

ИННОВАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА КУБАНИ

научно-практический журнал

Наименование издания:

«Инновационная медицина Кубани»

Учредитель и издатель:

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

Адрес учредителя и издателя:

350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167

Адрес редакции:

350086, Краснодар, ул. Российская, 140, тел. (861) 252-83-34, imk-journal@mail.ru

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

Регистрационный номер:

Эл № ФС77-83025 от 31 марта 2022 г.

Периодичность издания:

4 раза в год

Ответственный редактор:

С.А. Шевчук imk-journal@mail.ru

Редактор, переводчик:

И.Н. Швед kkb1research@miackuban.ru

Цена свободная

Сайт

<https://www.innovmedkub.ru>

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

Ответственность за достоверность информации в рекламных материалах несут рекламодатели.

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

Инновационная медицина Кубани

Научно-практический журнал

Том 7, № 3

2022

DOI: 10.35401/2541-9897

Главный редактор:

В.А. Порханов – д. м. н., проф., акад. РАН, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (НИИ – ККБ № 1), Краснодар, Российская Федерация

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Е.Д. Космачева, д. м. н., проф., заместитель главного врача, НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

Г.Г. Музлаев, д. м. н., проф., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

А.А. Афаунов, д. м. н., проф., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

Ж. Массард, д. м. н., проф., Люксембургский университет, Люксембург

Г. Варела, д. м. н., проф., Институт биомедицинских исследований Саламанки, Саламанка, Испания

П. Филосо, д. м. н., проф., Туринский университет, Турин, Италия

А.А. Воротников, д. м. н., проф., Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

А.Н. Блаженко, д. м. н., проф., Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

Е.В. Болотова, д. м. н., проф., Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

М.А. Барабанова, д. м. н., проф., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

Н.Е. Иванова, д. м. н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

М.И. Коган, д. м. н., проф., Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

В.Л. Медведев, д. м. н., проф., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

И.В. Михайлов, д. м. н., проф., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

В.В. Голубцов, д. м. н., проф., Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

А.В. Поморцев, д. м. н., проф., Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

И.М. Быков, д. м. н., проф., Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

Ю.П. Малышев, д. м. н., проф., Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

А.Г. Барышев, д. м. н., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

Л.В. Шульженко, д. м. н., проф., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

К.О. Барбухатти, д. м. н., проф., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

А.Н. Федорченко, д. м. н., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

И.А. Пашкова, д. м. н., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

Е.Ф. Филиппов, д. м. н., Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

В.В. Ткачев, д. м. н., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

И.С. Поляков, к. м. н., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

В.П. Леонов, к. т. н., доцент, научный центр «Биостатистика», Анапа, Российская Федерация

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Л.А. Бокерия, д. м. н., проф., акад. РАН, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва, Российская Федерация

Р.С. Акчурин, д. м. н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Российская Федерация

А.А. Потапов, д. м. н., проф., акад. РАН, Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Российская Федерация

И.И. Затевахин, д. м. н., проф., акад. РАН, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

А.Ф. Гончаров, д. м. н., проф., акад. РАН, Всероссийский центр медицины катастроф «Защита», Москва, Российская Федерация

М.Ш. Хубутия, д. м. н., проф., акад. РАН, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Российская Федерация

И.Н. Пронин, д. м. н., проф., член-корр. РАН, Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Российская Федерация

В.Е. Сеницын, д. м. н., проф., Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

К.Г. Жестков, д. м. н., проф., Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва, Российская Федерация

П.К. Яблонский, д. м. н., проф., Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Российская Федерация

П.В. Царьков, д. м. н., проф., Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

В.Д. Паршин, д. м. н., проф., член-корр. РАН, Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация

И.Е. Тюрин, д. м. н., проф., Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

С.Н. Алексеенко, д. м. н., Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

В.Л. Зельман, д. м. н., проф., Университет Южной Калифорнии, Лос-Анджелес, США

Р. Флорес, д. м. н., проф., Больница Маунт Синай, Нью-Йорк, США

П. Голдстроу, д. м. н., проф., Королевская больница Бромптона, Национальный институт лечения заболеваний сердца и легких, Лондон, Великобритания

П. Тома, д. м. н., проф., Университет Экс-Марселя, Марсель, Франция

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

Journal title:
Innovative Medicine of Kuban

Founder and publisher:
Scientific Research Institute –
Ochapovsky Regional Clinical
Hospital No. 1,
Public Health Ministry of Kras-
nodar Region

Address: 1 Maya str., 167,
Krasnodar, 350086

Editorial office:
Rossiyskaya str, 140, Krasnodar,
350086
Phone: +7 (861) 252-83-34,
imk-journal@mail.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:
EI No FS77-025
dated March 31, 2022
Published quarterly

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

Editor, translator:
Irina N. Shved
kkb1research@miackuban.ru

Website:
<https://www.innovmedkub.ru>

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

The advertisers are responsible
for the accuracy of any advertis-
ing information.

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

Innovative Medicine of Kuban

Innovatsionnaya meditsina Kubani

Scientific and practical journal

Vol. 7 no. 3.
2022

DOI: 10.35401/2541-9897

Editor-in-Chief:

Vladimir A. Porhanov, Professor, Dr. Sci. (Med.),
Member of Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute – Ochapovsky
Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

EDITORIAL BOARD

Elena D. Kosmacheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy chief
physician, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional
Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Gerasim G. Muzlaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Re-
search Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1,
Krasnodar, Russian Federation

Asker A. Afaunov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research
Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Kras-
nodar, Russian Federation

Gilbert Massard, Dr. Sci. (Med.), Professor, University of Lux-
embourg, Luxembourg

Gonzalo Varela, Dr. Sci. (Med.), Professor, Institute for Biomed-
ical Research of Salamanca, Salamanca, Spain

Pier L. Filosso, Dr. Sci. (Med.), Professor, University of Turin,
Turin, Italy

Aleksander A. Vorotnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Stavropol
State Medical University, Stavropol, Russian Federation

Aleksander N. Blazhenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban
State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Elena V. Bolotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medi-
cal University, Krasnodar, Russian Federation

Marianna A. Barabanova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific
Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital
No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Natalya E. Ivanova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Almazov National
Medical Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation

Mikhail I. Kogan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rostov State Medi-
cal University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Vladimir L. Medvedev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Re-
search Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1,
Krasnodar, Russian Federation

Ilya V. Mikhailov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research
Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Kras-
nodar, Russian Federation

Vladislav V. Golubtsov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State
Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Aleksey V. Pomortsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State
Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Ilya M. Bykov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical
University, Krasnodar, Russian Federation

Yury P. Malyshev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medi-
cal University, Krasnodar, Russian Federation

Aleksander G. Baryshev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research
Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Kras-
nodar, Russian Federation

Larisa V. Shulzhenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Re-
search Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1,
Krasnodar, Russian Federation

Kirill O. Barbukhatti, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Re-
search Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1,
Krasnodar, Russian Federation

Aleksey N. Fedorchenko, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research
Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Kras-
nodar, Russian Federation

Irina A. Pashkova, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Insti-
tute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar,
Russian Federation

Evgeny F. Filippov, Dr. Sci. (Med.), Kuban State Medical Uni-
versity, Krasnodar, Russian Federation

Vyacheslav V. Tkachev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research In-
stitute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasno-
dar, Russian Federation

Igor S. Polyakov, Cand. Sci. (Med.), Scientific Research Insti-
tute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar,
Russian Federation

Vasily P. Leonov, Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor, Scien-
tific center "Biostatistics", Anapa, Russian Federation

EDITORIAL COUNCIL

Leo A. Bockeria, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of Russian
Academy of Sciences, Bakulev National Medical Research Cen-
ter for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

Renat S. Akchurin, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical
Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

Aleksander A. Potapov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of
Russian Academy of Sciences, Research Institute of Neurosur-
gery named after Academician NN Burdenko, Moscow, Rus-
sian Federation

Igor I. Zatevakhin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of Rus-
sian Academy of Sciences, Pirogov Russian National Research
Medical University, Moscow, Russian Federation

Sergey F. Goncharov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of
Russian Academy of Sciences, All-Russian Centre for Disaster
Medicine 'Zaschita', Moscow, Russian Federation

Mogeli Sh. Khubutia, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of
Russian Academy of Sciences, Sklifosovsky Research Institute
for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

Igor N. Pronin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Mem-
ber of Russian Academy of Sciences, Research Institute of Neuro-
surgery named after Academician NN Burdenko, Moscow,
Russian Federation

Valentin E. Sinitsyn, Dr. Sci. (Med.), Professor, Lomonosov
Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Kirill G. Zhestkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, City Clinical Hospi-
tal named after SP Botkin, Moscow, Russian Federation

Petr K. Yablonsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint-Petersburg
Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint-Petersburg,
Russian Federation

Petr V. Tsarkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First
Moscow State Medical University (Sechenov University), Mos-
cow, Russian Federation

Vladimir D. Parshin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding
Member of Russian Academy of Sciences, Petrovsky National
Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

Igor E. Turin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Acad-
emy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

Sergey N. Alekseenko, Dr. Sci. (Med.), Kuban State Medical
University, Krasnodar, Russian Federation

Vladimir L. Zelman, Dr. Sci. (Med.), Professor, University of
Southern California, Los Angeles, USA

Raja Flores, Dr. Sci. (Med.), Professor, Icahn School of Medicine
at Mount Sinai, New York, USA

Peter Goldstraw, Dr. Sci. (Med.), Professor, Royal Brompton
Hospital, National Heart and Lung Institute, London, Great
Britain

Pascal Thomas, Dr. Sci. (Med.), Professor, Aix-Marseille Uni-
versity, 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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

В.В. Петрий, Д.А. Максимкин, В.В. Петрий, А.А. Гильманов, А.Ю. Гиль, З.Х. Шугушев ПРЕД- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ: ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО МЕТОДА	5
Е.М. Леднев, В.Э. Дубров, Д.В. Попов ПРИМЕНЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ С РАЗВЕТВЛЕННОЙ БОКОВОЙ ЦЕПЬЮ ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ, ВЫЗВАННЫХ ФИЗИЧЕСКИМИ НАГРУЗКАМИ	13
О.И. Кит, Е.А. Дженкова, Э.А. Мирзоян, А.Б. Сагакянц, Е.Ю. Златник, Е.С. Бондаренко, И.А. Новикова, А.А. Маслов СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛОКАЛИЗАЦИИ ОПУХОЛИ В ПРАВОЙ И ЛЕВОЙ ПОЛОВИНАХ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ	20
А.Х. Каде, Е.А. Сорокина, С.А. Рафф, А.И. Трофименко, Е.С. Занина, А.Ю. Муратова ТЭС-ТЕРАПИЯ КАК МЕТОД КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ЧРЕСКОЖНОЙ ТРАСПЮМИНАЛЬНОЙ КОРОНАРНОЙ АНГИОПЛАСТИКИ СО СТЕНТИРОВАНИЕМ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА	29
В.М. Дурлештер, С.А. Габриэль, Н.В. Корочанская, Д.С. Мурашко, С.Н. Серикова, В.Ю. Дынько, О.А. Усова, М.А. Басенко, А.Ю. Бухтояров ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ	37
В.Т. Корхмазов ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА ИСХОДЫ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЯМИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ	43

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В.В. Хиновкер, О.Ф. Веселова, В.А. Корячкин, Е.В. Хиновкер, А.А. Газенкамф БЕЗОПАСНОСТЬ ПАРАПУЛЬМОНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ КСЕНОНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	52
--	----

СЛУЧАИ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

М.А. Салов, А.С. Шуляковская, И.Н. Данилов, Т.Д. Глебовская, К.Б. Лапшин, А.Б. Далматова, Е.В. Цветкова, Д.Б. Наседкин, А.А. Ковалев, С.Е. Лапшина, А.Е. Неймарк КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОГО ТИРЕОТОКСИКОЗА У ПАЦИЕНТА С ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	58
В.К. Шаповалов, И.Е. Грицаев, Д.А. Таюрский ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ИМПЛАНТ-АССОЦИИРОВАННЫХ РАНЕВЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА ПОЗВОНОЧНИКЕ	64

ОБЗОРЫ

А.В. Бурлуцкая, А.В. Статова, О.Г. Коробкина, Ю.В. Писоцкая, Д.В. Устюжанина ВЗАИМОСВЯЗЬ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА И КАШЛЯ У ДЕТЕЙ	71
А.С. Шатохина, И.М. Быков, Е.Ф. Филиппов, В.А. Порханов, А.Н. Курзанов РОЛЬ ПАРАТГРОМОН-РОДСТВЕННОГО ПРОТЕИНА В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	79

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Vladimir V. Petriy, Daniil A. Maksimkin, Vladimir V. Petriy, Albert A. Gilmanov, Artem U. Gil, Zaurbek Kh. Shugushev
PRE- AND POSTOPERATIVE LEFT ATRIAL APPENDAGE VISUALIZATION: SELECTING THE OPTIMAL METHOD ... 5

Egor M. Lednev, Vadim E. Dubrov, Daniil V. Popov
USE OF BRANCHED-CHAIN AMINO ACIDS FOR REDUCING EXERCISE-CAUSED SKELETAL MUSCLE DAMAGE 13

Oleg I. Kit, Elena A. Dzhenkova, Ellada A. Mirzoyan, Alexander B. Sagakyants, Elena Yu. Zlatnik, Elena S. Bondarenko, Inna A. Novikova, Andrey A. Maslov
COMPARATIVE ANALYSIS OF SOME IMMUNOLOGICAL PARAMETERS DEPENDING ON THE TUMOR LOCATION ON THE RIGHT AND LEFT SIDES OF COLON 20

Azamat Kh. Kade, Ekaterina A. Sorokina, Stanislav A. Raff, Artem I. Trofimenko, Ekaterina S. Zanina, Anna Yu. Muratova
tPCS AS A METHOD FOR CORRECTING CARDIAC ARRHYTHMIAS AFTER PERCUTANEOUS TRANSLUMINAL CORONARY ANGIOPLASTY WITH STENTING IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION 29

Vladimir M. Durlshter, Sergey A. Gabriel, Natalya V. Korochanskaya, Dmitry S. Murashko, Svetlana N. Serikova, Viktor Yu. Dynko, Olga A. Usova, Mikhail A. Basenko, Artem Yu. Bukhtoyarov
SURGICAL TREATMENT OF PORTAL HYPERTENSION COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS..... 37

Valery T. Korkhmazov
COVID-19 IMPACT ON HOSPITALIZATION OUTCOMES OF PATIENTS WITH CIRCULATORY SYSTEM DISEASES 43

EXPERIMENTAL RESEARCH

Vladimir V. Khinovker, Olga F. Veselova, Viktor A. Koryachkin, Ekaterina V. Khinovker, Andrey A. Gazenkampf
SAFETY OF PARAPULMONAL APPLICATION OF XENON IN THE EXPERIMENT 52

CASE REPORTS

Maksim A. Salov, Anastasia S. Shulyakovskaya, Ivan N. Danilov, Tatiana D. Glebovskaya, Kirill B. Lapshin, Anna B. Dalmatova, Elena V. Tsvetkova, Dmitry B. Nasedkin, Alexander A. Kovalev, Sofya E. Lapshina, Alexander E. Neymark
A CASE REPORT OF SURGICAL TREATMENT OF AMIODARONE-INDUCED THYROTOXICOSIS IN A PATIENT WITH MULTIPLE ORGAN FAILURE 58

Vladimir K. Shapovalov, Ivan E. Gritsaev, David A. Tayursky
EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF IMPLANT-ASSOCIATED WOUND COMPLICATIONS AFTER SPINAL SURGERY 64

REVIEWS

Alla V. Burlutskaya, Anastasia V. Statova, Olga G. Korobkina, Yulia V. Pisotskaya, Diana V. Ustyuzhanina
CORRELATION BETWEEN COUGH AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX IN CHILDREN 71

Alina S. Shatokhina, Ilya M. Bykov, Evgeny F. Filippov, Vladimir A. Porhanov, Anatoly N. Kurzanov
ROLE OF PARATHYROID HORMONE-RELATED PROTEIN IN BREAST CANCER DETECTION AND PROGNOSIS 79



Пред- и послеоперационная визуализация ушка левого предсердия: выбор оптимального метода

В.В. Петрий^{1*}, Д.А. Максимкин¹, В.В. Петрий², А.А. Гильманов³, А.Ю. Гиль⁴, З.Х. Шугушев¹

¹Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр», Москва, Россия

³Республиканская клиническая больница, Казань, Россия

⁴Совет по общественному здоровью и проблемам демографии, Москва, Россия

* В.В. Петрий, Российский университет дружбы народов, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21, кор. 3, vladimir.petriy@gmail.com

Поступила в редакцию 20 июля 2022 г. Исправлена 27 августа 2022 г. Принята к печати 5 сентября 2022 г.

