вокруг него, а также инкрустация стента, приводящая к его непроходимости, или миграция [10–12].

Учитывая эти факторы, было принято решение выполнить пациенту заместительную уретеропластику с использованием БГ – метода более простого, и обычно не имеющего тяжелых осложнений, по сравнению с реконструкциями мочеточника кишечными сегментами [13–15]. Больной настаивал на избавлении его от нефростомы. Многие авторы считают, что реконструктивные операции на мочевых путях лучше поддерживают почечную функцию, чем просто отведение мочи [16], которое в дальнейшем приводит к прогрессирующему ухудшению почечной функции и гибели почки.

Применение свободного лоскута слизистой ротовой области обеспечивает восстановление проходимости ВМП, избавляет больных от постоянных мочевых дренажей и улучшает качество жизни. Техника операции проста, воспроизводима, а используемый пластический материал – буккальный графт практически всегда доступен для забора в необходимых для операции количествах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует возможность выполнения буккальной уретеропластики у пациента с протяженной стриктурой мочеточника единственной почки. Данная методика хирургического лечения может служить вариантом выбора у пациентов с выраженной сопутствующей патологией после различных оперативных вмешательств в этой области.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Arvind PG, Abhishek GS, Mohammed RI, Parag S, et al. Robotic buccal mucosa graft ureteroplasty (inlay and onlay) for upper ureteric stricture: point of technique. *J Minim Access Surg.*

2018;14(4):357–361. PMID: 29483376. PMCID: PMC6130176. <https://doi.org/10.4103/jmas.JMAS18817>

2. Xiong S, Zhu W, Li X, Zhang P, Wang H, Li X. Intestinal interposition for complex ureteral reconstruction: a comprehensive review. *Int J Urol.* 2020;27(5):377–386. PMID: 32189401. <https://doi.org/10.1111/iju.14222>

3. Knight RB, Hudak SJ, Morey AF. Strategies for open reconstruction of upper ureteral strictures. *Urol. Clin. North Am.* 2013;40(3):351–61. PMID: 23905933. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2013.04.005>

4. Nishimura Y, Moriya K, Nakamura M, Kitta T, et al. Laparoscopic ureterocalicostomy for ureteropelvic junction obstruction in a 10-year-old female patient: a case report. *BMC Reserch Notes.* 2017;10(1):247. PMID: 28683770. PMCID: PMC5500951. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2569-x>.

5. Volkov AA, Budnik NV, Zuban ON, et al. Buccal ureteroplasty for recurrent extended strictures and obliterations of distal ureter. *Bulletin of RSMU.* 2020;6:113–20. <https://doi.org/10.24075/brsmu.2020.079>

6. Hofer MD, Aguilar-Cruz HJ, Singla N, et al. Expanding applications of renal mobilization and down ward nephropexy in ureteral reconstruction. *Urology.* 2016;94:232–236. PMID: 27112510. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.04.008>

7. Burgos FJ, Linares A, Gomez V, et al. Efficacy of self-expanding metallic stents for treatment of ureteral obstruction. *Eur Urol Suppl.* 2001;39(5):86.

8. Kallidonis PS, Georgiopoulos IS, Kyriazis ID, et al. Drugeluting metallic stents in urology. *Indian J Urol.* 2014;30(1):8–12. PMID: 24497674. PMCID: PMC3897059. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.124198>

9. Kallidonis P, Kotsiris D, Sanguedolce F, et al. Young academic urologists of the European Association of Urology – endourology, urolithiasis working party. The effectiveness of ureteric metal stents in malignant ureteric obstructions: a systematic review. *Arab J Urol.* 2017;15(4):280–288. PMID: 29234529. PMCID: PMC5717459. <https://doi.org/10.1016/j.aju.2017.08.004>

10. Гулиев Б.Г., Загазев А.М. Отдаленные результаты эндопротезирования протяженных сужений мочеточника нитиноловыми стентами. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2015;2:64–67.

Guliev BG, Zagazhev AM. Long-term results of stenting for extended ureteral strictures using nitinol stents. *Experimental and clinical urology.* 2015;2:64–67. (In Russ.).

11. Khoo CC, Abboudi H, Cartwright R, El-Husseiny T, Dasgupta R. Metallic ureteric stents in malignant ureteric obstruction: a systematic review. *Urology.* 2018;118:12–20. PMID: 29408390. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.01.019>

12. Morcillo E, Fernández I, Pamplona M, Sánchez-Margallo FM, Soria F. Stents uretrales metálicos. Presente y futuro [Metallic ureteral stents. Present and future]. *Arch Esp Urol.* 2016;69(8):583–594. PMID: 27725334 (In Spanish).

13. Волков А.А., Зубань О.Н., Будник Н.В., Саенко Г.И. Хирургическое лечение протяженных стриктур и облитераций мочеточника с использованием графта слизистой ротовой полости – собственный опыт. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2020;3:124–131. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-124-131>

Volkov AA, Zuban ON, Budnik NV, Saenko GI. Surgical treatment of extended strictures and ureteral obliterations using oral mucosa graft. Our own experience. *Experimental and clinical urology.* 2020;3:124–131 (In Russ.). <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-124-131>

14. Катибов М.И., Богданов А.Б., Довлатов З.А. Буккальная уретеропластика: обновленная версия обзора литературы 2020. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2020;3:118–123. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-118-123>

Katibov MI, Bogdanov AB, Dovlatov ZA. Buccal urethroplasty: 2020 literature review update. *Experimental and clinical urology*. 2020;3:118–123. (In Russ.). <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-118-123>

15. Hefermehl LJ, Tritschler S, Kretschmer A, et al. Open ureteroplasty with buccal mucosa graft for long proximal strictures: A good option for a rare problem. *Investig Clin Urol*. 2020;61(3):316–322. PMID: 32377609. PMCID: PMC7189109. <https://doi.org/10.4111/icu.2020.61.3.316>

16. Kumar A, Dangi AD, Mukha RP, et al. Can kidneys be saved in patients with urinary tuberculosis? A study in the era of modern chemotherapy and surgical armamentarium. *Int J Urol*. 2019;26(5):551–557. PMID: 30803052. <https://doi.org/10.1111/iju.13926>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Волков Андрей Александрович, к. м. н., начальник хирургического центра ГБУ, Госпиталь для ветеранов войн Ростовской области (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8374-191X>

Будник Николай Валерьевич, к. м. н., начальник ГБУ, Госпиталь для ветеранов войн Ростовской области (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9672-2571>

Мустапаев Ирбайхан Даниялович, врач-уролог хирургического центра ГБУ, Госпиталь для ветеранов войн Ростовской области (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4974-4310>

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHOR CREDENTIALS

Andrey A. Volkov, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Surgical Center of the State Budgetary Institution Hospital for War Veterans of the Rostov Region (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8374-191X>

Nikolay V. Budnik, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Surgical Center of the State Budgetary Institution Hospital for War Veterans of the Rostov Region. <https://orcid.org/0000-0002-9672-2571>

Irbaikhan D. Mustapaev, Urologist of the Surgical Center of the Surgical Center of the State Budgetary Institution Hospital for War Veterans of the Rostov Region (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4974-4310>

Funding: *the study was not sponsored.*

Conflict of interest: *none declared.*

<https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-57-63>

© **Е.А. Пасечникова^{1*}, В.Н. Бодня^{1,2}, С.В. Шаров³,
Д.В. Кадомцев³, А.Ю. Георгиева¹, А.И. Стукань³**



ЖИДКОСТНАЯ БИОПСИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

² Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

³ Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар, Россия

✉ * Е.А. Пасечникова, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, pasechnikovali@rambler.ru

Поступила в редакцию 16 февраля 2021 г. Исправлена 30 мая 2021 г. Принята к печати 16 августа 2021 г.

Актуальность	Жидкостная биопсия (ЖБ) является перспективным методом диагностики злокачественных новообразований. Она позволяет определить уровень свободно циркулирующих опухолевых клеток – микрометастазов, опухолевой ДНК, микроРНК и экзосом в плазме крови, а также выявить различные генетические изменения. В рамках данной работы проведен литературный обзор актуальных научных публикаций, посвященных методике жидкостной биопсии, индексированных в PubMed.
Цель	Оценка эффективности и особенностей проведения данной методики, в сравнении со стандартными методами морфологической верификации онкологических заболеваний, а также целесообразность ее применения в клинической практике. По сравнению с тканевой биопсией, ЖБ имеет следующие преимущества: простоту и скорость исследования, легкую повторяемость и малоинвазивность, возможность динамического мониторинга прогрессирования – общей клональной трансформации опухоли, а также появления резистентности к лечению. К недостаткам данного метода относят низкую чувствительность, сложность правильной интерпретации биомаркеров и определения их специфичности, высокий риск ложноположительных и ложноотрицательных результатов из-за присутствия dormantных опухолевых клеток.
Заключение	На данный момент в рамках клинической практики анализ с применением метода жидкостной биопсии нуждается в стандартизации и непрерывной апробации.
Ключевые слова:	жидкостная биопсия, диагностика, биомаркер, микрометастазы
Цитировать:	Пасечникова Е.А., Бодня В.Н., Шаров С.В., Кадомцев Д.В., Георгиева А.Ю., Стукань А.И. Жидкостная биопсия: современное состояние проблемы. <i>Инновационная медицина Кубани</i> . 2021;(3):57–63. https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-57-63

© **Elizaveta A. Pasechnikova^{1*}, Vadim N. Bodnya^{1,2}, Sergey V. Sharov³,
Dmitry V. Kadomtsev³, Anastasiya Y. Georgieva¹, Anastasiya I. Stukan³**

LIQUID BIOPSY: THE CURRENT STATE OF THE ISSUE

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Research Institute – Ochapovsky Regional Hospital no. 1, Krasnodar, Russian Federation

³ Clinical Oncology Dispensary no. 1, Krasnodar, Russian Federation

✉ * E.A. Pasechnikova, Kuban State Medical University, 4, M. Sedina str, Krasnodar, 350063, pasechnikovali@rambler.ru

Received: February 16, 2021. Received in revised form: May 30, 2021. Accepted: August 16, 2021.

Background	Liquid biopsy is a promising method of diagnosing malignant tumors. It allows determining the level of free circulating tumor cells – micrometastases, tumor DNA, microRNA and exosomes in blood plasma, as well as detecting various genetic changes. This work included a literature review of current scientific publications on liquid biopsy techniques indexed in PubMed.
Objective	The aim of the study was to evaluate the efficacy and peculiarities of this technique in comparison with standard methods of morphological verification of oncological diseases, as well as the feasibility of its use in clinical practice. Compared to tissue biopsy LB has the following advantages: simplicity and speed of examination, easy repeatability and low invasiveness, possibility of dynamic monitoring of tumor progression – general clonal transformation as well as the appearance of resistance to treatment. The disadvantages of this method include low sensitivity, difficulty in proper interpretation of biomarkers and determination of their specificity, high risk of false positive and false negative results due to the presence of dormant tumor cells.
Conclusion	Currently, liquid biopsy analysis in clinical practice requires standardization and continuous validation.



Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License.

Keywords:

Cite this article as:

liquid biopsy, diagnostics, biomarker, micrometastases

Pasechnikova E.A., Bodnya V.N., Sharov S.V., Kadomtsev D.V., Georgieva A.Y., Stukan A.I. Liquid biopsy: the current state of the issue. *Innovative Medicine of Kuban*. 2021;(3):57–63. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-57-63>

ВВЕДЕНИЕ

Своевременная диагностика злокачественных новообразований является предиктором успешного лечения. Согласно клиническим рекомендациям, тканевая биопсия представляет собой общепринятый стандарт определения морфологического типа опухоли [1]. Однако она доступна только при обнаружении первичного опухолевого очага. Другим многообещающим диагностическим методом является жидкостная биопсия (ЖБ), позволяющая определить уровень свободно циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК), опухолевой ДНК (цДНК), микроРНК и экзосом в плазме крови, а также выявить различные генетические изменения, например, точечные мутации [2]. Свободные ЦОК, цДНК и микроРНК попадают в кровоток в результате некроза, апоптоза, лизиса опухолевых клеток; экзосомы же выделяются из нормальных и опухолевых клеток и содержат белки, нуклеиновые кислоты и липиды [3].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ российской и зарубежной литературы за последние 10 лет с целью оценки возможностей и перспектив применения ЖБ в клинической практике.

Циркулирующие в кровотоке единичные или сгруппированные ЦОК представляют собой микрометастазы. Согласно исследованию [4], они являются прогностически неблагоприятным фактором для больного. У пациентов с метастатической формой болезни определяется до 10 клеток/мл [5].

ЖБ является легкоповторимым и минимально инвазивным методом, что позволяет использовать ее для выявления ранних метастазов, характеристики фенотипа опухоли и определения минимального остаточного заболевания [6]. Кроме того, данный вид биопсии может применяться в динамическом мониторинге прогрессирования опухоли, а также для определения резистентности к лечению. К биомаркерам, выявляемым методом ЖБ, относят:

- Рецептор эстрогена *ESR1*, онкоген *HER2* и *PDL1* при раке молочной железы [7];
- 8 вариант сплайсинга 7-го гена *AR* и рецепторы андрогена *AR* при раке предстательной железы [8];
- Мутации *EGFR* в цДНК при раке легких [9];
- Мутации *KRAS* в ЦОК при колоректальном раке [10];
- Мутации *ESR* и *PIK3CA* в ДНК и ЦОК при раке молочной железы [11];

- Амплификации и мутации *AR* в ЦОК и цДНК при раке простаты [12];

- Мутации *BRAF* в ЦОК и ДНК при меланоме [13].

К самым главным достоинствам ЖБ относят легкость и безопасность получения материала. Так, Yu. Sakuma и соавт. (2019) в своей статье раскрывают потенциал данного метода биопсии и описывают его преимущества, которые в сравнении с рутинной тканевой биопсией, заключаются в простоте, скорости проведения и чувствительности [14].

Другим неоспоримым преимуществом ЖБ, по мнению Т. Seremet и соавт. (2019), является возможность мониторинга заболевания и коррекция проводимой терапии, благодаря быстрому повтору процедуры. Так, в данном исследовании были отобраны образцы 85 человек. После наблюдения в течение 84 недель проанализировано 457 образцов плазмы от 85 пациентов, получавших терапию анти-PD1 для количественной оценки ДНК мутаций *BRAFV600* и *NRASQ61/G12/G13*. У пациентов без цДНК была отмечена более высокая безрецидивная (отношение рисков (HR) = 0,47, медиана – 26 недель против 9 недель, $p = 0,01$) и общая выживаемость (HR = 0,37, медиана не достигнута, по сравнению с 21,3 неделями, $p = 0,005$), чем у больных с цДНК. Уровень цДНК > 1 ед/мл до начала лечения коррелировал с плохим клиническим исходом и в полной мере отражал опухолевую нагрузку [15].

При невозможности проведения повторной тканевой биопсии ЖБ является единственным методом диагностики. Так, в исследовании L. Dal Maso, M. Lorenzi и соавт., благодаря использованию данного метода с целью мониторинга опухолевого процесса была проведена оценка корреляции наличия *T790M* мутации и первичного ответа на терапию при немелкоклеточном раке легких у 235 пациентов. Клиническая валидность мутаций *EGFR*, полученных при ЖБ, не уступает таковой при тканевой [16].

Методика ЖБ перспективна, так как представляет собой малоинвазивную возможность определения иммуногистохимического статуса опухоли, необходимого для клинического применения таргетной терапии. Это обеспечивает быструю и динамическую оценку механизмов возникающей резистентности, которые могут использоваться для принятия решений о лечении. Например, технологии обнаружения *EGFR* сенсификации в периферической крови у пациентов с

немелкоклеточным раком легкого показывают высокие результаты, что свидетельствует о необходимости их внедрения в клиническую практику. Однако, согласно мнению С. Rolfo, нельзя забывать о возможности ложноотрицательных результатов, так как даже самые чувствительные платформы для определения опухолевой ДНК при поздних стадиях немелкоклеточного рака легкого достигают чувствительности, равной приблизительно 85% [17]. Следовательно, отрицательный результат определения цоДНК следует считать неинформативным. Как правило, он должен сопровождаться тканевой биопсией опухоли. При невозможности ее получения клиническая польза от сочетания жидкой и тканевой биопсий является значительной для обнаружения мутации *T790M* [17]. Таким образом, ЖБ позволяет определить появление резистентности к ингибиторам тирозинкиназы, что служит крайне важным клиническим достижением в лечении пациентов с немелкоклеточным раком легкого [18].

В исследовании М. Tamminga проводилась оценка корреляции и показаний уровня ЦОК в плазме крови у больных немелкоклеточным раком легкого, которые принимали ингибиторы тирозинкиназы, в определении развития резистентности к проводимой терапии [19]. В анализ были включены 86 пациентов, которым назначали ингибиторы тирозинкиназы (у 34 человек присутствовали циркулирующие опухолевые клетки, их уровень был определен методом Cell Search). У пациентов с ЦОК показатели ответа на проводимую терапию были ниже (ОШ = 0,22, $p < 0,01$, с учетом оценки эффективности и статуса курения). В период лечения значимого уменьшения уровня циркулирующих опухолевых клеток у больных не наблюдалось ($p = 0,42$ для *PFS* и $p = 0,83$ для *OS*). Таким образом, определение ЦОК в плазме крови служило плохим прогностическим фактором у пациентов с немелкоклеточным раком легкого [19]. Однако F. Diehl утверждает, что ЖБ является эффективным методом мониторинга. Падение титра циркулирующей опухолевой ДНК свидетельствует об эффективности проводимой терапии и положительной динамике лечебного процесса [20].

Способность цоДНК точно отражать опухолевую нагрузку позволяет использовать ЖБ для отслеживания реакции на лечение пациентов с метастатической меланомой. Исследования показывают, что уровень цоДНК коррелирует с уменьшением опухолевой нагрузки в ответ на проводимую терапию. S.C. Tsao и соавт. продемонстрировали, что снижение уровня циркулирующей опухолевой ДНК точно отражает статус заболевания, а также реакцию на иммунотерапию [21]. И наоборот, его повышение во время лечения является точным показателем прогрессирования болезни [22].

E.S. Gray и соавт. утверждают, что рост цоДНК может предшествовать рентгенологическому свидетельству развития заболевания и приобретенной резистентности к терапии [23]. Недавнее исследование Т. Nonaka и D.T. Wong показало, что в качестве дополнительного способа функциональной визуализации для мониторинга опухолевой нагрузки в режиме реального времени выступает количественная оценка цоДНК [24].

Вышеуказанные работы позволяют отметить такие важные практические свойства ЖБ, как легковоспроизводимость, малоинвазивность и возможность определения резистентности к проводимому лекарственному лечению у пациентов с онкологическими заболеваниями. Последнее обеспечивает индивидуальный подход к реализации медикаментозной терапии.

Кроме того, метод ЖБ позволяет адекватно оценить эффективность элиминации опухоли, а, следовательно, и радикальность операции путем определения уровня мутированной ДНК в кровотоке. В исследовании Р. Pisapia и соавт. ЖБ проводилась пациентам с аденокарциномой и мелкоклеточным раком легкого ранних стадий до и после операции. Отсутствие ЦОК в кровотоке коррелировало с благоприятными клиническими прогнозами [25].

По мнению J. Vidal и соавт., ЖБ позволяет оценить гетерогенность опухолевых очагов, что является крайне важным аспектом для определения наилучшего клинического и терапевтического подхода к лечению пациентов со злокачественными новообразованиями. Точная характеристика геномного строения является обязательной, так как опухолевые клетки постоянно приспосабливаются к внешнему воздействию – системному лечению путем увеличения числа резистентных клеток и появлению гетерогенных перекрывающихся устойчивых изменений генома. ЖБ позволяет оценить гетерогенность опухоли и клональную динамику опухолевых клеток [26].

Считается, что секвенирование образца опухолевой ДНК, полученного путем рутинной тканевой биопсии, является ключом к определению клональной эволюции опухолевых клеток. В наши дни становится очевидным, что ЖБ с определением цоДНК в плазме может дать более полное представление об общей клональной трансформации опухоли, чем локальный опухолевый очаг [27]. В исследовании М. Gerlinger демонстрируется не только геномная вариабельность нескольких метастатических очагов опухоли, но и геномные различия в одном и том же опухолевом узле [28]. Разовая тканевая биопсия не может дать общее представление о разнообразии геномного ландшафта злокачественного новообразования, в то время как ЖБ позволяет обнаруживать гетерогенные геномные

изменения, присутствующие в отдельных субклонах опухоли или различных опухолевых очагах путем определения цоДНК, которая выделяется всеми раковыми клетками [29]. Метод жидкой биопсии раскрывает информацию о совокупном геномном статусе опухоли и ее воздействии на организм, а не о выборке конкретного участка опухолевого очага, как это делает рутинная тканевая биопсия [30].

К достоинствам ЖБ также можно отнести сохранность ДНК, которая не обрабатывается формалином, как ткани при стандартной биопсии, что, по мнению L. Venot и соавт., может вызвать лизис клеток [31].

Несмотря на все вышеописанные преимущества ЖБ, нельзя не упомянуть о ее недостатках. К существенным минусам данного метода относится низкая чувствительность, в сравнении с тканевой биопсией. В исследовании M. Reck и соавт. было проведено проспективное генотипирование активирующих мутаций *EGFR* (1162 пациента, 56 центров). Средняя чувствительность при жидкой биопсии составляла 46% (вариабельность 15,8–68,4%), при тканевой – более 90% [32]. Согласно исследованию R. Esposito Abate, чувствительность выявления *EGFR* при ЖБ была 69% – трансмембранный рецептор выявлен у 20 из 29 пациентов [33].

В контексте обсуждения ряда слабых сторон ЖБ необходимо выделить, что информативность данного метода прямо пропорциональна размеру опухолевого очага и при некоторых нозологических формах, например меланоме, не доказывает свою эффективность [34].

В своем исследовании Tara C. Gangadhar оценивала корреляцию концентрации ДНК, выделенной из образцов плазмы 25 пациентов, имеющих меланому, с объемом солидных опухолей. Диапазон измерений варьировал от 0,6 до 390,0 нг/мл (медиана = 7,8 нг/мл). Объем солидных злокачественных новообразований был оценен с помощью ретроспективного обзора снимков КТ или ПЭТ. По шкале RECIST 1.1 была рассчитана опухолевая нагрузка, которая составляла от 0,6 до 48,5 см. Количество злокачественных новообразований у пациентов варьировало от 1 до 12, размер некоторых из них был от 1,0 до 18,1 см. С помощью шкалы Спирмена измерено соотношение между опухолевой нагрузкой и концентрацией цоДНК (Spearman rho = 0,5435, p = 0,0363), что предполагает прямую корреляцию между ЖБ и опухолевой нагрузкой [35].

Другими существенными недостатками жидкой биопсии являются сложность правильной интерпретации биомаркеров и определение их специфичности для соответствующей онкологической патологии. По мнению С. Mannelli и соавт., ЖБ – многообещающая экспериментальная система, еще не внедренная в клиническую практику, и в сравнении с тканевой би-

опсией, она приносит менее надежные результаты. Возможны как ложноположительные случаи, связанные с низкой аллельностью (аллельность менее 2% считается артефактом, результат не учитывается), так и ложнонегативные, возникающие при сложных нарушениях генотипа, взятии пробы на фоне химиотерапии или после нее, появлении новых aberrаций, связанных с другой онкологической патологией. Ложнонегативные результаты обусловлены тем, что в условиях большого количества разрушенных нормальных клеток определяется огромное число нормальной ДНК, среди избыточной массы которой невозможно выявить мутацию. В таких сложных случаях единственным решением остается тканевая биопсия [36].