Резюме

Введение: Фибрилляция предсердий (ФП) – один из основных этиологических факторов ишемического инсульта. Транскатетерная окклюзия ушка левого предсердия (ОУЛП) является альтернативой антикоагулянтной терапии в профилактике тромбозов при ФП у пациентов с высоким риском кровотечений. Роль компьютерной томографии (КТ) сердца с контрастированием для предоперационной диагностики и послеоперационного контроля к настоящему моменту изучена недостаточно.

Цель исследования: Сравнить возможности чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) и КТ в пред- и послеоперационной визуализации в контексте вмешательств по ОУЛП.

Материал и методы: В данное ретроспективное когортное исследование включены 38 пациентов, которые были распределены в 2 сравниваемые группы. В 1-й группе для планирования вмешательства и послеоперационного контроля использовалась ЧПЭхоКГ, во второй – КТ. Оценивались показатели, полученные в ходе измерений УЛП, а также непосредственно результат вмешательства – по риску возникновения периферического затека в УЛП.

Результаты: Средние показатели глубины и диаметра устья УЛП, по данным ЧПЭхоКГ, были статистически значимо меньше, чем по данным КТ ($25,58 \pm 4,65$ против $31,05 \pm 6,41$, $p = 0,011$; $17,21 \pm 2,70$ против $18,55 \pm 3,05$, $p = 0,006$ соответственно). В группе КТ отмечалась тенденция к снижению риска возникновения затеков размером 4–5 мм (ОР = 0,500; 95% ДИ 0,060–3,710) и 2–3 мм (ОР = 0,500; 95% ДИ 0,150–1,540).

Кроме того, с помощью КТ были выявлены 5 случаев неполной эндотелизации устройства через 45 дней после вмешательства в виде просачивания контрастного вещества в УЛП при отсутствии периферического затека.

Заключение: КТ сердца с контрастированием, в отличие от ЧПЭхоКГ, позволяет диагностировать неполную эндотелизацию окклюдизирующего устройства, что может влиять на выбор режима послеоперационной антитромботической терапии. Использование КТ при планировании вмешательства по поводу ОУЛП может способствовать снижению риска возникновения периферического затека. Однако данная гипотеза требует подтверждения в исследованиях с большим количеством участников.

Ключевые слова: чреспищеводная эхокардиография, мультиспиральная компьютерная томография, ушко левого предсердия, окклюзия ушка левого предсердия, фибрилляция предсердий

Цитировать: Петрий В.В., Максимкин Д.А., Петрий В.В., Гильманов А.А., Гиль А.Ю., Шугушев З.Х. Пред- и послеоперационная визуализация ушка левого предсердия: выбор оптимального метода. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(3):5–12. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-5-12>

Pre- and postoperative left atrial appendage visualization: selecting the optimal method

Vladimir V. Petriy^{1*}, Daniil A. Maksimkin¹, Vladimir V. Petriy², Albert A. Gilmanov³, Artem U. Gil⁴, Zaurbek Kh. Shugushev¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Center "Treatment and Rehabilitation Center", Moscow, Russian Federation

³ Republican Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

⁴ Council for Public Health and the Problems of Demography, Moscow, Russian Federation

* Vladimir V. Petriy, Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya str., 21/3, Moscow, 117198, vladimir.petriy@gmail.com

Received: July 20, 2022. Received in revised form: August 27, 2022. Accepted: September 5, 2022.

Abstract

Background: Atrial fibrillation (AF) is reported to be one of the main etiological factors of ischemic stroke. Transcatheter occlusion of the left atrial appendage (LAAO) is an alternative to anticoagulant therapy in the thromboembolism prevention in atrial fibrillation patients with a high bleeding risk. The role of contrast-enhanced cardiac computed tomography (CT) for preoperative assessment and postoperative control has not been sufficiently studied to the present moment.



Objective: Comparison of the possibilities of transesophageal echocardiography (TEE) and computed tomography in pre- and postoperative imaging in the context of LAAO interventions.

Material and methods: This retrospective cohort study included 38 patients divided into 2 groups: in the first group TEE was used for intervention planning and postoperative control, patients of the second group were examined with CT. The indicators obtained during LAA measurements were assessed, as well as the result of the intervention – according to the risk of peripheral leakage into the left atrial appendage.

Results: The average left atrial appendage depth and orifice diameter according to transesophageal echocardiography were significantly smaller compared to computed tomography data (25.58 ± 4.65 versus 31.05 ± 6.41 , $p = 0.011$; 17.21 ± 2.70 versus 18.55 ± 3.05 , $p = 0.006$, respectively). In the computed tomography group, there was a not statistically significant trend towards a lower risk of leakage for 4–5 mm leaks (RR = 0.500; 95% CI 0.060–3.710) and for 2–3 mm leaks (RR = 0.500; 95% CI 0.150–1.540). In addition, 45 days after the intervention computed tomography revealed 5 cases of incomplete endothelialization of the device with the contrast agent leak into the LAA in the absence of peripheral leakage.

Conclusion: Contrast-enhanced cardiac computed tomography, unlike transesophageal echocardiography, allows to detect incomplete occlusive device endothelialization, which may influence the choice of postoperative antithrombotic therapy. The use of computed tomography in an intervention planning for the LAAO may reduce the risk of peripheral leakage, however, this hypothesis needs to be confirmed in studies with a larger number of patients.

Keywords: transesophageal echocardiography, multispiral computed tomography, left atrial appendage, left atrial appendage occlusion, atrial fibrillation

Cite this article as: Petriy V.V., Maksimkin D.A., Petriy V.V., Gilmanov A.A., Gil A.U., Shugushev Z.Kh. Pre- and postoperative left atrial appendage visualization: selecting the optimal method. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(3):5–12. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-5-12>

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым распространенным нарушением ритма сердца в мире. Наличие ФП ассоциировано с высоким риском осложнений и смерти, в том числе в результате кардиоэмболических событий [1]. Наиболее грозным осложнением является ишемический инсульт (ИИ). Кардиоэмболические ИИ обычно протекают тяжелее и чаще приводят к инвалидизации и смерти, чем другие подтипы ИИ [2].

«Золотым стандартом» терапии, направленной на предотвращение тромбоэмболических событий (ТЭО), являются пероральные антикоагулянты (ОАК). Однако около 10% пациентов имеют противопоказания к приему ОАК, а 2% – абсолютные противопоказания [3]. Кроме того, комплаентность пациентов к терапии ОАК остается достаточно низкой – до 50% больных не принимают назначенные препараты [4].

Альтернативой антикоагулянтной терапии в профилактике ТЭО является исключение ушка левого предсердия (УЛП) из системного кровотока. Эндоваскулярная окклюзия УЛП (ОУЛП) продемонстрировала свою эффективность и безопасность в крупных рандомизированных клинических исследованиях и наблюдательных регистрах [5].

Одной из нерешенных задач в области ОУЛП является визуализирующая диагностика УЛП. До вмешательства визуализация необходима для исключения тромбоза ушка левого предсердия, а также планирования самого вмешательства. Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) является методом выбора в верификации тромбоза УЛП [6]. Однако методика двухмерной ЧПЭхоКГ имеет ряд ограничений, связанных прежде всего со сложной структурой УЛП, что приводит к неточности измерений объемов и структур этого отдела сердца. Также немаловажными факторами являются ее инвазивность и трудная переносимость для пациента.

Применение компьютерной томографии (КТ) с контрастированием не только не уступает ЧПЭхоКГ в исключении тромбоза УЛП, но также может иметь преимущества в предоперационной подготовке. КТ обладает более высокой разрешающей способностью, что в совокупности с возможностью построения 3D-моделей позволяет более точно выбирать размер, тип и оптимальную позицию окклюдизирующего устройства для пациента в соответствии с его анатомическими особенностями. Главным же преимуществом КТ исследования является его неинвазивность.

Для интраоперационного сопровождения вмешательства используется ЧПЭхоКГ совместно с флюороскопией. Дополнительная визуализация необходима для проведения оптимальной транссептальной пункции, подтверждения отсутствия тромбов в полости УЛП, а также позиционирования системы доставки и имплантации устройства в соответствии с рекомендациями производителя.

Для послеоперационного контроля с целью исключения тромбоза предсердной поверхности устройства и затеков в УЛП может применяться ЧПЭхоКГ или КТ. Стоит отметить, что КТ, в отличие от ЧПЭхоКГ, позволяет выявлять не только затеки по периферии устройства, но и просачивания в УЛП через материал устройства, что свидетельствует о его неполной эндотелизации [7].

К настоящему моменту опубликован ряд исследований, сопоставляющих КТ и ЧПЭхоКГ в контексте визуализации УЛП. В большинстве из них авторы сравнивают показатели, такие как диаметр устья и глубину УЛП, полученные в ходе КТ и ЧПЭхоКГ, между собой [8]. Сравнение же результатов вмешательства при использовании различных методов визуализации ограничивается одним небольшим исследованием, авторы которого продемонстрировали, что применение КТ при планировании

вмешательства может снизить время операции, среднее количество использованных доставочных катетеров и среднее количество окклюдеров на одну операцию [9].

Цель исследования

Сравнить возможности ЧПЭхоКГ и КТ в пред- и послеоперационной визуализирующей диагностике во время эндоваскулярных вмешательств при исключении УЛП из системного кровотока.

Материал и методы

В данное ретроспективное когортное исследование были включены пациенты, которым в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по лечению пациентов с ФП показано проведение чрескожного вмешательства по окклюзии УЛП [10]. Исследование проводилось в течение 2014–2022 гг. на базе трех центров: ФГАУ «НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» (г. Москва), ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина» (г. Москва), ГАУЗ «Республиканская клиническая больница министерства здравоохранения Республики Татарстан» (г. Казань).

Критерии включения: возраст старше 18 лет; ФП неклапанной этиологии в анамнезе; высокий риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc;

высокий или умеренный риск кровотечений по шкале HAS-BLED либо неэффективность консервативной антикоагулянтной терапии; наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии, ограничивающей длительный прием антикоагулянтов; информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались пациенты с протезированными клапанами сердца, дефектами перегородок сердца, тромбами в ушке левого предсердия, фракцией выброса левого желудочка $\leq 30\%$.

Наблюдение за больными продолжалось 12 мес. и состояло из 4-х этапов: скрининг, стационарный этап (выполнение вмешательства) и 2 амбулаторных этапа (послеоперационный контроль через 45–90 дней и через 6–12 мес.).

Всем пациентам выполнялось клиническое обследование (анализ анамнестических данных, физикальный осмотр, лабораторные исследования, регистрация 12 отведений стандартной электрокардиограммы, проведение трансторакальной ЭхоКГ).

Риск тромбоэмболических событий оценивался по шкале CHA₂DS₂-VASc, риск кровотечений – по шкале HAS-BLED.

В исследовании приняли участие 38 больных с ФП, которые были разделены на 2 группы: в 1-й группе

Таблица 1
Клиническая характеристика больных
Table 1
Clinical characteristics of patients

Параметры		Группа 1 (n = 19)	Группа 2 (n = 19)	p
Пол	М, n (%)	10 (52,6)	10 (52,6)	1,000*
	Ж, n (%)	9 (47,4)	9 (47,4)	
Возраст (лет), (M ± SD)		61,26 ± 10,44	65,63 ± 8,36	0,163**
Форма фибрилляции предсердий	Пароксизмальная, n (%)	3 (15,8)	9 (47,4)	0,079*
	Персистирующая, n (%)	1 (5,3)	5 (26,3)	0,180*
	Постоянная, n (%)	15 (78,9)	5 (26,3)	0,003*
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)		5 (26,3)	4 (21,1)	1,000*
Кровотечения в анамнезе	Большие, n (%)	1 (5,3)	0 (0)	1,000*
	Малые, n (%)	2 (10,5)	3 (15,8)	1,000*
Балл по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, (Med [Q1; Q3], min/max)		4 [4; 5] 2/6	4 [3; 5] 2/5	0,108***
Балл по шкале HAS-BLED, (Med [Q1; Q3], min/max)		3 [3; 3] 1/4	3 [2; 3] 2/4	0,618***
Сахарный диабет, n (%)		7 (36,8)	4 (21,1)	0,476*
ХБП 3 и выше, n (%)		3 (15,8)	2 (10,5)	1,000*

Прим.: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХБП – хроническая болезнь почек

* статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением точного критерия Фишера;

** статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением t-критерия для независимых групп с равными дисперсиями;

*** статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением критерия Манна-Уитни

Note: CVA – cerebral vascular accident, TIA – transient ischemic attack, CKD – chronic kidney disease;

* statistical significance of intergroup differences was assessed using Fisher's exact test;

** statistical significance of intergroup differences was assessed using Independent Groups t-Test with equal variances;

*** statistical significance of intergroup differences was assessed using the Mann-Whitney U test

до операции с целью планирования вмешательства и исключения тромбоза УЛП выполнялась ЧПЭхоКГ, во 2-й группе – КТ сердца с контрастированием. При выявлении сомнительных данных относительно тромбообразования в УЛП или по решению лечащего врача, кроме КТ, пациентам выполнялась ЧПЭхоКГ. В случае достоверного исключения тромбоза УЛП по данным КТ, предоперационное ЧПЭхоКГ во 2-й группе проводилось непосредственно перед вмешательством на операционном столе. Таким образом, в большинстве случаев во 2-й группе предоперационное ЧПЭхоКГ совмещалось с интраоперационным, что позволило сократить количество труднопереносимых для пациента манипуляций. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

ЧПЭхоКГ осуществлялась в двухмерном режиме, для полноценной оценки УЛП проводили исследование под углами сканирования от 0 до 135°. Основными критериями оценки УЛП являлись: диаметр устья УЛП (наибольшее значение в любой из проекций), длина основной доли УЛП.

КТ сердца выполнялось на аппарате Aquilion One TSX-301C (Canon). Использовались следующие параметры сканирования: толщина среза 1 мм, сила тока 200мА, напряжение тока 120кV. Для внутривенного контрастирования применялся йодсодержащий контрастный препарат (йогексол) с удельным содержанием йода 350 мг/мл. Объем вводимого контрастного вещества варьировал от 70 до 100 мл в зависимости от массы тела пациента, скорость введения – 4–5 мл/сек. Исследование выполнялось с ретроспективной кардиосинхронизацией и получением всех фаз сердечного цикла с шагом в 5% (от 0 до 90), с реконструкцией в мягкотканном окне. Основными критериями оценки являлись: наибольший размер диаметра устья, длина основной доли УЛП, характеристика формы устья ушка левого предсердия.

Для послеоперационного контроля через 45–90 дней и 6–12 мес. в 1-й группе применялась ЧПЭхоКГ, во 2-й – КТ сердца с контрастированием. На контрольных визитах определяли наличие/отсутствие остаточного кровотока в ушке левого предсердия, проводилась оценка поверхности окклюдированного устройства (отсутствие или наличие тромботических масс на его поверхности).