Еще одним значимым недостатком ЖБ, по мнению J.D. Merker и соавт., является тот факт, что уровень концентрации мутантной ДНК в плазме гораздо меньше, чем в ткани [37]. Так, в исследовании AURA была проведена оценка образцов опухоли и плазмы 216 пациентов. В ходе анализа обнаружено, что аллельность в плазме была гораздо ниже, что значительно затрудняет диагностику. Мутантную ДНК можно выявить при гематогенном метастазировании или наличии микрометастазов, следовательно, данный метод нецелесообразен для выявления опухоли у пациентов с ранними стадиями рака [38].

ЖБ позволяет находить фрагменты мутантной цоДНК, но не все мутации, определяемые данным методом, эквивалентны раковым клеткам, поэтому велик риск получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Самые частые повреждения, затрудняющие возможность диагностики методом ЖБ, – двухцепочечные разрывы ДНК, приводящие к делециям, транслокациям и соматическим мутациям. Таким образом, при текущем состоянии проблемы ЖБ не должна быть единственным методом диагностики в клинической практике [39].

Главным ограничением данной методики является неспособность цоДНК использоваться в качестве биомаркера для отслеживания эволюции опухолей, которые метастазируют в мозг. Считается, что гематоэнцефалический барьер влияет на высвобождение цоДНК в системный кровоток, поэтому их определение в спинномозговой жидкости служит значимым направлением развития ЖБ, и, возможно, диагностическим критерием для оценки метастазирования опухолей в головной мозг и динамики опухолевого роста [40]. Кроме того, ЖБ не может быть универсальным методом диагностики, потому что в костном мозге пациентов есть вероятность присутствия dormantных опухолевых клеток. Их невозможно определить с помощью данного способа, так как большинство диссеминированных опухолевых клеток находятся в состо-

янии покоя (то есть в непролиферативной стадии) и не экспрессируют *HER2* и цоДНК [41]. Тем не менее дормантные клетки несут угрозу рецидива, что после многих лет ремиссии остается серьезной медицинской проблемой, поэтому необходимо вырабатывать новые более чувствительные и специфичные методы ЖБ, способные распознать диссеминированные опухолевые клетки [42].

В обобщение результатов данного обзора литературы, необходимо отметить преимущества методики ЖБ, в сравнении с рутинной тканевой биопсией: легкость повторного исследования, минимальная инвазивность, возможность мониторинга заболевания и коррекции проводимой терапии (определение резистентности к ингибиторам тирозинкиназы, обнаружение *EGFR* сенсibilизации), определение ответа на проводимое лечение (изменение уровня ЦОК при иммунотерапии и таргетной терапии), оценка эффективности элиминации опухоли и гетерогенности опухолевых очагов, сохранность ДНК при ЖБ. Недостатками данной методики являются: низкая чувствительность, в сравнении с тканевой биопсией, плохая информативность при малом размере опухолевого очага, сложность правильной интерпретации биомаркеров и определения их специфичности для соответствующей онкологической патологии, ложноотрицательные и ложноположительные результаты исследования, появившиеся из-за присутствия дормантных опухолевых клеток.

На данный момент в рамках клинической практики анализ с применением ЖБ нуждается в стандартизации и непрерывной апробации. Несомненно, демонстрация диагностической значимости решений, принимаемых на основе результатов, полученных с помощью описанного метода в рандомизированных клинических исследованиях, также представляется актуальной. Перспективным направлением для модернизации технологии ЖБ является создание *in vitro* культуры ЦОК и ЦОК-эксплантатов, полученных из образцов плазмы. Модели на основе эксплантатов из циркулирующих опухолевых клеток создаются непосредственно из ЦОК-обогащенных образцов крови больных; они были разработаны для рака молочной железы, мелкоклеточного рака легких и меланомы. Из-за длительного времени культивирования данные модели не могут в точности скопировать исходную опухоль, однако обеспечивают достоверную платформу для выявления новых терапевтических мишеней и тестирования методов лечения [43].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Савостикова М.В., Соколова В.К., Кудайбергенова А.Г., Фурминская Е.Ю., Федосеева Е.С. Цитоморфологическая диагностика рака молочной железы. *Онкогинекология*. 2015;1:22–33.

Savostikova MV, Sokolova VK, Kudaibergenova AG, Furminskaya EY, Fedoseeva ES. Cytomorphological diagnosis of breast cancer. *Oncogynecology*. 2015;1:22–33. (In Russ.)

2. Захаренко А.А., Зайцев Д.А., Беляев М.А., Трушин А.А., Тен О.А., Натха А.С. Возможности жидкостной биопсии при раке желудка. *Вопросы онкологии*. 2016;62(4):379–385.

Zakharenko AA, Zaitsev DA, Belyaev MA, Trushin AA, Ten OA, Natkha AS. Possibilities of liquid biopsy in gastric cancer. *Questions of oncology*. 2016;62(4):379–385. (In Russ.)

3. Alix-Panabières C, Pantel K. Clinical applications of circulating tumor cells and circulating tumor DNA as liquid biopsy. *Cancer discovery*. 2016;6(5):479–491. PMID: 26969689. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-1483>

4. An T, Qin S, Xu Y, Tang Y, et al. Exosomes serve as tumour markers for personalized diagnostics owing to their important role in cancer metastasis. *Journal of extracellular vesicles*. 2015;4:27522. PMID: 26095380. PMCID: PMC4475684. <https://doi.org/10.3402/jev.v4.27522>

5. Elshimali YI, Khaddour H, Sarkissyan M, Wu Y, Vadgama JV. The clinical utilization of circulating cell free DNA (CCFDNA) in blood of cancer patients. *Int J Mol Sci*. 2013;14(9):18925–18958. PMID: 24065096. PMCID: PMC3794814. <https://doi.org/10.3390/ijms140918925>

6. Baldacchino S, Grech G. Somatic copy number aberrations in metastatic patients: the promise of liquid biopsies. *Semin Cancer Biol*. 2020;60:302–310. PMID: 31891778. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.12.014>

7. Janni WJ, Rack B, Terstappen LW, Pierga J-Y, et al. Pooled analysis of the prognostic relevance of circulating tumor cells in primary breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2016;22(10):2583–2593. PMID: 26733614. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1603>

8. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(11):1028–1038. PMID: 25184630. PMCID: PMC4201502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315815>

9. Taniguchi K, Uchida J, Nishino K, et al. Quantitative detection of EGFR mutations in circulating tumor DNA derived from lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res*. 2011;17(24):7808–7815. PMID: 21976538. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1712>

10. Siravegna G, Bardelli A. Blood circulating tumor DNA for non-invasive genotyping of colon cancer patients. *Molecular oncology*. 2016;10(3):475–480. PMID: 26774880. PMCID: PMC5528968. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2015.12.005>

11. De Mattos-Arruda L, Caldas C. Cell-free circulating tumour DNA as a liquid biopsy in breast cancer. *Molecular oncology*. 2016;10(3):464–474. PMID: 26776681. PMCID: PMC5528975. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2015.12.001>

12. Riaz IB, Wang L, Kohli M. Liquid biopsy approach in the management of prostate cancer. *Transl Res*. 2018;201:60–70. PMID: 29936077. PMCID: PMC6631037. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.05.004>

13. Gaiser MR, von Bubnoff N, Gebhardt C, et al. Liquid biopsy to monitor melanoma patients. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(4):405–414. PMID: 29512873. <https://doi.org/10.1111/ddg.13461>

14. Sakuma Y, Fujii K, Han J, Takahashi R-U. Recent advances in liquid biopsy based on circulating tumor DNA. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(11):1957. PMID: 31766189. PMCID: PMC6912642. <https://doi.org/10.3390/jcm8111957>

15. Seremet T, Jansen Y, Planken S, et al. Undetectable circulating tumor DNA (ctDNA) levels correlate with favorable

outcome in metastatic melanoma patients treated with anti-PD1 therapy. *J Transl Med.* 2019;17(1):303. PMID: 31488153. PMCID: PMC6727487. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2051-8>

16. Dal Maso A, Lorenzi M, Roca E, et al. Clinical features and progression pattern of acquired T790M-positive compared with T790M-negative EGFR mutant non-small-cell lung cancer: catching tumor and clinical heterogeneity over time through liquid biopsy. *Clin Lung Cancer.* 2020;21(1):1–14.e3. PMID: 31601525. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2019.07.009>

17. Rolfo C, Mack PC, Scagliotti GV, et al. Liquid biopsy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a statement paper from the IASLC. *Journal of thoracic oncology.* 2018;13(9):1248–1268. PMID: 29885479. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.05.030>

18. Thompson JC, Yee SS, Troxel AB, et al. Detection of therapeutically targetable driver and resistance mutations in lung cancer patients by next-generation sequencing of cell-free circulating tumor DNA. *Clin Cancer Res.* 2016;22(23):5772–5782. PMID: 27601595. PMCID: PMC5448134. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1231>

19. Tamminga M, de Wit S, Schuurin E, et al. Circulating tumor cells in lung cancer are prognostic and predictive for worse tumor response in both targeted- and chemotherapy. *Transl Lung Cancer Res.* 2019;8(6):854–861. PMID: 32010564. PMCID: PMC6976367. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.11.06>

20. Diehl F, Schmidt K, Choti MA, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nature medicine.* 2008;14(9):985–990. PMID: 18670422. PMCID: PMC2820391. <https://doi.org/10.1038/nm.1789>

21. Tsao SC, Weiss J, Hudson C, et al. Monitoring response to therapy in melanoma by quantifying circulating tumour DNA with droplet digital PCR for BRAF and NRAS mutations. *Scientific reports.* 2015;5:11198. PMID: 26095797. PMCID: PMC4476039. <https://doi.org/10.1038/srep11198>

22. Girotti MR, Gremel G, Lee R, et al. Application of sequencing, liquid biopsies, and patient-derived xenografts for personalized medicine in melanoma. *Cancer Discov.* 2016;6(3):286–299. PMID: 26715644. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-1336>

23. Gray ES, Rizos H, Reid AL, et al. Circulating tumor DNA to monitor treatment response and detect acquired resistance in patients with metastatic melanoma. *Oncotarget.* 2015;6(39):42008–42018. PMID: 26524482. PMCID: 4747205. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5788>

24. Nonaka T, Wong D. Liquid Biopsy in Head and Neck Cancer: Promises and Challenges. *Journal of dental research.* 2018;97(6):701–708. <https://doi.org/10.1177/0022034518762071>

25. Pisapia P, Malapelle U, Troncone G. Liquid biopsy and lung cancer. *Acta cytological.* 2019;63(6):489–496. PMID: 30566947. <https://doi.org/10.1159/000492710>

26. Vidal J, Taus A, Montagut C. Dynamic treatment stratification using ctDNA. *Recent Results Cancer Res.* 2020;215:263–273. PMID: 31605234. https://doi.org/10.1007/978-3-030-26439-0_14

27. Haber DA, Velculescu VE. Blood-based analyses of cancer: circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Cancer discovery.* 2014;4(6):650–661. PMID: 24801577. PMCID: PMC4433544. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-1014>

28. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med.* 2012;366(10):883–892. PMID: 22397650. PMCID: PMC4878653. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal113205>

29. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, et al. Cancer genome landscapes. *Science.* 2013;339(6127):1546–58.

PMID: 23539594. PMCID: PMC3749880. <https://doi.org/10.1126/science.1235122>

30. McGranahan N, Swanton C. Biological and therapeutic impact of intratumor heterogeneity in cancer evolution. *Cancer Cell.* 2015;27(1):15–26. PMID: 25584892. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.12.001>

31. Benoit L, Favoulet P, Collin F, et al. Prélèvements anatomopathologiques en cancérologie: règles de bonnes pratiques au bloc opératoire [Histological and cytopathological cancer specimens: good practice in operating room]. *Ann Chir.* 2003;128(9):637–641. <https://doi.org/10.1016/j.anchir.2003.09.010>

32. Reck M, Hagiwara K, Han B, et al. ctDNA Determination of EGFR mutation status in European and Japanese patients with advanced NSCLC: the ASSESS study. *J Thorac Oncol.* 2016;11(10):1682–1689. PMID: 27468938. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.05.036>

33. Esposito AR, Pasquale R, Sacco A, et al. Liquid biopsy testing can improve selection of advanced non-small-cell lung cancer patients to rechallenge with gefitinib. *Cancers (Basel).* 2019;11(10):1431. PMID: 31557965. PMCID: PMC6826724. <https://doi.org/10.3390/cancers11101431>

34. Pinzani P, Salvianti F, Zaccara S, et al. Circulating cell-free DNA in plasma of melanoma patients: qualitative and quantitative considerations. *Clin Chim Acta.* 2011;412(23–24):2141–5. PMID: 21839068. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.07.027>

35. Gangadhar TC, Savitch SL, Yee SS, et al. Feasibility of monitoring advanced melanoma patients using cell-free DNA from plasma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2018;31(1):73–81. PMID: 28786531. PMCID: PMC5742050. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12623>

36. Mannelli C. Tissue vs liquid biopsies for cancer detection: Ethical issues. *Journal of bioethical inquiry.* 2019;16(4):551–557. PMID: 31729685. <https://doi.org/10.1007/s11673-019-09944-y>

37. Sato Y, Matoba R, Kato K. Recent advances in liquid biopsy in precision oncology research. *Biol Pharm Bull.* 2019;42(3):337–342. PMID: 30828064. <https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00804>

38. Merker JD, Oxnard GR, Compton C, et al. Circulating Tumor DNA Analysis in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 2018;142(10):1242–1253. <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0901-SA>

39. Alix-Panabières C, Pantel K. Clinical applications of circulating tumor cells and circulating tumor DNA as liquid biopsy. *Cancer discovery.* 2016;6(5):479–491. PMID: 26969689. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-1483>

40. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228–247. PMID: 19097774. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>

41. Calapre L, Warburton L, Millward M, et al. Circulating tumour DNA (ctDNA) as a liquid biopsy for melanoma. *Cancer letters.* 2017;404:62–69. PMID: 28687355. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.06.030>

42. Pantel K, Alix-Panabières C. Bone marrow as a reservoir for disseminated tumor cells: a special source for liquid biopsy in cancer patients. *Bonekey Rep.* 2014;3:584. PMID: 25419458. PMCID: PMC4238319. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2014.79>

43. Hodgkinson CL, Morrow CJ, Li Y, Metcalf RL, et al. Tumorigenicity and genetic profiling of circulating tumor cells in small-cell lung cancer. *Nat Med.* 2014;20(8):897–903. PMID: 24880617. <https://doi.org/10.1038/nm.3600>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пасечникова Елизавета Александровна, аспирант кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7337-4618>

Бодня Вадим Николаевич, д. м. н., врач-онколог, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского, доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3169-9558>

Шаров Сергей Викторович, к. м. н., заместитель главного врача по лекарственному обеспечению, Клинический онкологический диспансер № 1 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-8715-2992>

Кадомцев Дмитрий Вадимович, врач-онколог, Клинический онкологический диспансер № 1 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9610-5525>

Георгиева Анастасия Юрьевна, аспирант кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5166-047X>

Стукань Анастасия Игоревна, к. м. н., врач-онколог, Клинический онкологический диспансер № 1 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHOR CREDENTIALS

Elizaveta A. Pasechnikova, Postgraduate Student of the Department of Oncology with a Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7337-4618>

Vadim N. Bodnya, Dr. of Sci. (Med.), Oncologist, Research Institute – Ochapovsky Regional Hospital no. 1, Associate Professor of the Department of Oncology with a Course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3169-9558>

Sergey V. Sharov, Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Pharmaceutical Provision, Clinical Oncology Dispensary no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-8715-2992>

Dmitry V. Kadomtsev, Oncologist, Clinical Oncology Dispensary no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9610-5525>

Anastasiya Y. Georgieva, Postgraduate Student of the Department of Oncology with a Course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5166-047X>

Anastasiya I. Stukan, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Clinical Oncology Dispensary no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>

Funding: *the study was not sponsored.*

Conflict of interest: *none declared.*

<https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-64-72>

© **С.В. Кравченко^{1*}, А.Х. Каде², А.И. Трофименко^{2,3},
С.П. Вчерашнюк², В.В. Малышко²**



КОГНИТИВНОЕ НЕЙРОПРОТЕЗИРОВАНИЕ – ПУТЬ ОТ ЭКСПЕРИМЕНТА К КЛИНИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

¹ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», Краснодар, Россия

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

³ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

✉ *С.В. Кравченко, МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», 350012, Краснодар, ул. Красных Партизан, 6, e-mail: ksv.1991@yandex.ru

Поступила в редакцию 4 июня 2021 г. Исправлена 1 сентября 2021 г. Принята к печати 3 сентября 2021 г.

Цель

Освещение основных аспектов разработки и применения когнитивных нейропротезов, в частности, технологические предпосылки их создания, принципиальные вопросы реализации и ключевые современные достижения в данной сфере.

В ходе анализа литературных источников определено место, которое занимают нейропротезы среди находящихся в производстве либо уже используемых в клинической практике искусственных органов и тканей. Описаны основные принципы их применения, необходимые структурные элементы и условия функционирования. Представлены примеры заболеваний, которые могут быть скорректированы посредством использования когнитивных нейропротезов. Описаны механизмы компенсации функций поврежденных структур головного мозга при использовании нейропротезов на основе принципов их взаимодействия с биологическими нейронными сетями. Приводятся описания передовых исследований, актуальных в настоящее время, в том числе информация о протоколах и результатах испытаний на животных и человеке искусственного гиппокампа, а также результаты тестирования протеза, позволяющего восстановить функции префронтальной коры у животных.

Рассмотренные в обзоре примеры позволяют прийти к заключению, что когнитивные нейропротезы являются не просто гипотетической концепцией, а имеют воплощение в виде специализированных разработок. В настоящее время наибольшие успехи достигнуты в восстановлении функций гиппокампа.

Ключевые слова:

нейропротезирование, гиппокамп, нейроинженерия, когнитивный нейропротез, интерфейс мозг-компьютер, нейроинтерфейс

Цитировать:

Кравченко С.В., Каде А.Х., Трофименко А.И., Вчерашнюк С.П., Малышко В.В. Когнитивное нейропротезирование – путь от эксперимента к клиническому применению. *Инновационная медицина Кубани*. 2021;(3):64–72. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-64-72>

© **Sergey V. Kravchenko^{1*}, Azamat Kh. Kade², Artem I. Trofimenko^{2,3},
Svetlana P. Vcherashnyuk², Vadim V. Malyshko²**

COGNITIVE NEURAL PROSTHETICS – THE WAY FROM EXPERIMENT TO CLINICAL APPLICATION

¹The S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institute, Krasnodar, Russian Federation

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

³Research Institute – Ochapovsky Regional Hospital no. 1, Krasnodar, Russian Federation

✉ *Sergey V. Kravchenko, The S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institute, 6, Krasnyh Partizan str., Krasnodar, 350012, ksv.1991@yandex.ru

Received: June 4, 2021. Received in revised form: September 1, 2021. Accepted: September 3, 2021.

Objective

of this review is to highlight some aspects of the development and use of cognitive neuroprostheses, such as the technological background for their developing and key modern projects in this field.

The literature sources were analyzed and the place of neuroprostheses among other artificial organs and tissues, which are under development or already used in clinical practice, was defined. The main principles of their implementation, structural elements and operating conditions were described. Also, this review presents some examples of diseases which can be corrected by cognitive neuroprostheses. The mechanisms of compensation for the functions of the damaged brain structures when using neuroprostheses are described on the basis of the principles of their interaction with biological neural



Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License.

networks. Descriptions of advanced developments that are currently relevant are given. Moreover, information is provided on the protocols and results of tests on animals and humans of the artificial hippocampus, as well as the results of testing a prosthesis that allows restoring the functions of the prefrontal cortex in animals.

The examples considered in the review allow us to conclude that cognitive neuroprostheses are not just a hypothetical concept. They are implemented as specialized experimental solutions for practical clinical issues. Currently, the greatest success has been achieved in restoring the hippocampus functions.

Keywords:

neuroprosthetics, hippocampus, neuroengineering, cognitive neural prostheses, brain-computer interface, neurointerface

Cite this article as:

Kravchenko S.V., Kade A.Kh., Trofimenko A.I., Vcherashnyuk S.P., Malyshko V.V. Cognitive neural prosthetics – the way from experiment to clinical application. *Innovative Medicine of Kuban*. 2021;(3): 64–72. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-23-3-64-72>

Протез – техническое устройство, используемое для замещения утраченной части тела [1]. В настоящее время имеются искусственные аналоги для различных структур организма – конечностей, суставов, сердца, хрусталика глаза и многих других органов и их частей [2–4]. На переднем крае интенсивно развивающейся сферы протезирования находится создание нейропротезов – систем, использующих одно- и двунаправленную коммуникацию мозга с различными устройствами для восстановления функций организма (например, двигательных или сенсорных), утраченных в связи с неврологическими заболеваниями [5]. Исходя из типов восстановления утраченных функций, используются следующие модели нейропротезов: моторные, сенсорные, сенсомоторные, когнитивные и другие. Моторные нейропротезы обеспечивают считывание информации из нервной системы для управления искусственными конечностями и моторизированными инвалидными колясками [5–7]. Сенсорные передают в нервную систему сигналы от различных датчиков при протезировании органов чувств [6, 8]. Сенсомоторные нейропротезы совмещают в себе функции двух предыдущих, обеспечивая двунаправленный обмен данными, считывая из коры головного мозга двигательную информацию и передавая в него сенсорную [5]. Когнитивные нейропротезы позволяют реализовать функции более высокого уровня, такие как память и принятие решений [5, 9].

Данная область биомедицинских технологий отличается высокой степенью актуальности – гибель участков нервной ткани в головном мозге (например, в результате инсульта), нейродегенеративные заболевания, травмы приводят к инвалидизации пациентов, когнитивным и психическим нарушениям. Например, у 30–70% больных, перенесших инсульт, отмечаются когнитивные нарушения [10, 11]. Именно когнитивным нейропротезам, технологическим предпосылкам их создания, принципиальным вопросам их реализации и ключевым современным разработкам в данной сфере посвящен данный обзор.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ЗАРОЖДЕНИЯ НЕЙРОПРОТЕЗИРОВАНИЯ

В XIX – XX вв. успехи хирургии привели к тому, что стала возможной имплантация в организм различных объектов. Это позволило создавать инвазивные системы, заменяющие внутренние органы. Примером могут являться системы искусственного кровообращения, оксигенации крови, гемодиализа [3, 12, 13]. Хотя данные устройства не связаны с нервной системой, они обладают общей особенностью, важной в концептуальном плане для создания нейропротезов – замещают работу жизненно важных органов, будучи тесно интегрированными в физиологические процессы организма.