Все пациенты при проведении ЧПЭхоКГ и КТ при планировании вмешательства, а также выполнении операции были адекватно гидратированы, в т. ч. с помощью в/в инфузий. Вмешательства по окклюзии УЛП выполнялись под общим наркозом. Интраоперационная навигация осуществлялась под флюороскопическим и ЧПЭхоКГ контролем.

Все больные получали антикоагулянтную терапию в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП [10].

В случае выявления остаточного кровотока в УЛП на контрольном визуализирующем исследовании антитромботическая терапия назначалась индивидуально по решению «сердечной команды».

В статистическом анализе данных производились межгрупповые сравнения количественных непрерывных и категориальных признаков и внутригрупповые сравнения непрерывных признаков. Для оценки нормальности распределения непрерывных признаков использовались критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, причем приоритет отдавался последнему критерию в силу его большей статистической мощности при оценке нормальности распределения значений в группах малого размера. При описании нормально распределенных непрерывных признаков использовалось среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение (SD). При описании непрерывных признаков с распределением, отличным от нормального, использовалась медиана (Med) с верхним и нижним квартилем (Q1;Q3), минимальным и максимальным значениями (min/max). При проведении межгрупповых сравнений параметрически распределенных непрерывных признаков использовались t-критерии для независимых выборок с равными или неравными дисперсиями и критерий Манна-Уитни (U-критерий) для сравнения непараметрически распределенных непрерывных признаков. Для внутригрупповых сравнений параметрически распределенных непрерывных признаков применялся t-критерий для зависимых групп. Категориальные признаки отражались в процентах. Для попарного межгруппового сравнения категориальных признаков применялся точный критерий Фишера. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

В исследовании также рассчитывался показатель относительного риска (ОР) выявления неполной окклюзии УЛП и соответствующий ему 95%-й доверительный интервал (95% ДИ). Статистический анализ данных проводился на однофакторном уровне с применением пакета программ SPSS Statistics v.27 (Чикаго, США).

Результаты

Во время ЧПЭхоКГ данных за тромбоз ЛП, УЛП зарегистрировано не было. Полученные в ходе ЧПЭхоКГ показатели для двух групп пациентов представлены в таблице 2.

Средний размер загрузочной части УЛП, по данным разных методов инструментального обследования, а также средний размер имплантированного устройства представлены в таблице 3.

Медианный размер окклюдера, средний диаметр устья УЛП и средняя глубина УЛП, по данным ЧПЭхоКГ, значимо не различались в двух группах

Таблица 2
Измерения УЛП при чреспищеводной эхокардиографии
Table 2
LAA measurements in transesophageal echocardiography

Параметры	Группа 1 (n = 19)	Группа 2 (n = 19)	p	
Диаметр устья УЛП (мм), (M ± SD)	18,53 ± 2,76	17,21 ± 2,70	0,146*	
Глубина УЛП (мм), (M ± SD)	28,47 ± 4,17	25,58 ± 4,65	0,051*	
Скорость кровотока в УЛП (см/с), (M ± SD)	41,53 ± 7,94	40,68 ± 3,38	0,455**	
Форма ушка ЛП	«флюгер», n (%)	5 (26,3)	7 (36,8)	0,728***
	«куриное крыло», n (%)	12 (63,2)	6 (31,6)	0,103***
	«цветная капуста», n (%)	2 (10,5)	6 (31,6)	0,232***

Прим.: * статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением t-критерия для независимых групп с равными дисперсиями;

** статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением t-критерия для независимых групп с неравными дисперсиями;

*** статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением точного критерия Фишера

Note: * statistical significance of intergroup differences was assessed using Independent Groups t-Test with equal variances;

** statistical significance of intergroup differences was assessed using Independent Groups t-Test with unequal variances;

*** statistical significance of intergroup differences was assessed using Fisher's exact test

Таблица 3
Размер загрузочной доли УЛП по данным разных методов инструментального обследования
Table 3
LAA loading lobe size according to different instrumental examination methods

Показатели	Группа 1 (n = 19)	Группа 2 (n = 19)	p	
Размер окклюдера (мм), (Med [Q2; Q3]; min/max)	27 [21; 27] 21/33	24 [24; 27] 18/33	0,867*	
Диаметр устья УЛП (ЧПЭхоКГ) (мм), (M ± SD)	18,53 ± 2,76	17,21 ± 2,70	a	0,146**
Диаметр устья УЛП (КТ) (мм), (M ± SD)	н.д.	18,55 ± 3,05	b	
Сопоставление показателей			(a-b)	0,006***
Глубина УЛП (ЧПЭхоКГ) (мм), (M ± SD)	28,47 ± 4,17	25,58 ± 4,65	a	0,051**
Глубина УЛП (КТ) (мм), (M ± SD)	н.д.	31,05 ± 6,41	b	
Сопоставление показателей			(a-b)	0,011***

Прим.: * статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением критерия Манна-Уитни;

** статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением t-критерия для независимых групп с равными дисперсиями;

*** статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением t-критерия для связанных групп

Note: * statistical significance of intergroup differences was assessed using the Mann-Whitney U test;

** statistical significance of intergroup differences was assessed using Independent Groups t-Test with equal variances;

*** statistical significance of intergroup differences was assessed using Dependent Samples t-Test

(27 против 24 мм, $p = 0,867$; $18,53 \pm 2,76$ против $17,21 \pm 2,70$ мм, $p = 0,146$; $28,47 \pm 4,17$ против $25,58 \pm 4,65$, $p = 0,051$). При сопоставлении показателей диаметра устья и глубины УЛП, по данным ЧПЭхоКГ и КТ, в пределах 2-й группы было продемонстрировано, что данные КТ значимо превышают таковые при ЧПЭхоКГ ($17,21 \pm 2,70$ против $18,55 \pm 3,05$, $p = 0,006$; $25,58 \pm 4,65$ против $31,05 \pm 6,41$, $p = 0,011$ соответственно).

Наиболее распространенным устройством для ОУЛП был окклюдер Watchman (Boston Scientific, Массачусетс, США), он был имплантирован 16 пациентам 1-й группы и 17 – 2-й группы. Двум пациентам 2-й группы ОУЛП выполнена устройством Amulet (St Jude Medical, Миннеаполис, США),

четырем пациентам 1-й группы – окклюдером УЛП Angioline (НПК Ангиолайн, Новосибирская обл., РФ).

Послеоперационное наблюдение с применением методов визуализации УЛП было проведено у всех пациентов. Пограничные затеки (4–5 мм) по периферии устройства отмечались у 3-х пациентов: 2 – в группе ЧПЭхоКГ и 1 – в группе КТ. Таким образом, риск развития пограничного затека был в 2 раза ниже в группе КТ, по сравнению с группой ЧПЭхоКГ, но данное межгрупповое различие не было статистически значимым: OR = 0,500 (95% ДИ: 0,060–3,710). На повторном исследовании через 6 мес. после операции затек в группе КТ уменьшился с 5 до 2 мм, в группе ЧПЭхоКГ у одного пациента затек уменьшился

с 5 до 3 мм, у второго пациента – с 5 до 2 мм. Гемодинамически незначимые затеки (2–3 мм) зарегистрированы у 9 пациентов: у 3-х – в группе КТ и у 6-и – в группе ЧПЭхоКГ или в 2 раза реже в группе КТ, при отсутствии статистически значимого различия между группами в риске развития этого явления: ОР = 0,500 (95% ДИ: 0,150–1,540). В группе ЧПЭхоКГ медианный диаметр потока по краю устройства составил 3 мм, а в группе КТ – 2,5 мм ($p = 0,522$).

При этом в группе КТ на контрольном исследовании через 45 дней после вмешательства у 5-и пациентов с окклюдером Watchman отмечалось просачивание контраста через мембрану окклюдера при полном его прилегании к поверхности устья УЛП, что может свидетельствовать о неполной эндотелизации устройства (рис. 1, 2). Этим больным была продолжена антикоагулянтная/антиагрегантная терапия до полной эндотелизации (у 3-х пациентов просачивание контраста не отмечалось через 6 мес., у 2-х – через 12 мес.). Результаты резидуального контрастирования, по данным ЧПЭхоКГ и КТ, представлены в таблице 4.

Обсуждение

Эффективность и безопасность ОУЛП продемонстрированы в большом количестве крупных рандомизированных клинических исследований и национальных регистров. Наиболее распространенные окклюдирующие устройства (Watchman и Amulet) одобрены к применению управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA – U.S. Food and Drug Administration) [5]. Данный метод немедикаментозной профилактики ТЭО при ФП показан пациентам с высоким тромбоэмболическим риском, которые не могут длительно использовать антикоагулянтную терапию либо у которых она неэффективна.

Вследствие высокой анатомической вариативности УЛП особое значение имеет предоперационное планирование. «Золотым стандартом» визуализации УЛП до сих пор является ЧПЭхоКГ, однако данный метод имеет ряд ограничений и плохо переносится больными. Наиболее подходящей альтернативой чреспищеводному исследованию является КТ сердца

Таблица 4
Результаты исследования резидуального контрастирования по данным чреспищеводной эхокардиографии и компьютерной томографии
Table 4

The results of residual contrast assessment according to the transesophageal echocardiography and computed tomography data

Затеки на контрольном визите 45–90 дней	Группа 1 (n = 19)*	Группа 2 (n = 19)*	p
По периферии устройства (мм), (Med [Q2; Q3]; min/max)	3 [3; 4,5] 1/5	2,5 [2; 4,5] 2/5	0,522**
Через материал устройства (n)	–	5	–

Прим.: * результаты рассчитаны на основе данных 8-и пациентов 1-й группы и 4-х пациентов 2-й группы, у которых при применении методов визуализации УЛП были выявлены затеки контрастного вещества

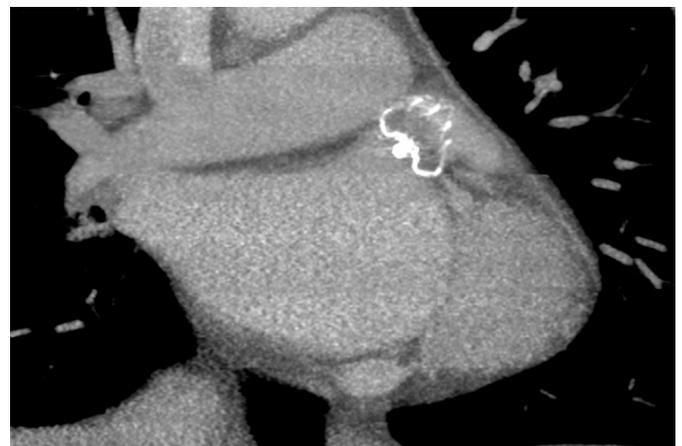
** статистическая значимость межгрупповых различий оценена с применением критерия Манна-Уитни

Note: * the results are presented based on the data of 8 patients from the 1st group and 4 patients from the 2nd group, who showed contrast agent leakage during LAA imaging

** statistical significance of intergroup differences was assessed using the Mann-Whitney U test



1



2

Рисунок 1, 2. Неполная эндотелизация окклюдера Watchman по данным КТ
 Figure 1, 2. Incomplete Watchman device endothelialization according to CT data

с контрастированием. Для подготовки к вмешательству принципиально важными аспектами являются исключение тромбоза УЛП и оценка его формы и размеров. С использованием адаптированных протоколов КТ, в том числе с помощью задержки визуализации после введения контраста, данный метод демонстрирует специфичность и чувствительность в детекции тромбоза УЛП близкие к 100% [11].

Оценка же формы и морфологических характеристик УЛП с применением КТ может иметь ряд преимуществ. По данным ряда публикаций, оценка максимальных размеров УЛП, по данным КТ, превышает аналогичный показатель, полученный в ходе ЧПЭхоКГ, и таким образом способствует более точному выбору окклюдированного устройства [12, 13]. Однако в представленных работах точность измерений оценивалась в ходе сопоставления полученных данных между собой и с размером имплантированного устройства.

Исследование М.Н. Eng и соавт. положило начало интереса к изучению влияния метода предоперационной визуализации УЛП на результаты вмешательства. В данной работе показано, что при использовании КТ снижается среднее время операции и среднее количество использованных окклюдеров и систем доставки [9]. В нашей работе влияние метода предоперационной визуализации УЛП на результаты имплантации оценивалось по риску возникновения периферического затека в УЛП и его размеру. Полученные результаты подтверждают актуальность для оперирующего хирурга как точного определения размеров устья УЛП, так и понимания пространственной ориентации его структур в ходе 3D-моделирования: в группе КТ риск возникновения затека по периферии устройства был вдвое меньше, чем в группе ЧПЭхоКГ как для затеков 4–5 мм (ОР = 0,500; 95% ДИ 0,060–3,710), так и для затеков 2–3 мм (ОР = 0,500; 95% ДИ 0,150–1,540). Однако различия в рисках возникновения данного осложнения не достигли статистической значимости.

Несмотря на отсутствие статистически значимых межгрупповых различий, наблюдаемая тенденция к снижению в 2 раза риска развития затеков может быть связана с более точным планированием операции и оптимальным выбором размера устройства с учетом данных КТ, полученных в ходе предоперационной диагностики, что требует дальнейшей проверки на выборке большего размера.

Следующим важным аспектом для лечащего врача является послеоперационное ведение таких пациентов. По данным визуализирующего исследования, на 45–90-й день после вмешательства принимается решение о выборе антитромботической терапии. ЧПЭхоКГ позволяет выявить потоки крови в УЛП в обход окклюдированного устройства, что может являться дополнительным фактором

риска тромбообразования на предсердной поверхности окклюдера. КТ-исследование способно выявлять не только периферические затеки, но и просачивание контрастного вещества через материал самого устройства, что свидетельствует о его неполной эндотелизации. Непокрытый эндотелием (эндокардом) металл и синтетический материал окклюдера могут стать факторами риска тромбоза предсердной поверхности окклюдированного устройства [7]. М. Granier и соавт. продемонстрировали, что просачивание контрастного вещества в УЛП, по данным КТ, может наблюдаться более чем у 60% пациентов при визуализации через 10 ± 6 мес. после операции [14]. В нашем исследовании у 5-и пациентов (26,3%) наблюдалось просачивание контрастного вещества в УЛП через материал окклюдера. Им была продолжена антикоагулянтная терапия в низкой дозе либо двойная антиагрегантная терапия до полной эндотелизации устройства по данным КТ. У 3-х пациентов эндотелизация завершилась к 6 мес. после операции, у 2-х – к 12 мес. Таким образом, эндотелизация окклюдера у некоторых пациентов может занимать более 45 дней, что может потребовать дополнительного, более отсроченного контроля и коррекции антитромботического режима, в зависимости от факторов риска ТЭО и кровотечений.

Ограничение исследования

Полученные показатели риска возникновения затека не достигли установленных критериев статистической значимости, что, вероятно, может быть обусловлено малым размером выборки и связанной с ней недостаточной статистической мощностью оценки рисков. Для подтверждения гипотезы снижения риска возникновения затеков при использовании КТ в предоперационном планировании требуются дополнительные исследования с большим количеством участников. Также в будущих работах необходимо определить влияние неполной эндотелизации устройства, по данным КТ, на вероятность ТЭО и оценить целесообразность коррекции протокола антитромботической терапии у таких пациентов.

Заключение

КТ сердца с контрастированием для контрольной визуализации после вмешательства позволяет выявлять затеки через материал устройства, что свидетельствует о его неполной эндотелизации. Принимая во внимание тромбогенность непокрытого материала окклюдера, выявление просачивания через устройство может способствовать более оптимальному подбору антитромботической терапии после вмешательства. Учитывая возможность более точно оценить размеры, форму УЛП и пространственную ориентацию близлежащих анатомических структур с помощью КТ, данный метод визуализации

в качестве предоперационной диагностики может способствовать повышению точности имплантации окклюдера УЛП по показателям риска возникновения затека по краю устройства.