Ключевой областью для становления сферы нейропротезирования стало развитие нейромашинных интерфейсов («интерфейс мозг-компьютер») – устройств, непосредственно реализующих прямое взаимодействие между различными регионами мозга и внешними электронными устройствами, и иными техническими системами [6, 14]. Данное определение нейромашинных интерфейсов весьма созвучно с определением понятия нейропротезов, а некоторые исследователи даже считают их синонимичными [15]. При этом стоит отметить, что понятие нейромашинных интерфейсов все же является более широким, поскольку область их применения выходит за рамки нейрореабилитации. Так, нейромашинные интерфейсы рассматриваются и для применения здоровыми людьми при управлении робототехническими системами, компьютерами и транспортными средствами, а также в сфере досуга [16]. В связи с вышесказанным, нейромашинные интерфейсы («интерфейс мозг-компьютер») в данном обзоре будут рассматриваться не как понятие тождественное нейропротезу, а как самостоятельная технология, лежащая в их основе.

Временем рождения нейромашинных интерфейсов можно назвать 60-е гг. XX в., когда в ходе проведенного W. Walter эксперимента, пациенты смогли осуществить управление переключением слайдов проектора непосредственно сигналами, регистрируе-

мыми с коры головного мозга через вживленные им по медицинским показаниям электроды [15]. Также в контексте истории развития технологий, необходимых для нейропротезирования, стоит выделить работы J. Delgado, впервые создавшего имплантируемое в головной мозг устройство – стимувер. В опытах на обезьянах, стимувер при обнаружении определенных паттернов нейронной активности миндалины, стимулировал ретикулярную формацию, что приводило к нормализации поведения экспериментальных животных, делая их более спокойными [17].

В клинической практике существует два основных подхода к использованию нейромашинных интерфейсов. В первом случае они применяются для считывания информации о воображаемом двигательном акте либо намерении его выполнить в системах биоэлектронного управления протезами конечностей у пациентов после ампутаций, либо для управления роботизированными манипуляторами-ассистентами и некоторой бытовой техникой у полностью парализованных пациентов [6, 18–20]. К этому же подтипу, в какой-то мере, можно отнести и создание сенсорных каналов для восстановления утраченных функций органов чувств (зрение, слух) или добавления чувствительности к протезам (тогда речь идет о двунаправленном нейроинтерфейсе) [19]. Второй подход

заключается в использовании нейроинтерфейса как средства организации биологической обратной связи для перестройки нейронных связей в целях нейрореабилитации после травм и инсультов, борьбы с эпилепсией и болевыми синдромами и т. д. [19]. Таким образом, нейроинтерфейсы, особенно с двунаправленной передачей данных, позволяют как связывать с нервной системой искусственные конечности, выводя их функциональность на качественно новый уровень, так и создавать протезы нового типа, а также служить основой для разработки когнитивных нейропротезов [5].

В качестве одного из важнейших этапов в развитии когнитивного нейропротезирования можно выделить появление разработок, направленных на создание сенсомоторных нейропротезов, управляющих внешними устройствами при помощи нейромашинного интерфейса за счет когнитивных сигналов высокого уровня, в отличие от большинства моторных нейропротезов, использующих в качестве управляющего сигнала паттерны активности моторной коры, связанные с низкоуровневым корковым контролем непосредственно самого двигательного акта [21, 22]. В своих работах R.A. Andersen и соавторы, описывая результаты исследований по декодированию и использованию когнитивных сигналов для управления

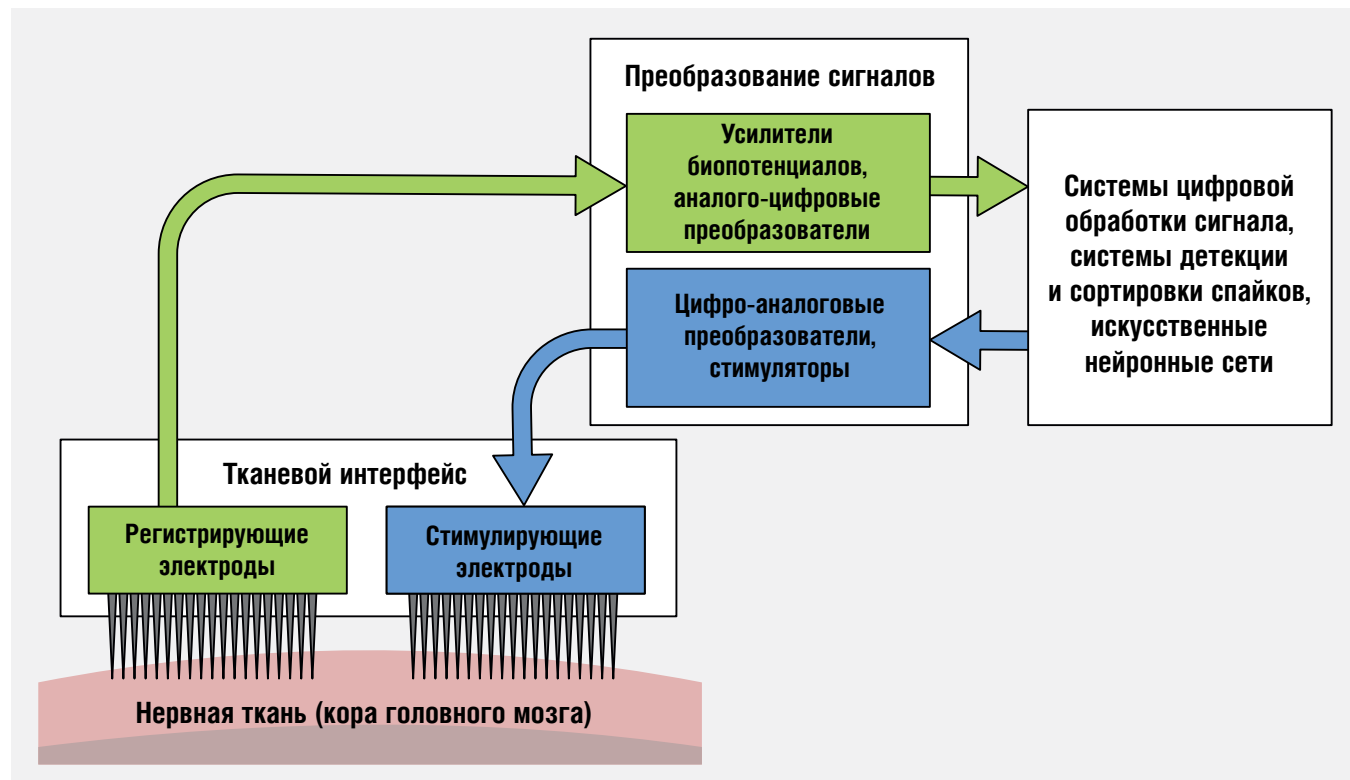


Рисунок. Упрощенная схема общей структуры двунаправленного нейромашинного интерфейса для когнитивного нейропротезирования. Стрелками показаны направления передачи данных: зелеными – считываемых из нервной ткани сигналов биологического происхождения, синими – сгенерированных в ответ на них паттернов стимуляции нервной ткани

Figure. Simplified scheme of common structure of a closed-loop bidirectional brain-computer interface for cognitive neuroprosthetics. The arrows indicate the directions of data transfer: green – biological signals, received from neural tissue, blue – feedback stimulation signals to neural tissue

протезами и иными внешними устройствами, связанными, например, с намерением осуществить движение, уже называют такие системы когнитивными нейропротезами. Также в этих работах обращено внимание на перспективы создания более сложных когнитивных нейропротезов, способных декодировать и передавать в машину информацию о настроении пациента, представляемых им абстрактных концептах и иных мыслительных процессах [23]. В то время, как вышеописанные базовые работы и похожие проекты, ведущиеся над актуальной проблемой сопряжения технических устройств и высших когнитивных функций человека посредством нейромашинных интерфейсов, сосредоточены именно на процессе регистрации и декодирования сигналов, связанных с высшими когнитивными функциями для задач управления либо установления контакта с парализованными пациентами, данный обзор сфокусирован на замещении и компенсации поврежденных у неврологических больных структур центральной нервной системы, связанных с реализацией высших когнитивных функций.

НЕЙРОМАШИННЫЙ ИНТЕРФЕЙС КАК ОСНОВА КОГНИТИВНОГО НЕЙРОПРОТЕЗА

Нейромашинные интерфейсы достаточно разнообразны по своей конструкции, технической реализации и принципу действия. Для создания на их основе эффективных когнитивных нейропротезов, подходящих под задачи современной неврологии и нейрохирургии, они должны соответствовать определенным параметрам. По степени инвазивности способа регистрации биоэлектрической активности нервной ткани, нейромашинные интерфейсы делятся на инвазивные и неинвазивные [24, 25]. Хотя неинвазивные нейроинтерфейсы имеют значительно меньше рисков, связанных с хирургическими манипуляциями, необходимыми для установки инвазивных систем, последние обеспечивают существенно более высокое пространственное и временное разрешение, позволяя регистрировать активность отдельных нейронов, что имеет важное значение при разработке когнитивных нейропротезов [26, 27]. Для успешного замещения функции поврежденной нервной ткани либо создания путей в обход нее при помощи нейропротеза, нейроинтерфейс, посредством которого нейропротез интегрирован в нервную систему, должен обеспечивать как минимум двунаправленную передачу данных [28]. По данным литературы, для двунаправленного нейроинтерфейса обычно характерна структура, представленная тремя основными модулями (рис.).

Первый модуль – тканевой интерфейс, обеспечивающий непосредственный электрический контакт с нервной тканью, представлен регистрирующими и стимулирующими электродами. Вторым модулем не-

обходим для осуществления двунаправленного преобразования сигналов, получаемых из нервной системы, либо передаваемых в нее. Он включает в себя две подсистемы: систему получения сигнала от нейронов, представляющую собой усилители биопотенциалов и аналого-цифровые преобразователи; и систему стимуляции, содержащую в себе цифро-аналоговые преобразователи для формирования сигналов, передаваемых через стимулирующие электроды из первого модуля в нервную ткань. Третий модуль является наиболее вариативной частью двунаправленного нейромашинного интерфейса, строение которого зависит от конкретной задачи, для которой этот нейроинтерфейс используется. В его состав могут входить фильтры, системы детекции и сортировки спайков и иные узлы, обеспечивающие обработку и преобразование информации [29–32]. В гибридных нейрокибернетических системах, к которым можно отнести когнитивные нейропротезы, данная часть представлена искусственной нейронной сетью [32, 33].

ВОЗМОЖНОСТИ НЕЙРОПРОТЕЗОВ В КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Базисом многих когнитивных расстройств является нарушение связей между теми или иными структурами мозга. В силу особенностей церебрального кровообращения часто сосудистое поражение формируется в подкорковых базальных ганглиях и глубоких отделах белого вещества головного мозга, что в свою очередь вызывает нарушение лобно-подкорковых связей – феномен разобщения, приводящий к развитию фронтостриарной и лимбической дисфункции [34–36]. Другая распространенная причина когнитивных расстройств – нарушения, непосредственно, в работе самого гиппокампа. Гиппокамп участвует в процессах запоминания новой информации, выполняя функцию консолидации кратковременной памяти [36], вследствие чего, его повреждения сопровождаются нарушением формирования долговременной памяти [9] и развитием антероградной амнезии [37]. По данным патологоанатомических исследований, при атеросклерозе церебральных артерий с поражением средней мозговой артерии, даже при отсутствии клинической картины дисциркуляторной энцефалопатии при жизни пациентов, присутствуют изменения в зонах СА1 и СА3 гиппокампа [36]. Связь повреждения гиппокампа с когнитивной дисфункцией выявляется и в экспериментах на животных: например, крысы, подверженные воздействию нейротоксина хлорида триметилолова, вызывающего нейродегенерацию в данной структуре, демонстрируют необратимые изменения клеточного состава в полях СА3-СА4 и когнитивные нарушения [38]. У человека когнитивные расстройства, связанные с нарушениями в работе

гиппокамп, часто развиваются после перенесенного инсульта. Как правило, этому способствуют не только вновь перенесенные нарушения мозгового кровообращения, но и предшествующие ему «немые» инфаркты мозга. Постинсультные когнитивные изменения представлены замедлением и быстрой истощаемостью когнитивных процессов, снижением способности к обобщению понятий, нарушениями памяти (повышенной тормозимостью следов) [10]. Как в клинических, так и в экспериментальных условиях, фокальная и/или глобальная ишемия, сопровождающаяся повреждением гиппокампа, приводит к расстройствам в когнитивной сфере [39]. Из вышеописанного следует, что протезирование гиппокампа является одной из перспективных задач нейроинженерии для коррекции когнитивных расстройств.