Литература/References

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–e528. PMID: 30700139. <http://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>
2. Kochav SM, Reiffel JA. The Link Between CHA₂DS₂-VASc Score and Thromboembolic Risk in Patients Without Known Atrial Fibrillation: Are We Missing a Silent Culprit? *J Atr Fibrillation*. 2020;12(6):2303. PMID: 33024492. PMCID: PMC7533125. <https://doi.org/10.4022/jafb.2303>
3. Steinberg BA, Greiner MA, Hammill BG, et al. Contraindications to anticoagulation therapy and eligibility for novel anticoagulants in older patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Ther*. 2015;33(4):177–183. PMID: 25930214. PMCID: PMC4497930. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12129>
4. Barra S, Providência R. Anticoagulation in atrial fibrillation. *Heart*. 2021;107(5):419–427. PMID: 33115763. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316728>
5. Holmes DR Jr, Doshi SK, Kar S, et al. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(24):2614–2623. PMID: 26088300. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.025>
6. Glikson M, Wolff R, Hindricks G, et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion – an update. *Europace*. 2020;22(2):184. PMID: 31504441. <https://doi.org/10.1093/europace/euz258>
7. Sivasambu B, Arbab-Zadeh A, Hays A, et al. Delayed endothelialization of watchman device identified with cardiac CT. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(8):1319–1324. PMID: 31257658. <https://doi.org/10.1111/jce.14053>
8. Rajwani A, Nelson AJ, Shirazi MG, et al. CT sizing for left atrial appendage closure is associated with favourable outcomes for procedural safety. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(12):1361–1368. PMID: 28013284. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew212>
9. Eng MH, Wang DD, Greenbaum AB, et al. Prospective, randomized comparison of 3-dimensional computed tomography guidance versus TEE data for left atrial appendage occlusion (PRO3D-LAAO). *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;92(2):401–407. PMID: 29388306. <https://doi.org/10.1002/ccd.27514>
10. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. PMID: 32860505. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
11. Romero J, Husain SA, Kelesidis I, et al. Detection of left atrial appendage thrombus by cardiac computed tomography in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(2):185–194. PMID: 23406625. <https://doi.org/10.1161/circimaging.112.000153>
12. Goitein O, Fink N, Hay I, et al. Cardiac CT Angiography (CCTA) predicts left atrial appendage occluder device size and procedure outcome. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(5):739–747. PMID: 28070743. <https://doi.org/10.1007/s10554-016-1050-6>

13. Italiano G, Maltagliati A, Mantegazza V, et al. Multimodality Approach for Endovascular Left Atrial Appendage Closure: Head-To-Head Comparison among 2D and 3D Echocardiography, Angiography, and Computer Tomography. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(12):1103. PMID: 33348561. PMCID: PMC7766723. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10121103>

14. Granier M, Laugaudin G, Massin F, et al. Occurrence of Incomplete Endothelialization Causing Residual Permeability After Left Atrial Appendage Closure. *J Invasive Cardiol*. 2018;30(7):245–250. PMID: 29760285.

Сведения об авторах

Петрий Владимир Владимирович, аспирант кафедры сердечно-сосудистой хирургии, Российский университет дружбы народов (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5624-2274>

Максимкин Даниил Александрович, к. м. н., доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, Российский университет дружбы народов (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5002-3593-436X>

Петрий Владимир Викторович, д. м. н., заведующий отделением кардиологии, Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0542-3240>

Гильманов Альберт Анасович, заведующий отделением кардиологии, Республиканская клиническая больница (Казань, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6510-2732>

Гиль Артем Юрьевич, к. м. н., эксперт РОО «Совет по общественному здоровью и проблемам демографии» (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0548-5380>

Шугушев Заурбек Хасанович, д. м. н., доцент, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии, Российский университет дружбы народов (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5335-5062>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Vladimir V. Petriy, Postgraduate Student, Department of Cardiovascular Surgery, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5624-2274>

Daniil A. Maksimkin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Cardiovascular Surgery, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3593-436X>

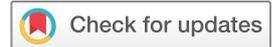
Vladimir V. Petriy, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiology, National medical Research Center "Treatment and Rehabilitation Center" (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0542-3240>

Albert A. Gilmanov, Head of the Department of Cardiology, Republican Clinical Hospital (Kazan, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6510-2732>

Artem U. Gil, Cand. Sci. (Med.), Expert of the Council for Public Health and the Problems of Demography (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0548-5380>

Zaurbek Kh. Shugushev, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5335-5062>

Conflict of interest: none declared.



Use of branched-chain amino acids for reducing exercise-caused skeletal muscle damage

Egor M. Lednev¹, Vadim E. Dubrov², Daniil V. Popov¹

¹ State Science Center of Russian Federation – Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

* Egor M. Lednev, State Science Center of Russian Federation – Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, 76A, Khoroshevskoe hwy., Moscow, 123007, ledhauz@gmail.com

Received: June 22, 2022. Received in revised form: July 8, 2022. Accepted: August 17, 2022.

Abstract

Introduction: Skeletal muscles damage (direct and vicarious) slows down the recovery processes in patients with injuries of the musculoskeletal system. It occurs in the early postoperative period as well. An increase in the rigidity of the skeletal muscle extracellular matrix can reduce pain, tissue swelling, and accelerate the recovery of contractility.

Objective: The analyses of the effect of branched-chain amino acids (BCAAs) intake on the expression of *IGF1* genes, type 1, 3 and 5 collagen, which are crucial in the composition of the skeletal muscle extracellular matrix, as well as on the muscle membrane damage against the background of chronic damage to skeletal muscles.

Material and methods: 12 young healthy male subjects, skiers aged 19 (18; 22) received a placebo treatment (maltodextrin, 100 mg/kg body weight/day; n = 6) or a mixture of amino acids (leucine, isoleucine, valine – 50:25:20 mg/kg body weight/day respectively; n = 6). The treatment was received daily against the background of a large amount of aerobic high-intensity training (up to 22 hours per week). Before and after the amino acids intake a biopsy of the *musculus vastus lateralis* was performed, and venous blood samples were taken during the experiment.

Results: The intake of leucine against the background of training led not only to a pronounced increase in the level of IGF1 protein in blood by 1.5 times (which corresponds to the literature data), but also to a trend towards an increase in the expression of *IGF1Ea* mRNA by 1.8 times in the skeletal muscle, and a decrease in the level of markers of muscle membranes damage – creatine phosphokinase (CPK) activity and myoglobin. In addition, changes in the IGF1-dependent collagen genes expression strongly correlated with changes in *IGF1Ea* expression, but not with IGF1 protein in blood (pooled group, n = 12).

Thus, the intake of leucine as a part of the essential amino acids can reduce damage to skeletal muscles caused by excessive physical activity, lack of physical activity, or direct trauma.

Conclusion: A 10-week BCAAs intake by individuals with documented chronic muscle membrane damage caused an increase of basal levels of IGF1 in blood and a trend towards increased *IGF1Ea* mRNA expression in skeletal muscle, and also caused a modest reduction in damage of skeletal muscle membrane.

Keywords: musculoskeletal system, skeletal muscle, damage, extracellular matrix, training, collagen

Cite this article as: Lednev E.M., Dubrov V.E., Popov D.V. Use of branched-chain amino acids for reducing exercise-caused skeletal muscle damage. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(3):13–19. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-13-19>

Применение аминокислот с разветвленной боковой цепью для уменьшения повреждений скелетных мышц, вызванных физическими нагрузками

Е.М. Леднев¹, В.Э. Дубров², Д.В. Попов¹

¹ Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Москва, Россия

² Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

* Е.М. Леднев, Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, 123007, Москва, Хорошевское ш., 76А, ledhauz@gmail.com

Поступила в редакцию 22 июня 2022 г. Исправлена 8 июля 2022 г. Принята к печати 17 августа 2022 г.

Резюме

Введение: Повреждение скелетных мышц (прямое и викарное) замедляет процессы восстановления пациентов с травмами опорно-двигательного аппарата, в том числе в раннем послеоперационном периоде. Увеличение жесткости внеклеточного матрикса скелетной мышцы позволяет снизить болевой синдром, отек тканей, ускорить восстановление сократительной способности.



Цель исследования: Изучение влияния приема аминокислот с разветвленной боковой цепью на экспрессию генов *IGF1*, коллагенов 1-, 3- и 5-го типа, являющихся ключевыми в составе внеклеточного матрикса скелетной мышцы, и поврежденности мышечных мембран на фоне хронического повреждения скелетных мышц.

Материал и методы: 12 молодых здоровых мужчин 19 (18; 22) лет, спортсмены-лыжники в течение 10 недель принимали плацебо (мальтодекстрин, по 100 мг/кг массы тела/день; $n = 6$) или смесь аминокислот (лейцин, изолейцин, валин в количестве 50:25:25 мг/кг массы тела/день, соответственно; $n = 6$) ежедневно на фоне большого объема аэробных высокоинтенсивных тренировок (до 22 ч/нед.). До и после приема им выполнялась биопсия латеральной головки четырехглавой мышцы бедра, а также в ходе эксперимента осуществлялся забор венозной крови.

Результаты: Прием лейцина на фоне тренировок привел не только к выраженному росту уровня белка IGF1 в крови в 1,5 раза, что соответствует литературным данным, но и тенденции к приросту экспрессии мРНК *IGF1Ea* в 1,8 раза в скелетной мышце. Также снизился уровень маркеров поврежденности мышечных мембран – активности КФК и миоглобина. Кроме того, изменения экспрессии IGF1-зависимых генов коллагенов сильно коррелировали с изменением экспрессии *IGF1Ea*, но не IGF1 в крови (объединенная группа, $n = 12$).

Таким образом, прием лейцина в составе незаменимых аминокислот позволяет снизить повреждения скелетных мышц, вызванные избыточными физическими нагрузками, гиподинамией или прямыми травмами.

Заключение: Прием аминокислот с разветвленной боковой цепью в течение 10 недель лицами с подтвержденным хроническим повреждением мышечных мембран вызвал рост базального уровня IGF1 в крови и тенденцию к росту экспрессии мРНК *IGF1Ea* в скелетных мышцах, а также способствовал умеренному снижению поврежденности мышечных мембран скелетных мышц.

Ключевые слова: опорно-двигательный аппарат, скелетная мышца, повреждение, внеклеточный матрикс, тренировки, коллаген

Цитировать: Леднев Е.М., Дубров В.Э., Попов Д.В. Применение аминокислот с разветвленной боковой цепью для уменьшения повреждений скелетных мышц, вызванных физическими нагрузками. *Инновационная медицина Кубани. 2022;(3):13–19.* <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-13-19>

Introduction

Muscle damage, both direct and vicarious (due to training, immobilization, bed rest, excessive exercise) leads to edema, pain, and decreased muscle contractility [1]. This problem is relevant for people with impaired functionality (for example during rehabilitation after prolonged bed rest) performing ordinary physical activities. Damage of muscle membranes and extracellular matrix is one of the reasons behind delayed muscle soreness caused by physical activity [2, 3]. The increase of the extracellular matrix (ECM) stiffness, which plays a key role in transmitting force to tendons, may be a way of preventing damage and speeding up muscle recovery.

Insulin-like growth factor type 1 (IGF1) is one of the regulators of the expression of collagens and other ECM proteins [4]. Numerous studies involving patients with acromegaly and growth hormone (GH) deficiency as well as healthy volunteers, have shown that GH-induced increase/decrease in serum IGF1 leads to an increase/decrease in the expression of *IGF1*, *COL1A1*, *COL3A1*, *LOX* as well as to a change in the rate of collagen synthesis in *musculus vastus lateralis* and an increase/decrease in stiffness of the patellar ligament [5–8]. At the same time, work on fibroblasts demonstrated that it is IGF1, and not GH, that regulates collagen synthesis [9].

The source of IGF1 in blood is liver, which synthesizes and secretes it under the influence of GH [10]. In addition, the level of IGF1 in blood can be increased by the consumption of food rich in leucine [11, 12]. The increase in the amount of protein in food in combination with vitamin D3 after 6 months raises the level of IGF1 in the blood of elderly patients with hip fracture [13]. Moreover, an increase in *IGF1* gene expression in response to branched-chain amino acids (BCAAs) was found in

primary porcine hepatocytes and HepG2 cells [14, 15]. At the same time, the effect of leucine on *IGF1* expression in skeletal muscle has practically not been studied. It is important to take into consideration that the effect of IGF1 at tissue level in the adult organism is primarily associated with locally secreted IGF1, since the bioavailability of systemic IGF1 decreases due to its binding to the IGFBP proteins [16].

In this study it is suggested that the intake of leucine as a part of amino acids against the background of chronic damage to skeletal muscles (a model of constant intensive aerobic training) will reduce the damage and activate ECM biogenesis, including through the IGF1-dependent signaling pathway. We have studied the effect of a 10-week BCAAs intake in volunteers who regularly perform intensive training (skiers who train 2 times a day, about 22 hours per week).

Objective

The analyses of the effect of branched-chain amino acids (BCAAs) intake on the expression of *IGF1* genes, type 1, 3 and 5 collagen, which are crucial in the composition of the skeletal muscle extracellular matrix, as well as on the muscle membrane damage against the background of chronic damage to skeletal muscles.

Material and methods

The research program was approved by the Biomedical Ethics Committee of the State Scientific Center of the Russian Federation – Institute for Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences (Protocol no. 411 dated December 5, 2015). All studies were carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. All volunteers signed a written informed consent to participate in the study.

Study organization

12 men (cross-country skiing, sports qualification from adult First-Class Sportsman to Candidate for Master of Sport, regular training experience of at least 3 years; average age 19 (18; 22) years, body weight 71.2 (68.6; 74.6) kg, height 1.78 (1.72; 1.80) m, body mass index 23.0 (22.4; 23.3) kg/m², (VO_{2max} (maximum rate of oxygen uptake) 4.69 (4.22; 4.97) l/min, total training 21–22 hours/week before and during the experiment)) were divided into experimental and control groups (6 people per group) in accordance with anthropometric and functional indicators.

The study was double-blind, placebo-controlled. Volunteers received a placebo treatment (maltodextrin 100 mg/kg body weight/day) or BCAAs (leucine:isoleucine:valine, in the amount of 50:25:25 mg/kg body weight/day respectively; Academy-T, Russia) daily in the morning after training. Prior to the experiment, the diet of volunteers in both groups did not differ and was sufficient. During the experiment, volunteers were advised to maintain a diet similar to that before the experiment. Additional intake of biologically active additives was not allowed. Volunteers did not take any kind of medication before and during the experiment. Before the beginning of the experiment and 3, 6 and 10 weeks after, venous blood samples were taken every morning on an empty stomach after a day of rest before the BCAAs intake. Before and 12 weeks after the beginning of treatment and training, a biopsy of the *musculus*

vastus lateralis was performed by a fine-needle automatic microbiopsy using a Bard Magnum biopsy instrument (USA). Aerobic capacity was assessed 2–3 days after the biopsy during a treadmill test.

The concentration of IGF1 protein in blood serum was determined using an IMMULITE 2000 immunochemical automatic analyzer (Siemens, USA). Creatine phosphokinase (CPK) activity and myoglobin concentration in blood serum were measured using an AU680 biochemical automatic analyzer (Beckman Coulter, USA). Gene expression changes were assessed using a real-time polymerase chain reaction (PCR) technique. Muscle tissue samples were homogenized, then RNA was isolated from them using RNeasy Mini Kit (Qiagen, Germany) with subsequent assessment of the quality and concentration of RNA using a NanoDrop 2000 device (Thermo Fisher Scientific, USA). After the treatment with DNase I (Thermo Scientific Fermentas, Lithuania) and obtaining complementary DNA (cDNA) with the MMLV RT Kit (Evrogen, Russia) real-time PCR was performed (Rotor Gene Q (Qiagen)), HS-qPCR SYBR reagent kit (Evrogen, Russia). The mRNA expression of the target genes was assessed by the Δ Ct method with the reference genes *RPLP0* and *GAPDH*. Primers are presented in Table 1.