Разработки технологий протезирования гиппокампа в настоящее время ведутся в нескольких направлениях. Одной из них является отработка различных технологических решений с тестированием архитектуры нейропротеза на моделях *in vitro*. Эти модели могут быть представлены культурой нейронов, сопряженных при помощи двунаправленного нейромашинного интерфейса с искусственной нейронной сетью, и, в принципе, служат универсальными примерами для разработки не только протезов гиппокампа, но и потенциальных нейропротезов иных структур головного мозга [33]. Другой способ тестирования нейропротезов *in vitro* основан на использовании изолированного головного мозга в качестве модели. Описан проект, в котором на изолированном головном мозге морской свинки моделировали ишемический инсульт в области гиппокампа. При этом выполняли регистрацию ответа нейронов медиальной энторинальной коры на стимуляцию латерального ольфакторного тракта и анализировали зависимость паттернов ответа от паттернов стимуляции. После инсульта характер ответа менялся. Однако при подключении к данным областям искусственной спайковой нейронной сети, воспроизводящей функциональную модель поврежденной части гиппокампа, паттерн ответа нейронов медиальной энторинальной коры становился вновь близким к таковому при интактном гиппокампе [25]. Также для отработки технологии гиппокампальных нейропротезов возможно применение методики переживающих срезов мозга, позволяющей получить упрощенные и более контролируемые экспериментальные условия [40]. Данные модели делают возможным изучение взаимодействия нейропротеза с мозгом на уровне отдельных нейронов и позволяют провести оценку эффективности встраивания искусственных нейронов в биологические нейронные сети.

Следующим уровнем является испытание нейропротезов гиппокампа на животных. Успешным

примером может послужить описанная W. Berger и соавт. реализация гиппокампального когнитивного нейропротеза на модели у крыс [17, 41]. Используя данные о взаимосвязи паттернов активности полей СА3 и СА1 гиппокампа, полученные от животных с имплантированными в его структуры электродами, разработана модель, которая позволяет в ответ на поступающие на вход гиппокампа сигналы предсказать паттерны нейронной активности на выходе поля СА3. Она легла в основу нейропротеза, который способен взять на себя функцию поля СА3 гиппокампа. При фармакологическом нарушении работы соответствующих структур, крысы испытывали затруднения в выполнении поведенческих тестов на память, при активации имплантированного нейропротеза грызуны начинали лучше справляться с тестовыми задачами [41, 42]. Подобные эксперименты были также успешно проведены на приматах [17]. В их основе лежала та же математическая модель, что и в экспериментах на крысах, однако для ее обучения использовались данные о взаимосвязи паттернов активности нейронов в полях СА3 и СА1 при выполнении тестов на запоминание, предъявляемого на дисплее изображения, и поиск идентичного в наборе по памяти макаками-резус [43, 44].

Наибольший интерес представляет испытание реализации гиппокампального нейропротеза в ходе клинического исследования с участием человека, уникальным примером реализации которого является работа R. Hampson и соавт. [45]. В данном эксперименте была реализована та же математическая модель, что и в экспериментах с крысами [41, 42] и макаками-резус [43, 44], однако для расчета ее конкретных параметров использовались данные нейронной активности полей СА1 и СА3 гиппокампа человека [45]. В исследовании R. Hampson и соавт. участвовали 22 пациента с диагностированной рефрактерной фокальной эпилепсией с имплантированными глубокими электродами [45] для выполнения инвазивной ЭЭГ с целью локализации и мониторинга глубоко залегающих очагов [46]. Их конструкция и локализация были таковы, что позволяли выполнять не только интракраниальную ЭЭГ, но и регистрацию электрической активности нейронов полей СА1 и СА3 гиппокампа, а также их стимуляцию. У части пациентов в процессе прохождения тестов на память выполнялась регистрация электрической активности соответствующих полей гиппокампа, куда были имплантированы электроды, и на основе этих данных рассчитывались данные математической модели, лежащей в основе алгоритмов работы нейропротеза. После расчета всех параметров модели часть пациентов была подключена к нейропротезу при выполнении тестов на память. Нейропротез, согласно алгоритму разработанной модели, преобразовывал

сигналы, полученные от нейронов поля СА3 гиппокампа в паттерны импульсов для стимуляции поля СА1. В итоге авторами показано, что испытуемые лучше справлялись с тестами при функционировании подключенного к гиппокампу нейропротеза, чем без него. Подобный результат позволяет сделать вывод о потенциальной применимости этого метода для улучшения когнитивных функций, в частности, у людей с расстройствами памяти вследствие нарушений в работе гиппокампа [45].

Гиппокамп является не единственной, отвечающей за когнитивные функции, структурой головного мозга, над протезированием которой ведутся работы. Еще одним направлением в сфере создания когнитивных нейропротезов являются разработки протезов префронтальной коры. Префронтальная кора принимает участие в обеспечении таких когнитивных функций, как формирование рабочей памяти, принятие решений, способность планировать и прогнозировать. При ее повреждении реализация этих функций нарушается [47]. Наряду с гиппокампом и рядом других структур, префронтальная кора относится к стратегическим (для высших когнитивных функций) областям головного мозга, в которых даже небольшой по размеру очаг инфаркта приводит к значительным когнитивным нарушениям и деменции после инсульта [48].

Имеются попытки использовать в протезах префронтальной коры подходы, аналогичные таковым в описанных ранее гиппокампальных протезах. Так, макакам-резус в префронтальную кору были имплантированы массивы микроэлектродов, позволяющие выполнять одновременную запись на двух уровнях коры – уровне 2/3 слоев и на уровне 5-го слоя. Нейроны 2-го и 3-го слоев являются «входами», получая информацию от других отделов мозга, нейроны в 5-м слое – «выходами». Для моделирования функциональных связей между этими слоями коры использовался тот же математический аппарат, что и при анализе алгоритмов работы искусственного гиппокампа. Авторы отмечают, что динамика взаимодействий полей СА3 и СА1 гиппокампа и 2/3-го и 5-го слоев префронтальной коры существенно отличается, и для построения более точных моделей необходимо большее количество каналов для регистрации активности большего количества нейронов префронтальной коры, чем в экспериментах с гиппокампом [49]. В целом, данные эксперименты также выявили принципиальную способность разрабатываемых нейропротезов восстанавливать когнитивные функции у животных с фармакологически нарушенной работой префронтальной коры [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Когнитивные нейропротезы, основанные на применении технологии двунаправленных нейромашин-

ных интерфейсов, разрабатываются для решения актуальной и сложнейшей задачи современной нейрореабилитации – восстановления высших когнитивных функций как у пожилых людей, так и у пациентов всех возрастных групп после перенесенных травм, инсультов и иных заболеваний. Несмотря на то, что многие механизмы реализации высших когнитивных функций до конца не раскрыты, этот процесс активно продолжается. Как видно из приведенных материалов, в сфере создания когнитивных нейропротезов имеются определенные успехи, подтверждаемые результатами удачных экспериментов на животных, а также результатами клинических исследований.

Разрабатываемые в настоящее время когнитивные нейропротезы имеют между собой сходный принцип действия. На «входе» и «выходе» здоровой структуры, функцию которой должен заместить нейропротез, регистрируется нейронная активность. Далее на основе этих данных происходит обучение математической модели, которая устанавливает – какие паттерны должны быть на выходе структуры при тех или иных паттернах на входе. Используя полученные данные, нейропротез точно также подключенный ко «входу» и «выходу» поврежденной структуры перехватывает поступающие на нее входные сигналы и, используя обученную на здоровой структуре математическую модель, имитирует соответствующие паттерны на выходе структуры.

На данный момент речь идет, в первую очередь, о восстановлении способности формировать новые воспоминания, наибольшие успехи достигнуты на пути к восстановлению функций гиппокампа. Таким образом, в настоящее время когнитивные нейропротезы являются не просто сугубо гипотетической концепцией, а представлены определенными концептуальными разработками, при совершенствовании которых в будущем станет возможно решение клинических задач.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. McGimpsey G, Bradford TC. *Limb prosthetics services and devices*. Bioengineering Institute Center for Neuroprosthetics: Worcester Polytechnic Institution; 2008.
2. Windrich M, Grimmer M, Christ O, Rinderknecht S, Beckerle P. Active lower limb prosthetics: a systematic review of design issues and solutions. *BioMed Eng OnLine*. 2016;15(3):140. <https://biomedical-engineering-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12938-016-0284-9>
3. Shah KB, Mankad AK, Tang DG, Kasirajan V. The Total Artificial Heart. In: Eisen H, eds. *Heart Failure*. Springer; 2017. P. 691–709. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4219-5_29
4. Nguyen J, Werner L. Intraocular lenses for cataract surgery. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, eds. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System [Internet]*. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 2017. Accessed June 11, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481726/> PMID: 29437325