The distribution of the studied variables was checked using the Shapiro–Wilk test and histograms; the variables distribution was abnormal, and therefore non-parametric

Table 1
Used primers
Таблица 1

Использованные праймеры

Transcript	Direction	Sequence, 5'–3'	Product size, bp
<i>IGF1 signaling pathway</i>			
<i>IGF-1Ea</i>	normal reverse	ATGCTCTTCAGTTCGTGTGTG GCACTCCCTCTACTTGCGTTC	285
<i>IGF-1Ec (MGF)</i>	normal reverse	ACCAACAAGAACACGAAGTC CAAGGTGCAAATCACTCCTA	281
<i>IGF1R</i>	normal reverse	GTGACGGGCTACGTGAAGAT CCCACAGTTGCTGCAAGTTC	148
<i>INSR</i>	normal reverse	CAGCGAGAAACTGCATGGTC GAAGACCCCATCCTTCAGGG	158
<i>Intramuscular collagens</i>			
<i>COL1A1</i>	normal reverse	CTCCAGGTGAAGCAGGCAAA AACCTCTCTCGCCTCTTGCT	90
<i>COL3A1</i>	normal reverse	TGTTCCACGGAAACACTGGT CGGCTGGAGAGAAGTCGAAG	162
<i>COL5A1</i>	normal reverse	ACAACAACCCCTACATCCGC TGACGCTTACCGAAGTCAT	143
<i>Reference genes</i>			
<i>RPLP0</i>	normal reverse	CACTGAGATCAGGGACATGTTG CTCACATGGGGCAATGG	77
<i>GAPDH</i>	normal reverse	CAAGGTCATCCATGACAACCTTTG GTCCACCACCTGTTGCTGTAG	496

statistical methods were used. Despite the small sample size, the chosen statistical methods (Mann–Whitney U test, Friedman’s one-way analysis of variance with Dunn’s post hoc test, Spearman’s rank correlation coefficient) demonstrated its sufficiency and adequacy. All results are expressed as medians and interquartile ranges as “Me (Q1; Q2)”. To assess the significance of differences between groups, the nonparametric Mann–Whitney U test was used. For all used methods, the threshold level of significance equaled 0.05.

Results

The effectiveness of 10 weeks of training for both groups of volunteers was expressed in the same increase in maximum running speed and VO_{2max} . However, the

group taking BCAAs experienced a significant increase in running speed at the anaerobic threshold by 15.7% without an increase in oxygen consumption (figure 1A).

In the control group CPK activity was 197 IU/L, myoglobin content was 32 $\mu\text{g/L}$ (figure 1B–1E). In the experimental group CPK activity was 237 IU/L, myoglobin content was 32 $\mu\text{g/L}$. It should be noted that at the beginning of the experiment, CPK activity in 4 out of 6 volunteers in the control group and in 5 volunteers in the experimental group was higher than the reference values of the corresponding set of reagents (10–171 IU/L, figure 1B). BCAAs intake led to a significant decrease in the CPK activity and to the difference in these values between the groups at the 6th week. It should be noted that in the experimental group the values were lower.

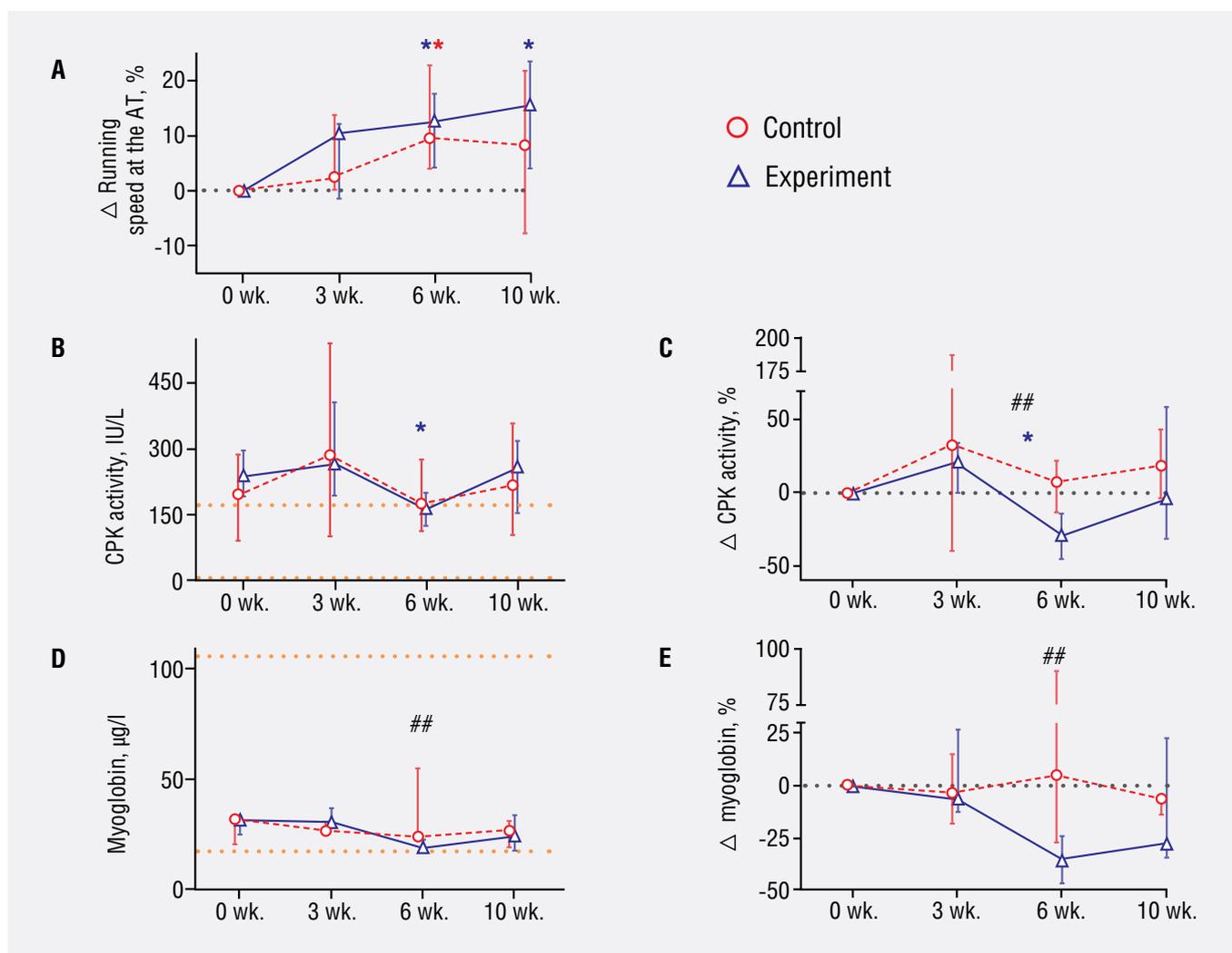


Figure 1. Changes in running speed at the anaerobic threshold (A), CPK activity levels (B – absolute values, C – differences from initial level) and myoglobin levels (D – absolute values, E – differences from initial level) during 10 weeks of training. Note: * corresponding color – difference from the initial level in the corresponding group, $p < 0.05$; ## – difference between groups, $p < 0.05$. The orange dotted line indicates the reference values for CPK activity and myoglobin levels.

Рисунок 1. Изменения скорости бега на анаэробном пороге (A), уровней активности КФК (B – абсолютные значения, C – изменения относительно исходного уровня) и миоглобина (D – абсолютные значения, E – изменения относительно исходного уровня) в ходе 10 недель тренировок.

Прим.: * соответствующего цвета – отличие от исходного уровня в соответствующей группе, $p < 0,05$; ## – различие между группами, $p < 0,05$. Оранжевым пунктиром указаны референсные значения для активности КФК и уровня миоглобина.

There was an increase in the content of IGF1 protein in the blood serum against the background of taking leucine as a part of essential amino acids from the normal initial level by 42% at week 6 and by 47% at week 10, with a trend ($p < 0.1$) to a difference between groups at week 6 (figure 2A).

Expression of *IGF1Ea* mRNA isoform (figure 2B) and *COL5A1* collagen slightly increased ($p < 0.1$) in the

experimental group, *COL3A1* also slightly increased expression ($p < 0.1$) in both groups (table 2). Changes in the *IGF1R* mRNA content were not found, *INSR* expression decreased in the control group ($p < 0.05$).

During the analysis of results of a combined group of volunteers ($n = 12$) a strong significant correlation was discovered between the expression of *IGF1Ea* mRNA and mRNA of *COL1A1*, *COL3A1* (together make up

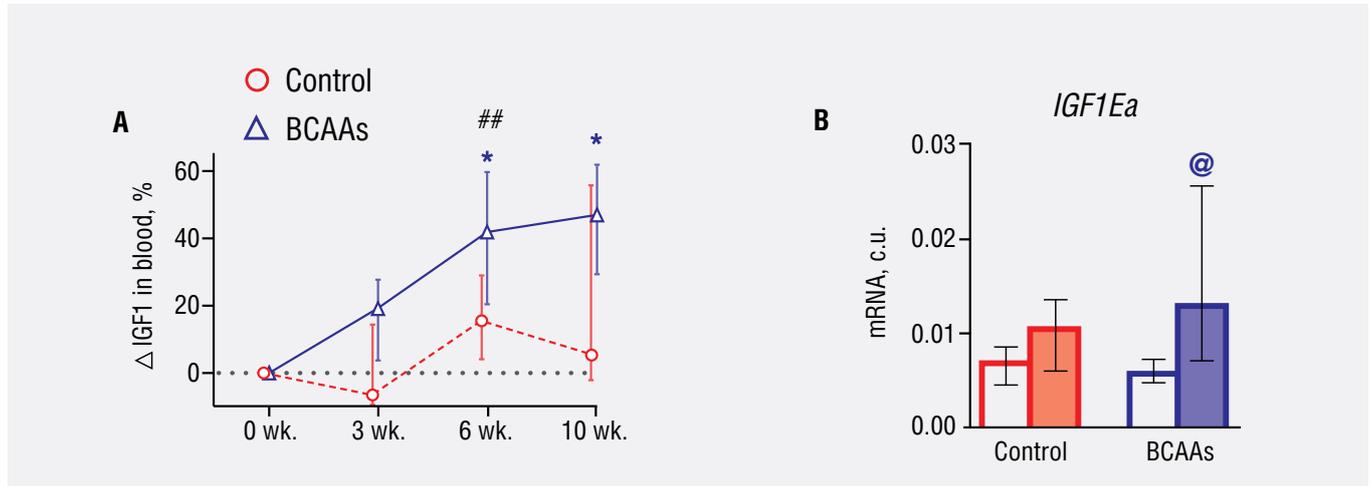


Figure 2. Changes in the content of the IGF1 protein in the blood (A) and the level of the IGF1Ea mRNA isoform in the skeletal muscle (B)

Note: * of the corresponding color – difference from the initial level in the corresponding group; ## – difference between groups, $p < 0.05$; @ – difference from initial level, $p < 0.1$

Рисунок 2. Изменения содержания белка IGF1 в крови (A) и уровня изоформы мРНК IGF1Ea в скелетной мышце (B)
Прим.: * соответствующего цвета – отличие от исходного уровня в соответствующей группе; ## – различие между группами, $p < 0,05$; @ – отличие от исходного уровня, $p < 0,1$

Table 2
Expression of IGF1 mRNA isoforms of target genes in skeletal muscle in the control (C) and experimental (AA) groups. Data are presented as the ratio of target gene expression to reference gene expression ($\times 1000$)

Таблица 2
Экспрессия IGF1 изоформ мРНК целевых генов в скелетной мышце в группе контроля (К) и эксперимента (АА). Данные представлены как отношение экспрессии целевых генов к экспрессии референсных ($\times 1000$)

Transcript	Control		Amino acids	
	before	after	before	after
<i>IGF1Ea</i>	6.9 (5.6; 7.5)	10.0 (7.2; 10.2)	5.8 (5.3; 6.3)	10.3 * (8.8; 20.2)
<i>IGF1Ec (MGF)</i>	0.05 (0.037; 0.067)	0.12 (0.062; 0.17)	0.049 (0.04; 0.055)	0.094 (0.058; 0.33)
<i>IGF1R</i>	0.24 (0.17; 0.32)	0.20 (0.085; 0.4)	0.34 (0.19; 0.58)	0.25 (0.13; 0.41)
<i>INSR</i>	6.1 (5.5; 8.4)	2.2 ## (1.4; 7.2)	3.4 (1.2; 5.4)	2.2 (6.9; 6.2)
<i>COL1A1</i>	0.46 (0.19; 1.0)	0.34 (0.22; 0.75)	1.6 (0.11; 3.4)	1.7 (0.83; 2.4)
<i>COL3A1</i>	150 (140; 190)	730 * (160; 1300)	190 (140; 270)	430 * (250; 1800)
<i>COL5A1</i>	2.8 (2.0; 3.1)	4.0 (3.1; 7.8)	2.5 (1.8; 2.8)	5.1 * (3.3; 5.8)

Note: ## difference between groups, $p < 0.05$; * tendency to the difference from initial level, $p < 0.1$

Прим.: ## различие между группами, $p < 0,05$; * тенденция к отличию от начального уровня, $p < 0,1$

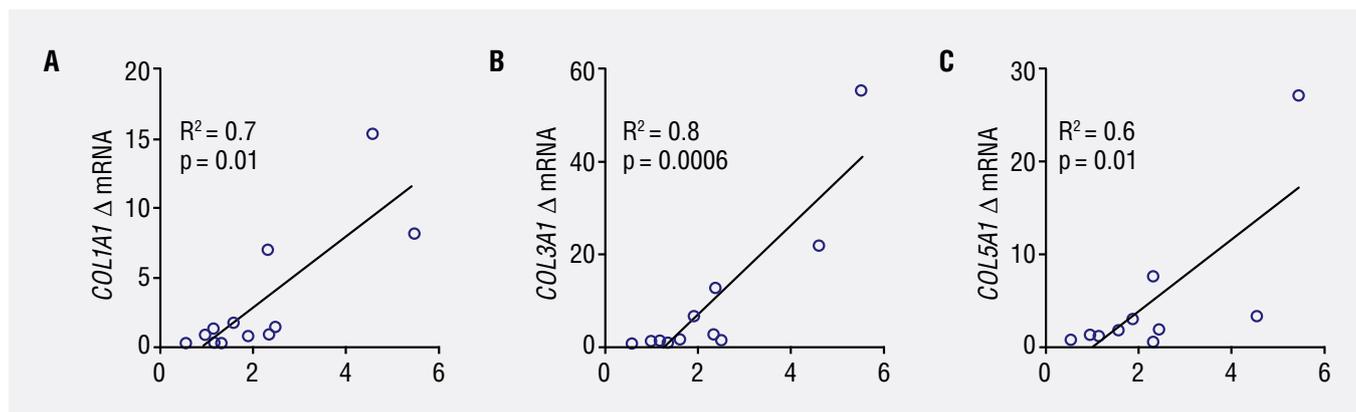


Figure 3. Correlation of COL1A1 (A), COL3A1 (B), and COL5A1 (C) mRNA expression with IGF1Ea mRNA expression in skeletal muscle

Рисунок 3. Корреляция экспрессии мРНК COL1A1 (A), COL3A1 (B) и COL5A1 (C) с экспрессией мРНК IGF1Ea в скелетной мышце

more than 50% of the mass of the skeletal muscle ECM) [17], COL5A1 in skeletal muscle (figure 3) which was not observed during the comparison of correlation of these genes with the level of IGF1 in blood.

Discussion

The leucine intake as a part BCAAs by the volunteers against the background of intense physical activity led to an increase in the concentration of IGF1 protein in blood by 1.5 times. This result is similar to those obtained in other studies on animals and volunteers [11–13]. However, the trend towards an increase in the content of IGF1Ea mRNA in the experimental group in human skeletal muscle has not been previously presented (Table 2). The obtained strong correlation coefficients of collagen and IGF1Ea emphasize the importance of IGF1 in the autocrine/paracrine regulation of skeletal muscle ECM stiffness and its resistance to damage.

Increased basal levels of CPK and myoglobin activity in all subjects indicate chronic muscle fiber damage in volunteers due to continuous intensive aerobic training. The fact that the activity level of CPK and, to a lesser extent, myoglobin after 6 weeks decreased in the experimental group in comparison to the control group indicates an increase in resistance of muscle fiber membranes to damage. It correlates with the results of the studies examining the effect of a 5-week protein intake (33.5 g/day) on long-distance runners. A lower level of CPK basal activity and a significantly lower increase in this indicator after a 42 km marathon were observed against the background of BCAAs intake, as well as a higher performance in a 12-minute test (distance covered) [18]. The discovered increase in the speed at the anaerobic threshold without an increase in the oxygen consumption intake can be associated with the ECM stiffness increase (epimysium, perimysium and endomysium) [19–21]. Our results on the running efficiency increase in the experimental group are consistent with data that indicate a decrease muscle membranes training damage.

Conclusion

In our study of the effects of the essential amino acids on skeletal muscle damage, it has been noticed that 10 weeks of leucine, isoleucine, and valine intake in young athletes with documented chronic muscle membrane damage caused an increase in basal blood levels of IGF1 and a trend towards an increase in IGF1Ea mRNA expression in skeletal muscles. The results of our study show that long-term use of these amino acids is associated with reduced muscle damage and increased running speed in athletes performing intensive aerobic training. The close correlation found between IGF1 gene expression and expression of genes encoding extracellular matrix proteins in skeletal muscle suggests that the reduction in muscle damage against the background of amino acids intake is mediated by IGF1-dependent regulation.

We believe that in order to obtain more pronounced protective properties of amino acids in cases of muscle damage, the dose increase and/or prolongation of amino acids intake duration may be necessary. Further research is needed to test this hypothesis. In addition, it seems promising to study the effect of amino acids intake on muscle damage in individuals with impaired functionality during normal physical activity.

References/Литература

1. Harty PS, Cottet ML, Malloy JK, et al. Nutritional and supplementation strategies to prevent and attenuate exercise-induced muscle damage: a brief review. *Sport Med Open*. 2019;5(1):1. PMID: 30617517. PMCID: PMC6323061. <https://doi.org/10.1186/s40798-018-0176-6>
2. Stauber WT, Clarkson PM, Fritz VK, et al. Extracellular matrix disruption and pain after eccentric muscle action. *J Appl Physiol*. 1990;69(3):868–874. PMID: 2123179. <https://doi.org/10.1152/jappl.1990.69.3.868>
3. Fritz VK, Stauber WT. Characterization of muscles injured by forced lengthening. II. proteoglycans. *Med Sci Sport Exerc*. 1988;20:345–361. PMID: 3050354. <http://doi.org/10.1249/00005768-198808000-00005>

4. Heinemeier KM, Mackey AL, Doessing S, et al. GH/IGF-I axis and matrix adaptation of the musculotendinous tissue to exercise in humans. *Scand J Med Sci Sport*. 2012;22(4):1–7. PMID: 22429205. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2012.01459.x>
5. Doessing S, Heinemeier KM, Holm L, et al. Growth hormone stimulates the collagen synthesis in human tendon and skeletal muscle without affecting myofibrillar protein synthesis. *J Physiol*. 2010;588:341–351. PMID: 19933753. PMCID: PMC2821728. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.179325>
6. Doessing S, Holm L, Heinemeier KM, et al. GH and IGF1 levels are positively associated with musculotendinous collagen expression: Experiments in acromegalic and GH deficiency patients. *Eur J Endocrinol*. 2010;163:853–862. PMID: 20858702. <https://doi.org/10.1530/eje-10-0818>
7. Nielsen RH, Doessing S, Goto K, et al. GH receptor blocker administration and muscle-tendon collagen synthesis in humans. *Growth Horm IGF Res*. 2011;21(3):140–145. PMID: 21498100. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2011.03.006>
8. Boesen AP, Dideriksen K, Couppe C, et al. Tendon and skeletal muscle matrix gene expression and functional responses to immobilisation and rehabilitation in young males: Effect of growth hormone administration. *J Physiol*. 2013;591(23):6039–6052. PMID: 24081158. PMCID: PMC3872768. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.261263>
9. West DWD, Lee-Barthel A, McIntyre T, et al. The exercise-induced biochemical milieu enhances collagen content and tensile strength of engineered ligaments. *J Physiol*. 2015;593:4665–4675. PMID: 26282066. PMCID: PMC4606526. <https://doi.org/10.1113/jp270737>
10. Sjögren K, Liu JL, Blad K, et al. Liver-derived insulin-like growth factor I (IGF-I) is the principal source of IGF-I in blood but is not required for postnatal body growth in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(12):7088–7092. PMID: 10359843. PMCID: PMC22065. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.12.7088>
11. Pedrosa JAB, Nishimura LS, de Matos-Neto EM, et al. Tirapegui, Leucine improves protein nutritional status and regulates hepatic lipid metabolism in calorie-restricted rats. *Cell Biochem Funct*. 2013;32(4):326–332. PMID: 24327520. <https://doi.org/10.1002/cbf.3017>
12. Pedrosa RG, Donato Jr J, Pires IS, et al. Leucine supplementation increases serum insulin-like growth factor I concentration and liver protein/RNA ratio in rats after a period of nutritional recovery. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2013;38(6):694–697. PMID: 23724889. <https://doi.org/10.1139/apnm-2012-0440>
13. Schürch MA, Rizzoli R, Slosman D, et al. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998;128(10):801–809. PMID: 9599191. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-128-10-199805150-00002>
14. Wan X, Wang S, Xu J, et al. Dietary protein-induced hepatic IGF-1 secretion mediated by PPAR γ activation. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173174. PMID: 28257428. PMCID: PMC5336265. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173174>
15. Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr Rev*. 1994;15(1):80–101. PMID: 8156941. <https://doi.org/10.1210/edrv-15-1-80>
16. Wang Y, Bikle DD, Chang W. Autocrine and paracrine actions of IGF-I signaling in skeletal development. *Bone Res*. 2013;1(3):249–259. PMID: 26273506. PMCID: PMC4472106. <https://doi.org/10.4248/br201303003>
17. McKee TJ, Perlman G, Morris M, et al. Extracellular matrix composition of connective tissues: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):10542. PMID: 31332239. PMCID: PMC6646303. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46896-0>
18. Huang WC, Chang YC, Chen YM, et al. Whey protein improves marathon-induced injury and exercise performance in elite track runners. *Int J Med Sci*. 2017;14(7):648–654. PMID: 28824296. PMCID: PMC5562115. <https://doi.org/10.7150/ijms.19584>
19. Chino K, Ohya T, Kato E, et al. Muscle thickness and passive muscle stiffness in elite athletes: Implications of the effect of long-term daily training on skeletal muscle. *Int J Sports Med*. 2018;39(3):218–224. PMID: 29365338. <https://doi.org/10.1055/s-0043-122737>
20. Karamanidis K, Arampatzis A. Mechanical and morphological properties of different muscle-tendon units in the lower extremity and running mechanics: effect of aging and physical activity. *J Exp Biol*. 2005;208:3907–3923. PMID: 16215218. <https://doi.org/10.1242/jeb.01830>
21. Arampatzis A, De Monte G, Karamanidis K, et al. Influence of the muscle-tendon unit's mechanical and morphological properties on running economy. *J Exp Biol*. 2006;209:3345–3357. PMID: 16916971. <https://doi.org/10.1242/jeb.02340>

Author credentials

Egor M. Lednev, Junior researcher, Traumatologist-Orthopedist, Muscle Physiology Laboratory, State Science Center of Russian Federation – Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-2945-575X>

Vadim E. Dubrov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of General and Specialized Surgery, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0001-5407-0432>

Daniil V. Popov, Dr. Sci. (Bio.), Leading Researcher, Head of Muscle Physiology Laboratory, State Science Center of Russian Federation – Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-3981-244X>

Conflict of interest: none declared.

Сведения об авторах

Леднев Егор Михайлович, младший научный сотрудник, травматолог-ортопед, лаборатория физиологии мышечной деятельности, Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук (Москва, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-2945-575X>

Дубров Вадим Эрикович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и специализированной хирургии, факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия). <http://orcid.org/0000-0001-5407-0432>

Попов Даниил Викторович, д. б. н., ведущий научный сотрудник, заведующий, лаборатория физиологии мышечной деятельности, Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук (Москва, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-3981-244X>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Сравнительный анализ некоторых иммунологических параметров в зависимости от локализации опухоли в правой и левой половинах ободочной кишки

О.И. Кит, Е.А. Дженкова, Э.А. Мирзоян*, А.Б. Сагакянц, Е.Ю. Златник, Е.С. Бондаренко, И.А. Новикова, А.А. Маслов

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

* Э.А. Мирзоян, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, 344037, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, ellada.mirzoyan@yandex.ru

Поступила в редакцию 30 июня 2022 г. Исправлена 8 августа 2022 г. Принята к печати 22 августа 2022 г.

Резюме

Актуальность: На сегодняшний день колоректальный рак – актуальная проблема в онкологии. В последнее время интерес специалистов прикован к сравнительному анализу различных клинического течения заболеваний злокачественными опухолями ободочной кишки, в частности, ее проксимального и дистального отделов. Как известно, данные отделы имеют не только различные эмбриогенезы, источники кровоснабжения, но и несходные клиническое течение и популяционно-эпидемиологические характеристики. Вопрос о наличии отличительных иммунологических особенностей между опухолями ободочной кишки, в зависимости от локализации, остается открытым.

Цель исследования: Сравнительный анализ локального субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток, а также оценка количества клеток с фенотипом CD45⁺/-, которые экспрессируют толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors (TLRs) в зависимости от локализации опухоли в правой и левой половинах ободочной кишки.

Материал и методы: В работу включены 50 пациентов с верифицированным раком ободочной кишки. Большую часть составили больные женского пола – 26 (52%), средний возраст 67 ± 0,4 лет. 50% выборки – пациенты, у которых выявлена II стадия. Больные были разделены на 2 равные группы, в зависимости от локализации опухоли (правая или левая половина ободочной кишки). Всем пациентам на начальном этапе выполнено стандартное оперативное вмешательство. Полученный материал был использован для последующих исследований: из фрагмента ткани опухоли, перифокальной зоны (1–3 см от опухоли) была получена клеточная суспензия, которую обрабатывали при помощи панели антител (Becton Dickinson, USA) для выявления основных субпопуляций лейкоцитов и лимфоцитов. Также была определена экспрессия TLRs (2, 3, 4, 8, 9) на клетках с фенотипом CD45⁺, CD45⁻ с использованием проточного цитометра BD FACSCanto (Becton Dickinson, USA). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета STATISTICA 13.3 (StatSoft Inc., США).

Результаты: При проведении сравнительного анализ ряда иммунологических параметров, в зависимости от локализации опухоли в правой и левой половинах ободочной кишки, были получены следующие данные:

1. В тканях опухолей ободочной кишки правосторонней локализации определялась более выраженная Т-лимфоцитарная инфильтрация по сравнению с тканями опухолей левой половины, характерной особенностью которых являлась повышенная В-лимфоцитарная инфильтрация ($p = 0,025$).
2. Во фрагментах тканей перитуморальной зоны при локализации опухолей в левой половине ободочной кишки отмечалось снижение содержания количества лимфоцитов ($p = 0,027$), NKT ($p = 0,035$), NK ($p = 0,041$) и В-лимфоцитов ($p = 0,038$), а также значимое повышение содержания CD8⁺ ($p = 0,02$) и ДП клеток ($p = 0,0018$).
3. При сравнении данных фрагментов тканей опухолей левой и правой половины ободочной кишки отмечено снижение процентного содержания клеток с фенотипом CD45⁻, которые экспрессируют TLR4: 8 на 38% ($p = 0,038$) и 25% ($p = 0,043$).
4. При оценке количества клеток с фенотипом CD45⁺, которые экспрессируют TLR2, TLR4, отмечено снижение количества этих клеток на 54% ($p = 0,035$) и 33% ($p = 0,04$) по сравнению с тканями опухолей правой половины ободочной кишки.
5. Анализ полученных данных перитуморальной зоны опухолей левосторонней локализации, по сравнению с правосторонней, продемонстрировал снижение процентного содержания клеток с фенотипом CD45, которые экспрессируют TLR4, на 61% ($p = 0,031$).
6. Оценка количественного состава клеток с фенотипом CD45⁺, которые экспрессируют TLR2, TLR4, выявила снижение количества клеток на 81% ($p = 0,02$) и 87% ($p = 0,018$) соответственно, по сравнению с перитуморальной зоной опухолей правой половины ободочной кишки.

Заключение: Выявленные особенности локального субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток при раке ободочной кишки, в зависимости от локализации опухоли, а также данные о количественном клеточном составе клеток с фенотипом CD45⁺/-, экспрессирующих TLRs, могут быть использованы в прогнозе течения заболевания, а также при выборе тактики лечения.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, локальный клеточный иммунитет, Toll-подобные рецепторы

Цитировать: Кит О.И., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А., Сагакянц А.Б., Златник Е.Ю., Бондаренко Е.С., Новикова И.А., Маслов А.А. Сравнительный анализ некоторых иммунологических параметров в зависимости от локализации опухоли в правой и левой половинах ободочной кишки. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(3):20–28. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-20-28>



Comparative analysis of some immunological parameters depending on the tumor location on the right and left sides of colon

Oleg I. Kit, Elena A. Dzhenkova, Ellada A. Mirzoyan*, Alexander B. Sagakyants, Elena Yu. Zlatnik, Elena S. Bondarenko, Inna A. Novikova, Andrey A. Maslov

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

* Ellada A. Mirzoyan, National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14th str., Rostov-on-Don, 344037, ellada.mirzoyan@yandex.ru

Received: June 30, 2022. Received in revised form: August 8, 2022. Accepted: August 22, 2022.

Abstract

Background: Colorectal cancer is now an urgent problem in oncology. Recently, specialists have been interested in a comparative analysis of differences in the clinical course of malignant tumors in the proximal and distal colon. The sections differ not only in their embryogenesis and sources of blood supply, but also in the clinical course and population and epidemiological characteristics. The issue of distinctive immunological characteristics of tumors of the colon depending on the location remains open.

Objective: A comparative analysis of local subpopulations of immunocompetent cells and an assessment of number of cells with the CD45[±]- phenotype expressing toll-like receptors (TLRs) depending on the tumor location on the right or left sides of the colon.

Material and methods: The study included 50 patients with verified colon cancer. The majority of patients were females – 26 (52%), aged 67 ± 0.4 years, and 50% of patients with stage II disease. Depending on the tumor location (the right or left sides of the colon), the patients were divided into 2 groups of 25 people each. All patients underwent standard surgery at the initial stage. The obtained material was used for subsequent studies: a cell suspension was obtained from a tumor tissue fragment, the perifocal zone (1–3 cm from the tumor) which was processed using an antibody panel (Becton Dickinson, USA) to identify the main subpopulations of leukocytes and lymphocytes. Expression of TLRs (2, 3, 4, 8, 9) on CD45⁺, CD45⁻ cell populations was also determined using the BD FACSCanto flow cytometer (Becton Dickinson, USA). Statistical processing of the results was performed using the STATISTICA 13.3 package (StatSoft Inc., USA).