5. Lebedev M. Augmentation of sensorimotor functions with neural prostheses. *Opera Medica et Physiologica*. 2016;2(3):211–227. Accessed June 11, 2020. http://www.operamedphys.org/OMP_2016_03_0035
6. Mirabella G, Lebedev MA. Interfacing to the brain's motor decisions. *Journal of neurophysiology*. 2017;117(3):1305–1319. <https://doi.org/10.1152/jn.00051.2016>
7. Thomas TM, Candrea DN, Fifer MS, et al. Decoding native cortical representations for flexion and extension at upper limb joints using electrocorticography. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2019;27(2):293–303. PMID: 30624221. PMCID: PMC6375785 <https://doi.org/10.1109/tnsre.2019.2891362>
8. Niketeghad S, Pouratian N. Brain machine interfaces for vision restoration: the current state of cortical visual prosthetics. *Neurotherapeutics*. 2019;16(1):134–143. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0660-1>
9. Xu H, Han Y, Han X, et al. Unsupervised and real-time spike sorting chip for neural signal processing in hippocampal prosthesis. *Journal of neuroscience methods*. 2019;311:111–121. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2018.10.019>
10. Дамулина А.И., Коновалов Р.Н., Кадыков А.С. Постинсультные когнитивные нарушения. *Неврологический журнал*. 2015;20(1):12–19.
- Damulina AI, Kononov RN, Kadykov AS. Poststroke cognitive impairments. *The Neurological Journal*. 2015;20(1):12–19. (In Russ.)
11. Kade AKh, Kravchenko SV, Trofimenko AI, et al. The efficacy of TES-therapy for treatment of anxiety-like behavior and motor disorders in rats with an experimental model of parkinsonism. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(9):91–96. PMID: 31626224. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911909191>
12. Orizondo RA, Cardounel AJ, Kormos R, Sanchez PG. Artificial Lungs: Current Status and Future Directions. *Current Transplantation Reports*. 2019;6(4):307–315. <https://doi.org/10.1007/s40472-019-00255-0>
13. Van Gelder MK, Jong JA, Folkertsma L, et al. Urea removal strategies for dialysate regeneration in a wearable artificial kidney. *Biomaterials*. 2020;234:119735. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119735>
14. Ganin IP, Shishkin SL, Kochetova AG, Kaplan AY. P300-based brain-computer interface: The effect of the stimulus position in a stimulus train. *Human Physiology*. 2012;38(2):121–128. <https://doi.org/10.1134/S0362119712020041>
15. Levitskaya O, Lebedev MA. Brain-computer interface: the future in the present. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2016;2:4–15. <https://doi.org/10.24075/brsmu.2016-02-01>
16. Гунделах Ф.В., Станкевич Л.А., Сонькин К.М., Нагорнова Ж.В., Шемякина Н.В. Применение интерфейсов «мозг-компьютер» в ассистивных технологиях. *Труды СПИИРАН*. 2020;19(2):277–301.
- Gundelakh FV, Stankevich LA, Son'kin KM, Nagornova ZhV, Shemyakina NV. Application of Brain-computer Interfaces in Assistive Technologies. *Informatics and automation (SPIIRAS Proceedings)*. 2020;19(2):277–301. (In Russ.). <https://doi.org/10.15622/sp.2020.19.2.2>
17. Rao RPN. Towards neural co-processors for the brain: combining decoding and encoding in brain-computer interfaces. *Current opinion in neurobiology*. 2019;55:142–151. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2019.03.008>
18. Chaudhary U, Birbaumer N, Ramos-Murguialday A. Brain-computer interfaces for communication and rehabilitation. *Nature Reviews Neurology*. 2016;12(9):513. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.113>
19. Федотчев А.И., Парин С.Б., Полевая С.А., Великова С.Д. Технологии «Интерфейс мозг-компьютер» и нейроуправление: современное состояние, проблемы и возможности клинического применения (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2017;9(1):175–184.
- Fedotchev AI, Parin SB, Polevaya SA, Velikova SD. Brain-Computer Interface and Neurofeedback Technologies: Current State, Problems and Clinical Prospects (Review). *Modern technologies in medicine*. 2017;9(1):175–184. (In Russ.). <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.1.22>
20. Гордлеева С.Ю., Лукоянов М.В., Минеев С.А. и др. Управление роботизированным экзоскелетом на основе технологии «Интерфейс мозг-компьютер» моторно-воображаемого типа. *Современные технологии в медицине*. 2017;9(3):31–38.
- Gordleeva SYu, Lukoyanov MV, Mineev SA, et al. Exoskeleton Control System Based on Motor-Imaginary Brain-Computer Interface. *Modern technologies in medicine*. 2017;9(3):31–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.3.04>
21. Andersen RA, Burdick JW, Musallam S, et al. Cognitive neural prosthetics. *Trends in Cognitive Sciences*. 2004;8(11):486–493. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.09.009>
22. Klaes C, Shi Y, Kellis S, et al. A cognitive neuroprosthetic that uses cortical stimulation for somatosensory feedback. *Journal of neural engineering*. 2014;11(5):056024. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/11/5/056024>
23. Andersen RA, Hwang EJ, Mulliken GH. Cognitive Neural Prosthetics. *Annual Review of Psychology*. 2010;61(1):169–190. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.093008.100503>
24. Steyrl D, Kobler RJ, Müller-Putz GR. On similarities and differences of invasive and non-invasive electrical brain signals in brain-computer interfacing. *Journal of Biomedical Science and Engineering*. 2016;9(08):393–398. <https://doi.org/10.4236/jbise.2016.98034>
25. Бодин О.Н., Солодимов Г.А., Спиркин А.Н. Нейроинтерфейс для управления роботизированными устройствами. *Измерение. Мониторинг. Управление. Контроль*. 2019;4(30):70–76.
- Bodin ON, Solodimova GA, Spirkin AN. Neurointerface for Controlling Robotic Devices. *Measuring. Monitoring. Management. Control*. 2019;4(30):70–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.21685/2307-5538-2019-4-8>
26. Vallabhaneni A, Wang T, He B. Brain-Computer Interface. In: He B. (eds) *Neural engineering. Bioelectric engineering*. Boston, MA: Springer; 2005:85–121. https://doi.org/10.1007/0-306-48610-5_3
27. Adewole DO, Serruya MD, Harris JP, et al. The evolution of neuroprosthetic interfaces. *Critical Reviews™ in Biomedical Engineering*. 2016;44(1–2):123–152. PMID: 27652455. PMCID: PMC5541680. <https://doi.org/10.1615/CritRevBiomedEng.2016017198>
28. Bonifazi P, Difato F, Massobrio P, et al. In vitro large-scale experimental and theoretical studies for the realization of bi-directional brain-prostheses. *Frontiers in neural circuits*. 2013;7:40. PMID: 23503997. PMCID: PMC3596784. <https://doi.org/10.3389/fncir.2013.00040>
29. Abdi A, Cha HK. A bidirectional neural interface CMOS analog front-end IC with embedded isolation switch for implantable devices. *Microelectronics journal*. 2016;58:70–75. <https://doi.org/10.1016/j.mejo.2016.10.013>
30. Park J, Kim G, Jung SD. A 128-channel FPGA-based real-time spike-sorting bidirectional closed-loop neural interface system. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2017;25(12):2227–2238. <https://doi.org/10.1109/tnsre.2017.2697415>

31. Zhang M, Tang Z, Liu X, Van der Spiegel J. Electronic neural interfaces. *Nature Electronics*. 2020;3:191–200. <https://doi.org/10.1038/s41928-020-0390-3>
32. Buccelli S, Bornat Y, Colombi I, et al. A neuromorphic prosthesis to restore communication in neuronal networks. *iScience*. 2019;19:402–414. PMID: 31421595. PMCID: PMC6706626. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.07.046>
33. Keren H, Partzsch J, Marom S, Mayr CG. A biohybrid setup for coupling biological and neuromorphic neural networks. *Frontiers in neuroscience*. 2019;13:432. PMID: 31133779. PMCID: PMC6517490. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00432>
34. Рачкаускас Г.С., Ромашова Т.И., Радионова С.И. и др. Опыт лечения и реабилитации больных с острыми психозами вследствие цереброваскулярной патологии. *Журнал психиатрии и медицинской психологии*. 2018;4(44):48–52.
- Rachkauskas GS, Romashova TI, Radionova SI, et al. Experience of Treatment and Rehabilitation of Patients with Acute Psychosis due to Cerebrovascular Pathology. *Journal of Psychiatry and Medical Psychology*. 2018;4(44):48–52. (In Russ.).
35. Яковлева О.Б., Сафарова Т.П., Гаврилова С.И. Персонализированный подход к лечению депрессий у пациентов пожилого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(9(2)):68–77.
- Yakovleva OB, Safarova TP, Gavrilova SI. Personalized approach to the treatment of depression in the elderly. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(9(2)):68–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911909268>
36. Смирнов А.В., Краюшкин А.И., Горелик Е.В. и др. Морфологическая характеристика гиппокампа при церебральном атеросклерозе. *Современные проблемы науки и образования*. 2012;(1):87–87.
- Smirnov AV, Krayushkin AI, Gorelik EV, et al. Morphological characteristics of hippocampus with cerebral atherosclerosis. *Modern Problems of Science and Education*. 2012;(1):87–87. (In Russ.).
37. Berger TW, Song GA, Chan RH, et al. Role of the hippocampus in memory formation: restorative encoding memory integration neural device as a cognitive neural prosthesis. *IEEE pulse*. 2012;3(5):17–22. <https://doi.org/10.1109/mpul.2012.2205775>
38. Першина Е.В., Архипов В.И. Когнитивные нарушения у крыс при моделировании нейродегенерации в гиппокампе с помощью нейротоксиканта хлорида триметилолова. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;4:225–225.
- Pershina EV, Arkhipov VI. Cognitive impairment in rats at modeling of neurodegeneration in the hippocampus by using neurotoxicant trimethyltin chloride. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;4:225–225. (In Russ.).
39. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Гиппокамп как возможная мишень для действия ноотропных средств. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2007;70(4):59–65.
- Arushanyan EB, Beier EV. Hippocampus: a target for cognition enhancers. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2007;70(4):59–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2007-70-4-59-65>
40. Berger TW, Ahuja A, Courellis SH, et al. Restoring lost cognitive function. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*. 2005;24(5):30–44. <https://doi.org/10.1109/memb.2005.1511498>
41. Berger TW, Song D, Chan RH, et al. A hippocampal cognitive prosthesis: multi-input, multi-output nonlinear modeling and VLSI implementation. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2012;20(2):198–211. PMID: 22438335. PMCID: PMC3395724. <https://doi.org/10.1109/tnsre.2012.2189133>
42. Zanos TP, Hampson RE, Deadwyler SE, et al. Boolean modeling of neural systems with point-process inputs and outputs. Part II: Application to the rat hippocampus. *Annals of biomedical engineering*. 2009;37(8):1668–1682. PMID: 19499341. PMCID: PMC2917724. <https://doi.org/10.1007/s10439-009-9716-z>
43. Hampson RE, Song D, Opris I, et al. Facilitation of memory encoding in primate hippocampus by a neuroprosthesis that promotes task-specific neural firing. *Journal of neural engineering*. 2013;10(6):066013. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/10/6/066013>
44. Opris I, Santos LM, Gerhardt GA, et al. Distributed encoding of spatial and object categories in primate hippocampal microcircuits. *Frontiers in neuroscience*. 2015;9:317. PMID: 26500473. PMCID: PMC4594006. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00317>
45. Hampson RE, Song D, Robinson BS, et al. Developing a hippocampal neural prosthetic to facilitate human memory encoding and recall. *Journal of neural engineering*. 2018;15(3):036014. PMID: 29589592. PMCID: PMC6576290. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/aaed7>
46. Nagahama Y, Schmitt AJ, Nakagawa D, et al. Intracranial EEG for seizure focus localization: evolving techniques, outcomes, complications, and utility of combining surface and depth electrodes. *Journal of neurosurgery*. 2018;130(4):1180–1192. <https://doi.org/10.3171/2018.1.JNS171808>
47. Funahashi S. Working memory in the prefrontal cortex. *Brain sciences*. 2017;7(5):49. <https://doi.org/10.3390/brainsci7050049>
48. Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения после инсульта. *Медицинский совет*. 2017;(1S):27–32.
- Starchina YuA. Cognitive disorder after stroke. *Medical Council*. 2017;(1S):27–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2017-0-27-32>
49. Song D, Opris I, Chan RH, et al. Functional connectivity between Layer 2/3 and Layer 5 neurons in prefrontal cortex of nonhuman primates during a delayed match-to-sample task. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2012:2555–2558. <https://doi.org/10.1109/embc.2012.6346485>
50. Hampson RE, Gerhardt GA, Marmarelis V, et al. Facilitation and restoration of cognitive function in primate prefrontal cortex by a neuroprosthesis that utilizes minicolumn-specific neural firing. *Journal of neural engineering*. 2012;9(5):056012. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/9/5/056012>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кравченко Сергей Владимирович, к. м. н., научный сотрудник, научный отдел, МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2739-1072>

Каде Азамат Халидович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патологической физиологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0694-9984>

Трофименко Артем Иванович, к. м. н., научный сотрудник, научно-организационный отдел, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; ассистент кафедры общей и клинической патологической физиологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7140-0739>

Вчерашнюк Светлана Петровна, к. м. н., доцент кафедры общей и клинической патологической физиоло-

гии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-8980-2741>

Малышко Вадим Владимирович, к. м. н., доцент кафедры общей хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-1323-0828>

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHOR CREDENTIALS

Sergey V. Kravchenko, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Scientific Department, The S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institute (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2739-1072>

Azamat Kh. Kade, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Common and Clinical Pathological Physiology,

Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0694-9984>

Artem I. Trofimenko, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Common and Clinical Pathological Physiology, Kuban State Medical University; Researcher, Scientific and Organizational Department, Research Institute – Ochapovsky Regional Hospital no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7140-0739>

Svetlana P. Vcherashnyuk, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Common and Clinical Pathological Physiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-8980-2741>

Vadim V. Malyshko, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Common Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1323-0828>

Funding: *the study did not have sponsorship.*

Conflict of interest: *none declared.*

К 70-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА П.С. ВЕТШЕВА TO THE 70TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR P.S. VETSHEV



18 июня 2021 г. исполнилось 70 лет Петру Сергеевичу Ветшеву.