Results: A comparative analysis of immunological parameters, depending on the tumor location on the right or left sides of the colon, showed:

1. Tissues of the right-sided tumors had a higher T-lymphocytic infiltration, compared to the left-sided tumors, while the latter showed a higher B-lymphocytic infiltration ($p = 0.025$).
2. Peritumoral zone tissues of left-sided tumors demonstrated a decrease of lymphocytes levels ($p = 0.027$), NKT – ($p = 0.035$), NK – ($p = 0.041$) and B lymphocytes ($p = 0.038$), and a significant increase in CD8⁺- ($p = 0.02$) and DP cells ($p = 0.0018$).
3. Left-sided tumors showed a percentage decrease of CD45⁻ cells expressing TLR4 and TLR8, compared to right-sided tumors, by 38% ($p = 0.038$) and 25% ($p = 0.043$).
4. There was a decrease in the number of CD45⁺ cells expressing TLR2 and TLR4 in left-sided tumors by 54% ($p = 0.035$) and 33% ($p = 0.04$) respectively, than in right-sided tumors.
5. The percent of CD45⁻ cells expressing TLR4 in the perifocal tissues of left-sided tumors decreased by 61% ($p = 0.031$) in comparison to the corresponding tissues in right-sided tumors.
6. The numbers of CD45⁺ cells expressing TLR2 and TLR4 were 81% ($p = 0.02$) and 87% ($p = 0.018$) lower respectively in the peritumoral tissues of left-sided tumors, compared to the corresponding tissues in right-sided tumors.

Conclusion: The revealed characteristics of the local subpopulations of immunocompetent cells and the numbers of CD45[±]- cells expressing TLRs depending on the tumor location on the right or left sides of the colon can serve as a prognosis of the disease clinical course and the choice of further treatment tactics.

Keywords: colon cancer, local cellular immunity, toll-like receptors

Cite this article as: Kit O.I., Dzhenkova E.A., Mirzoyan E.A., Sagakyants A.B., Zlatnik E.Yu., Bondarenko E.S., Novikova I.A., Maslov A.A. Comparative analysis of some immunological parameters depending on the tumor location on the right and left sides of colon. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(3):20–28. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-20-28>

Актуальность

Колоректальный рак (КРР) сегодня является актуальной проблемой в онкологии, и более 60% приходится на рак ободочной кишки (РОК). КРР занимает 4-е место в структуре общей онкологической заболеваемости в Российской Федерации [1–5].

В последние десятилетия интерес специалистов прикован к сравнительному анализу отличий клинического течения злокачественных опухолей ободочной кишки, в частности, ее проксимального и дистального отделов [6]. В первую очередь, данные отделы имеют различия в эмбриогенезе с границей на уровне дистальной и средней 1/3 поперечной ободочной

кишки. К правым отделам ободочной кишки относятся: слепая кишка, восходящий отдел ободочной кишки, а также проксимальная часть поперечной ободочной кишки. Левый состоит из селезеночного изгиба поперечной ободочной кишки, нисходящего отдела ободочной кишки, сигмовидной и прямой кишки. Правая половина развивается из средней кишки (midgut), а левая – из задней (hindgut), что определяет особенности кровоснабжения, которая в правой половине осуществляется из верхней брыжеечной артерии, а левая – из нижней брыжеечной артерии [7].

Существуют различия и в популяционно-эпидемиологическом плане: опухоли правой половины

ободочной кишки чаще развиваются у пожилых женщин [5]. В зависимости от локализации, различается и клиническое течение процесса: как правило, для опухолей правой половины характерны большие размеры и частая ассоциация с токсико-анемическим синдромом, в то время как при опухолях левой половины преобладают обтурационный синдром и клиника кишечной непроходимости [8].

Выделяют также различие в микрофлоре толстой кишки. Так, отмечено повышение содержания бактерий от проксимального отдела толстой кишки к дистальному [9].

Ввиду того, что правый и левый отделы толстой кишки имеют эмбриональные различия, то и профиль экспрессии генов колоноцитов правой и левой половины также имеет отличительные особенности [10].

Кроме того, в последние десятилетия актуально изучение роли различных звеньев иммунной системы в возникновении, развитии, а также прогрессировании онкопроцесса [11].

Локальный иммунитет желудочно-кишечного тракта играет важную роль в защитных механизмах, а местные и системные воспалительные реакции влияют на канцерогенез, клиническое течение и исход заболевания. Опухоли ободочной и прямой кишки инфильтрованы различными воспалительными и иммунными клетками, наибольшее значение из которых имеет количество Т-лимфоцитов [12]. По мнению ряда авторов, макрофагальную инфильтрацию тканей опухоли и перитуморальной зоны можно рассматривать в качестве фактора прогноза: низкая плотность инфильтрации коррелирует с более выраженными инвазивными свойствами опухолей [13, 14].

На сегодняшний день также активно изучаются функции, а также экспрессия Толл-подобных рецепторов (Toll-like receptors (TLRs)), являющихся наиболее важными представителями рецепторов распознавания образов (Pattern recognition receptors (PRRs)) [15]. Доказанным является тот факт, что TLRs экспрессируются не только на иммунных клетках, но и на различных соматических, в том числе опухолевых клетках, включая колоректальную опухоль [16]. Экспрессия TLRs на опухолевых клетках играет в канцерогенезе двойственную роль, но биологическая и клиническая значимость данного факта остается достаточно спорной [17].

Вопрос о наличии отличительных иммунологических особенностей между опухолями ободочной кишки, в зависимости от локализации, остается открытым, ввиду отсутствия работ и доказательной базы по данному вопросу, что и определяет актуальность нашего исследования.

Цель исследования

Анализ локального субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток, а также оценка количества клеток с фенотипом CD45⁺/-, которые экспрессируют TLRs, в зависимости от локализации опухоли в правой и левой половинах ободочной кишки.

Материал и методы

В работу включены 50 пациентов, у которых диагностирован рак ободочной кишки. Большую часть выборки составили пациенты женского пола – 26 (52%), средний возраст $67 \pm 0,4$ года (средний возраст мужчин – $66 \pm 0,3$ лет). Преобладали пациенты со II стадией заболевания – 25 (50%).

В зависимости от локализации опухоли (правая или левая половина ободочной кишки), больные были разделены на 2 равные группы.

На начальном этапе лечения всем пациентам выполнено хирургическое вмешательство. Послеоперационный материал использован для последующих исследований: из фрагмента ткани опухолей перитуморальной зоны (1–3 см от опухоли) была получена клеточная суспензия, которую обрабатывали при помощи панели антител (Becton Dickinson, USA) для выявления основных субпопуляций лейкоцитов и лимфоцитов. Также была определена экспрессия TLRs (2, 3, 4, 8, 9) на клетках с фенотипом CD45⁺, CD45⁻ с использованием проточного цитометра BD FACSCanto (Becton Dickinson, USA). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США). Достоверность различий оценивалась с применением непараметрического критерия Манна–Уитни ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Определялось снижение лимфоцитарной инфильтрации в фрагментах тканей опухолей левосторонней локализации на 47% ($p = 0,034$) относительно группы сравнения.

В тканях опухолей левой половины ободочной кишки выявлена на 28% больше инфильтрация НК-клетками, чем опухолей правой половины ($p = 0,042$). Для опухолей левосторонней локализации характерно увеличение содержания CD19⁺ на 107% ($p = 0,025$) по сравнению с тканями опухолей правой половины (рис. 1).

Во фрагментах тканей перитуморальной зоны опухолей левосторонней локализации определено снижение относительного количества лимфоцитов на 59% ($p = 0,027$), НКТ на 34% ($p = 0,035$), НК на 26% ($p = 0,041$) и CD19⁺ на 30% ($p = 0,038$) при сравнении с тканью перитуморальной зоны опухолей правой половины. Также выявлено повышенное содержание CD8⁺ в 107% ($p = 0,02$) и ДП клеток в 425% ($p = 0,0018$) при опухолях левой половины (рис. 2).

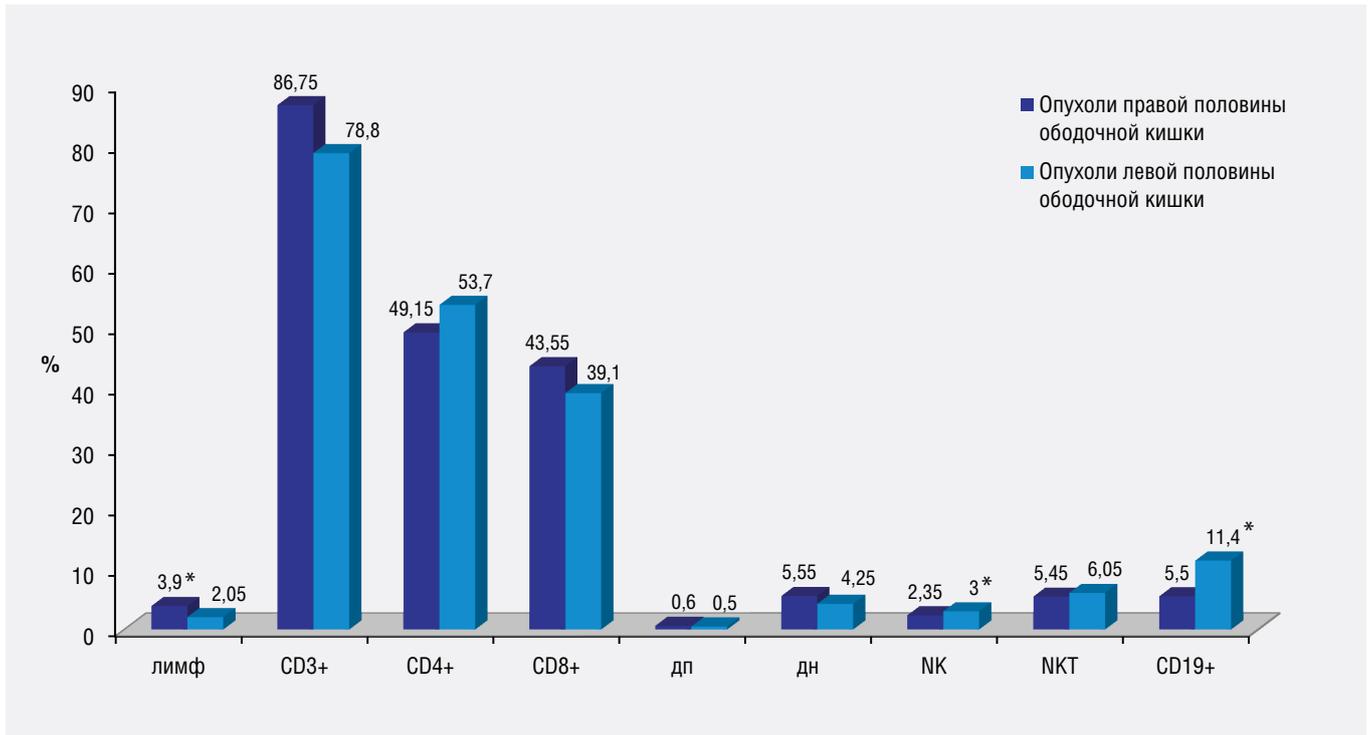


Рисунок 1. Субпопуляционный состав опухолевой ткани пациентов с новообразованиями ободочной кишки

Прим.: * – статистически значимые различия

Figure 1. Subpopulation composition in the tumor tissue of patients with colon tumors

Note: * – statistically significant differences

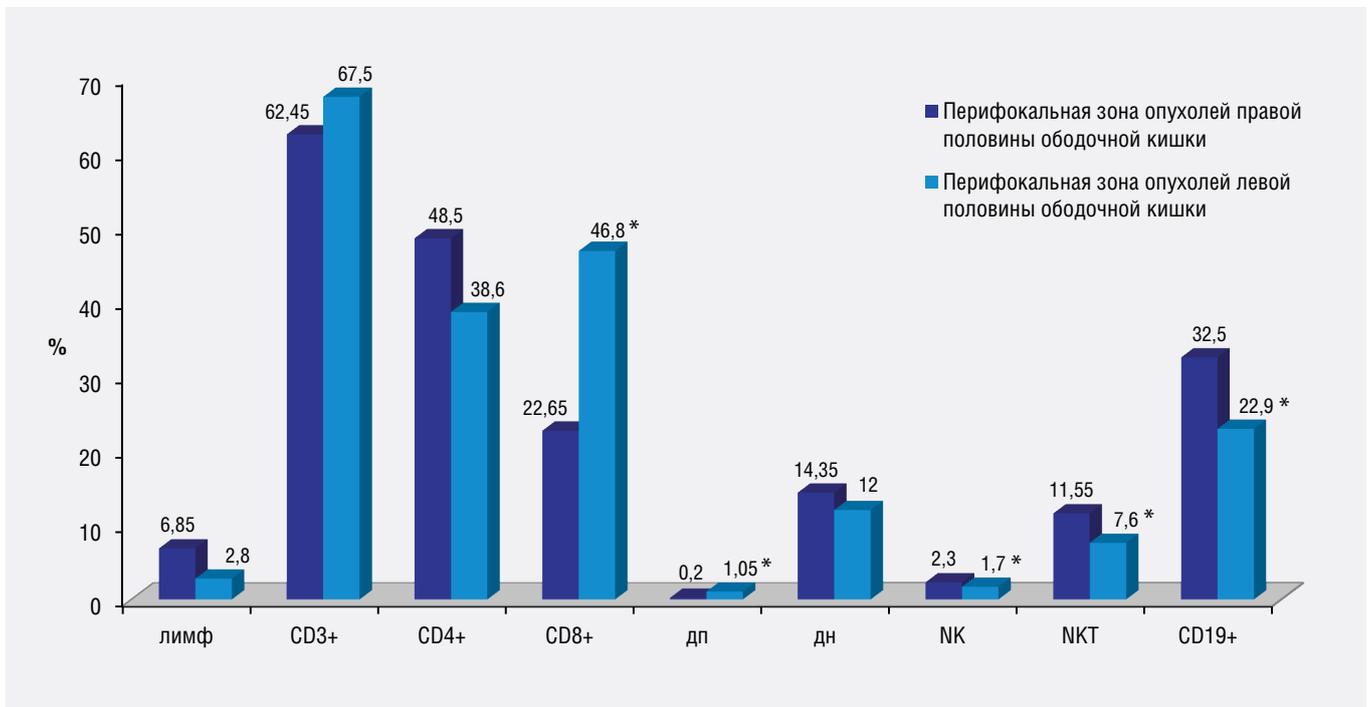


Рисунок 2. Субпопуляционный состав ткани перитуморальной зоны пациентов с опухолями ободочной кишки

Прим.: * – статистически значимые различия

Figure 2. Subpopulation composition in the peritumoral zone tissue of patients with colon tumors

Note: * – statistically significant differences

Анализ данных тканей опухолей левой половины ободочной кишки показал снижение процентного содержания клеток с фенотипом CD45-, экспрессирующих TLR4 на 38% ($p = 0,038$) и TLR8 на 25% соответственно ($p = 0,043$), по сравнению с опухолями правой половины (рис. 3).

При анализе данных опухолей левой половины ободочной кишки с правой выявлено снижение относительного содержания клеток с фенотипом CD45+, экспрессирующих TLR2 на 54% ($p = 0,035$) и TLR4 на 33% ($p = 0,04$) (рис. 4).