Петр Сергеевич родился в 1951 г. в Вильнюсе Литовской ССР в семье военнослужащего. Выпускник Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова (1975). Прошел обучение в клинической ординатуре, затем в аспирантуре на кафедре факультетской хирургии 1-го лечебного факультета Первого ММИ на базе одноименной клиники института. Защитил кандидатскую диссертацию, посвященную улучшению результатов хирургического лечения больных механической желтухой. Его первыми учителями были академик, заведующий кафедрой и директор факультетской хирургической клиники

им. Н.Н. Бурденко М.И. Кузин; главный хирург МЗ СССР, а также Заслуженный деятель науки профессор О.С. Шкроб, в последующие годы – академик Ю.Л. Шевченко. Большая часть профессиональной деятельности Петра Сергеевича связана с клиникой и кафедрой факультетской хирургии Первого ММИ (ныне – Первый МГМУ им. И.М. Сеченова). В этом учреждении он прошел путь от клинического ординатора до доцента и профессора кафедры, сформировался в качестве известного ученого и клинициста, поливалентного хирурга высшей категории, профессионального педагога и организатора здравоохранения. В 1991 г. защитил докторскую диссертацию, посвященную диагностике и хирургическому лечению опухолевых и неопухолевых поражений вилочковой железы при генерализованной миастении.

Работу в клинике в разные годы Петр Сергеевич успешно совмещал с исполнением обязанностей заместителя декана факультета подготовки и повышения квалификации врачей, проректора ММА им. И.М. Сеченова. Стажировался по хирургии в клиниках Германии. С 2006 г. работает в ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» (президент – академик Ю.Л. Шевченко): заместителем генерального директора по хирургии; заместителем генерального директора по лечебной и научно-образовательной работе (с 2008 г.); советником по клинической и научной работе (с 2017 г.).

Представитель старшего поколения врачебной династии. Его сыновья продолжают профессиональный путь отца в одном вузе: Сергей Ветшев – врач-хирург, к. м. н., доцент кафедры факультетской хирургии № 1 Сеченовского университета; Федор Ветшев – врач-хирург, д. м. н., профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии, заведует онкологическим отделением. Сестра Мария Сергеевна Ветшева – анестезиолог-реаниматолог, д. м. н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии.

В течение многих лет научная работа, клиническая практика и организационная деятельность Петра Сергеевича неразрывно связана с известными хирургами, талантливыми учеными, педагогами, организаторами здравоохранения – профессорами Г.Г. Ахаладзе, В.А. Вишневым, Э.И. Гальпериним, Д.А. Грановым, В.М. Дурлештером, А.В. Егоровым, С.И. Емельяновым, И.И. Затевахиным, О.Э. Карповым, Е.А. Киценко, А.Г. Кригером, Н.А. Майстренко,

М.И. Прудковым, А.Ш. Ревитшвили, П.Н. Ромашенко, Ю.М. Стойко, А.В. Федоровым, Ю.В. Хоронько, А.Ф. Черноусовым, А.В. Шабуниным, С.Г. Шаповальянцем, А.М. Шулутко и многими другими, чьи мудрые советы и профессиональная поддержка имеют непреходящее значение.

Член Правления Российского общества хирургов, Президиума Правления Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ и председатель Координационного совета по миниинвазивным технологиям Ассоциации. Заместитель председателя Российского общества хирургов-гастроэнтерологов, заместитель председателя Ассоциации эндокринных хирургов России. Главный редактор журнала «Анналы хирургической гепатологии». Заместитель главного редактора журнала «Вестник хирургической гастроэнтерологии». Член редколлегии журналов «Эндоскопическая хирургия», «Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова» и др. Действительный член Международного хирургического общества (ISS), Международной ассоциации хирургов-эндокринологов (IAES).

П.С. Ветшев – заслуженный врач РФ, Почетный профессор Пироговского Центра, кавалер Европейского ордена Николая Пирогова. Награжден почетной грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения». Автор и соавтор более 400 научных работ, 9 монографий, в том числе 3 учебников по хирургическим болезням для студентов медицинских вузов. Главный редактор (совместно с проф. Э.И. Гальпериным) издания «Руководство по хирургии желчных путей» (2006, 2009) и руководства «Хирургическая эндокринология» (совместно с А.П. Калининым

и Н.А. Майстренко, 2004). Соавтор первых в России изданий «Робот-ассистированная эндовидеохирургия» (2019) и «Стентовая хирургия» (2020) под ред. Ю.Л. Шевченко и О.Э. Карпова.

Область научно-клинических интересов: миниинвазивные технологии в хирургии, абдоминальная и торакальная хирургия, хирургическая онкология, хирургия желчевыводящих путей, механическая желтуха, эндокринная хирургия, хирургическое лечение генерализованной миастении и опухолей средостения, сравнительный анализ инновационных методов диагностики и лечения, разработка оптимальных диагностических алгоритмов, изучение качества жизни оперированных больных. Стаж хирургической, научной и педагогической деятельности – более 45 лет.

Петр Сергеевич Ветшев, несомненно, яркий и самобытный представитель Московской хирургической школы. Его всегда отличало умение органично совмещать активную хирургическую и клиническую работу с большой научной, педагогической и организационной деятельностью. Весь его профессиональный путь – образец служения профессии, приверженности академическим традициям и профессионального мастерства.

Многочисленные коллеги сердечно поздравляют Петра Сергеевича с юбилеем и желают ему счастья, здоровья, благополучия, многих плодотворных лет служения медицине!

*От имени группы коллег и единомышленников
В.А. Порханов, М.Л. Розаль, В.М. Дурлеештер,
К.И. Попандопуло, Ю.В. Хоронько*

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

I. Общие правила

Правила для авторов составлены на основе «Белой книги Совета научных редакторов о соблюдении принципов целостности публикаций в научных журналах» (CSE's White Paper on Promoting Integrity in Scientific Journal Publications, 2018 Update), «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» (декабрь 2019 г.) (ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, December 2019) и требований Комитета по публикационной этике (COPE, Committee on Publication Ethics).

Цели и задачи журнала

«Инновационная медицина Кубани»

Основной задачей журнала «Инновационная медицина Кубани» является освещение новейших достижений в различных областях медицины и повышение научной и практической квалификации исследователей, врачей различных специальностей.

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.

Позиция редакции состоит в том, что журнал должен быть полезен как для специалистов, занимающихся фундаментальными исследованиями, так и для практикующих врачей.

Редакционная коллегия журнала «Инновационная медицина Кубани» с уважением относится к точкам зрения авторов. Несовпадение точек зрения авторов и членов Редакционной коллегии может стать предметом дискуссии на страницах журнала, что будет способствовать углублению знаний и позволит улучшить качество практической деятельности врачей.

II. Рекомендации автору до подачи статьи

Представление статьи в журнал «Инновационная медицина Кубани» подразумевает, что:

- статья не была опубликована ранее в другом журнале;
- статья не находится на рассмотрении в другом журнале;
- все соавторы согласны с публикацией текущей версии статьи.

Редакция журнала «Инновационная медицина Кубани» рекомендует авторам использовать при подготовке:

оригинальных статей и других материалов – чек-листы и схемы, разработанные международными организациями в области здравоохранения (EQUATOR, Enhancing the Quality and Transparency of Health Research);

статей, отражающих результаты рандомизированных клинических исследований, – «CONSORT 2010 Checklist of Information to Include When Reporting a Randomized Trial»;

статей, отражающих результаты неэкспериментальных исследований, – «The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies»;

систематических обзоров – «PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)»;

описания клинических случаев – «The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development»;

статей, отражающих результаты качественных исследований, – «SRQR (Standards for Reporting Qualitative Research: a Synthesis of Recommendations)»;

статей, отражающих результаты прогностических исследований, – STARD 2015: an Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies.

III. Сопроводительные документы

При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо загрузить файлы со сканированными изображениями сопроводительных документов. 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.

IV. 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 (double-blind peer review) 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.

Редакция не несет ответственность за приводимую авторами недостоверную информацию.

Редакция имеет право вносить литературные правки и изменять дизайн иллюстративного материала, не искажая смысла представленной информации.

Рукописи, не соответствующие указанным требованиям, к публикации не принимаются.

Рукописи и сопроводительные письма не возвращаются.

Плата за публикацию рукописей, а также гонорары не предусмотрены.

V. Этические стандарты (ознакомиться с подробной информацией можно на сайте журнала <https://inovmed.elpub.ru>)

VI. Оформление статьи

Объем оригинальной статьи (включая иллюстрации, таблицы, резюме и список литературы) не должен превышать 20 страниц, клинического случая – 4–5, обзора – 20, рецензий и информационных сообщений – 3 страниц.

Структурированное резюме является обязательным элементом оригинальной статьи и должно включать в себя разделы, отражающие хронологический порядок проведения исследования: актуальность, цель, материал и методы, результаты, обсуждение, заключение (выводы). Оно, как правило, содержит не более 200–250 слов.

Резюме должно сопровождаться ключевыми словами (не более 3–5), отражающими тематику исследования и облегчающими поиск статьи в информационных поисковых системах.

Необходимо иметь в виду, что резюме на английском языке в русскоязычном издании является для иностранных ученых и специалистов основным и, как правило, единственным источником информации о содержании статьи и изложенных в ней результатах исследований. Зарубежные специалисты по резюме оценивают публикацию, определяют свой интерес к работе российского ученого, могут использовать ее в своей публикации и сделать на нее ссылку, открыть дискуссию с автором, запросить полный текст.

VII. Библиографические списки

В зависимости от типа публикации рекомендуется использовать следующее количество источников: в оригинальной статье – не более 30, систематическом или литературном обзоре – не более 50, описании клинического случая – до 15.

Библиография должна содержать, помимо основополагающих работ, публикации за последние 5 лет, преимущественно статьи из журналов.

Все источники проверяются на корректность через системы РИНЦ, РГБ, PubMed и Crossref. Недопустимы значимые ошибки в описании источника, в цитируемом фрагменте или дублирование источника в списке. Вместе с тем все упомянутые в списке литературы источники должны быть востребованы в статье, иначе они будут удалены при редактировании.

Перед подачей статьи в редакцию авторам следует убедиться, что никакие из процитированных в тексте источников не были подвергнуты процедуре ретрагирования, если только такие источники не упомянуты намеренно, что отдельно должно быть оговорено в тексте. Проверить статус русскоязычной публикации можно в системе eLIBRARY, по базе

данных ретрагированных статей АНРИ, латиноязычной – на портале PubMed.

Библиографические описания источников на русском языке должны состоять из двух частей: русско- и латиноязычной (последняя – в квадратных скобках). Обе части оформляются по системе АМА.

Фамилии и инициалы авторов транслитерируются латиницей (согласно системе BSI), название статьи переводится на английский язык. Если у статьи есть официальный перевод названия, следует использовать его. Проверить наличие опубликованного перевода названия можно в системе eLIBRARY. Название источника, где опубликована работа, транслитерируется латиницей, если у журнала нет официального названия на английском языке.

Пример:

Григорьян А.Ю., Бежин А.И., Панкрушева Т.А., Суковатых Б.С., Чекмарева М.С., Жилыева Л.А. Многокомпонентное раневое покрытие в лечении экспериментальной гнойной раны. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(3):29–36. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-29-36> [Grigoryan AY, Bezhin AI, Pankrusheva TA, Sukovatykh BS, Chekmareva MS, Zhilyaeva LA. Multicomponent wound coating in treatment of an experimental purulent wound. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(3):29–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-29-36>]

VIII. Контакты

Получить справочную информацию и направить материалы для опубликования можно по адресу электронной почты: imk-journal@mail.ru

Телефон редакции: (861) 252-83-34

350086, Краснодар, ул. Российская, 140, Центр грудной хирургии

Главному редактору, д. м. н., профессору, академику РАН В.А. Порханову