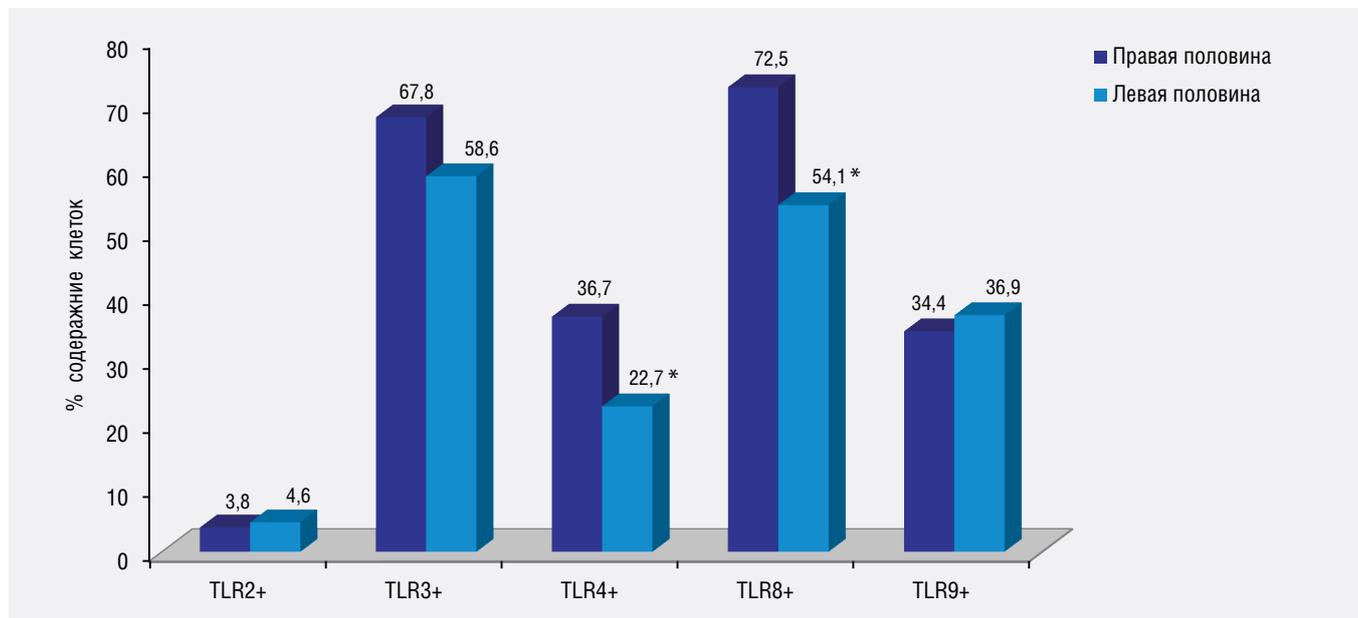


Рисунок 3. Относительное содержание клеток с фенотипом CD45-, экспрессирующих TLRs, в тканях новообразования пациентов с опухолями ободочной кишки

Прим.: * – статистически значимые различия

Figure 3. Relative number of cells with CD45- phenotype expressing TLRs in tumor tissues of patients with colon tumors

Note: * – statistically significant differences

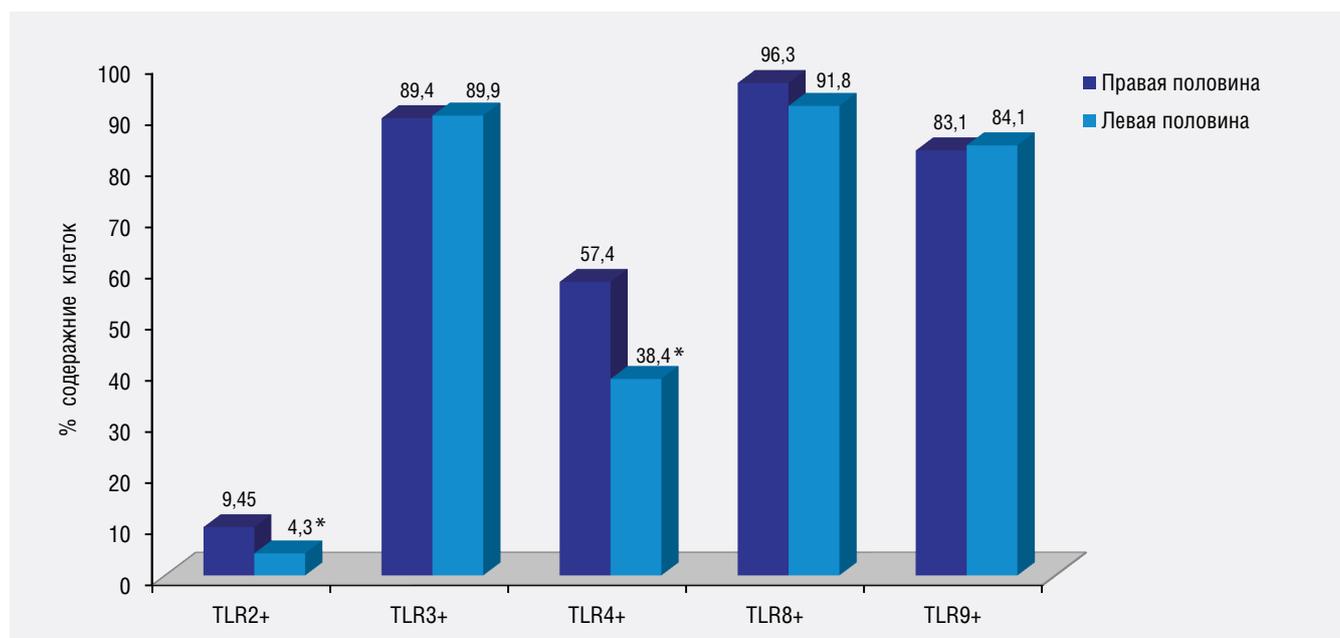


Рисунок 4. Относительное содержание клеток с фенотипом CD45+, экспрессирующих TLRs, в тканях новообразования пациентов с опухолями ободочной кишки

Прим.: * – статистически значимые различия

Figure 4. Relative number of cells with CD45+ phenotype expressing TLRs in tumor tissues of patients with colon tumors

Note: * – statistically significant differences

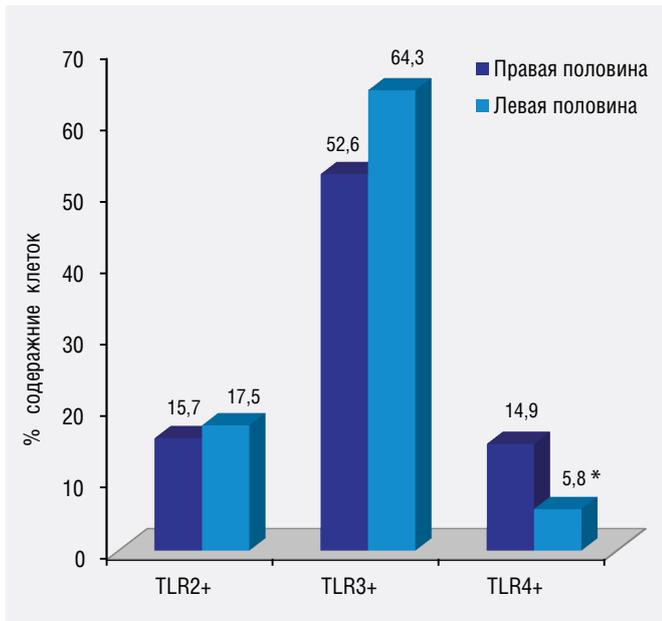


Рисунок 5. Относительное содержание клеток с фенотипом CD45-, экспрессирующих TLR 2, 3, 4 в тканях перифокальной зоны опухолей ободочной кишки
Прим.: * – статистически значимые различия
Figure 5. Relative number of cells with CD45- phenotype expressing TLR 2, 3, 4 in the perifocal tissues of colon tumors
Note: * – statistically significant differences

При анализе полученных данных в клеточных суспензиях из тканей перифокальной зоны опухолей левой половины ободочной кишки с данными правой половины выявлено снижение процентного содержания клеток с фенотипом CD45-, экспрессирующих TLR4, на 61% ($p = 0,031$) (рис. 5).

При оценке количества клеток с фенотипом CD45+, экспрессирующих TLR2, выявлено снижение количества клеток на 81% ($p = 0,02$), TLR4 на 87% ($p = 0,018$) по сравнению с правой половиной (рис. 6).

Обсуждение

В литературе описаны результаты, которые свидетельствуют о том, что ткань опухоли при КРР инфильтрирована Т-лимфоцитами. F. Pages и соавт. продемонстрировали, что выраженная лимфоцитарная инфильтрация перитуморальной зоны является прогностическим фактором хорошей выживаемости пациентов [18–20]. Однако значение имеет не только количественный, но и качественный состав иммунокомпетентных клеток, присутствующих в тканях опухоли: скопление CD8+ Т-клеток в опухоли достоверно коррелирует с более длительной выживаемостью больных [21, 22].

Сегодня доказано, что TLRs обладают опухолевым стимулирующим эффектом. Данный феномен наиболее хорошо изучен в клетках толстого кишечника, в основном при участии TLR4 и TLR2 [23].

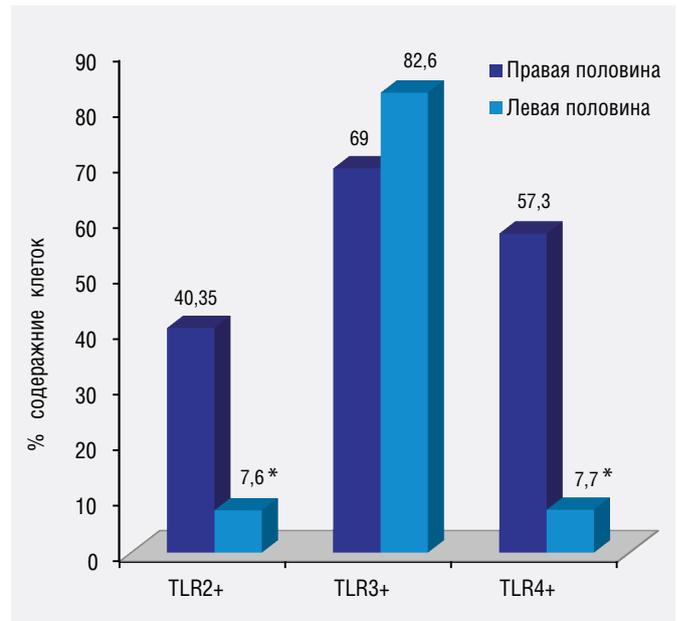


Рисунок 6. Относительное содержание клеток с фенотипом CD45+, экспрессирующих TLR 2, 3, 4 в тканях перифокальной зоны опухолей ободочной кишки
Прим.: * – статистически значимые различия
Figure 6. Relative number of cells with CD45+ phenotype expressing TLR 2, 3, 4 in the perifocal tissues of colon tumors
Note: * – statistically significant differences

С другой стороны, TLRs участвуют в противоопухолевом иммунитете: толл-подобные рецепторы способны активировать различные звенья, прежде всего клеточного иммунитета [24]. В ряде работ доказано, что развитие колоректальной опухоли связано с повышенным уровнем экспрессии TLR4, что является неблагоприятным фактором [25–28]. В некоторых работах показано, что взаимодействие TLR9 с CD4+ Т-клетками может усилить и ускорить противоопухолевые реакции [29].

Выводы

При проведении сравнительного анализ ряда иммунологических параметров, в зависимости от локализации опухоли в правой и левой половинах ободочной кишки, были получены следующие данные:

1. В тканях опухолей ободочной кишки правосторонней локализации определялась более выраженная Т-лимфоцитарная инфильтрация, по сравнению с тканями опухолей левой половины, характерной особенностью которых является повышенная В-лимфоцитарная инфильтрация ($p = 0,025$).

2. Во фрагментах тканей перитуморальной зоны при локализации опухолей в левой половине ободочной кишки отмечается снижение содержания количества лимфоцитов ($p = 0,027$), NKT ($p = 0,035$), NK ($p = 0,041$) и В-лимфоцитов ($p = 0,038$), а также значимое повышение содержания CD8+ ($p = 0,02$) и ДП клеток ($p = 0,0018$).

3. При изучении данных опухолей левой половины по сравнению с правой отмечено снижение процентного содержания клеток с фенотипом CD45-, которые экспрессируют TLR4, TLR8 на 38% ($p = 0,038$) и 25% ($p = 0,043$).

4. При оценке количества клеток с фенотипом CD45+, которые экспрессируют TLR2, TLR4, отмечено снижение количества этих клеток на 54% ($p = 0,035$) и 33% ($p = 0,04$) по сравнению с тканями опухолей правой половины ободочной кишки.

5. При анализе данных перитуморальной зоны опухолей левой половины ободочной кишки по сравнению с правой, выявлено снижение процентного содержания клеток с фенотипом CD45, которые экспрессируют TLR4, на 61% ($p = 0,031$).

6. Оценка количественного состава клеток с фенотипом CD45+, которые экспрессируют TLR2, TLR4, выявила снижение количества клеток на 81% ($p = 0,02$) и 87% ($p = 0,018$) соответственно, по сравнению с перитуморальной зоной опухолей правой половины ободочной кишки.

Заключение

Выявленные особенности локального субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток, а также сведения о количественном клеточном составе клеток с фенотипом CD45+/-, экспрессирующих TLRs при раке ободочной кишки, в зависимости от расположения опухоли, могут быть использованы в прогнозировании клинического течения процесса. Полученные данные станут основой для наших дальнейших исследований в этой области.

Литература/References

1. Кит О.И. Проблема колоректального рака в начале XXI века: достижения и перспективы. *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. 2013;3(23):65–71.

Kit OI. Issue of colorectal cancer at the beginning of 21 century: achievements and prospects. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013;3(23):65–71. (In Russ.).

2. Кит О.И., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А. и др. Молекулярно-генетическая классификация подтипов колоректального рака: современное состояние проблемы. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2021;2(2):50–56. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-6>

Kit OI, Dzhenkova EA, Mirzoyan EA, et al. Molecular genetic classification of colorectal cancer subtypes: current state of the problem. *South Russian Journal of Cancer*. 2021;2(2):50–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-6>

3. Мараткызы М., Кабилдина Н.А., Бейсенаева А.Р. и др. Эпидемиологические аспекты колоректального рака. *Медицина и экология*. 2020;2(95):15–20.

Maratkyzy M, Kabildina NA, Beisenayeva AR, et al. Epidemiological aspects of colorectal cancer. *Medicine and ecology*. 2020;2(95):15–20. (In Russ.).

4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Злокачественные новообразования в России в 2020 году*

(заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021:252.

Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. *Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*. Moscow: National Medical Research Center of Radiology of the Russian Ministry of Health; 2021:252. (In Russ.).

5. Кит О.И., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А. и др. Особенности локального клеточного иммунитета при раке ободочной кишки в зависимости от локализации опухолевого процесса. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;3. <https://doi.org/10.17513/spno.31695>

Kit OI, Dzhenkova EA, Mirzoyan EA, et al. Characteristics of local cellular immunity in colon cancer depending on tumor location. *Modern Problems of Science and Education*. 2022;3. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.31695>

6. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Локализация первичной опухоли толстой кишки: есть ли принципиальные отличия? *Тазовая хирургия и онкология*. 2017;7(3):35–48. <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2017-7-3-35-48>

Fedyanin MYu, Tryakin AA, Tjulandin SA. Localization of the primary tumor of the colon: are there essential differences? *Pelvic Surgery and Oncology*. 2017;7(3):35–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2017-7-3-35-48>

7. Benedix F, Schmidt U, Mroczkowski P, et al. Colon carcinoma – classification into right and left sided cancer or according to colonic subsite? Analysis of 29,568 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(2):134–139. PMID: 21193285. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2010.12.004>

8. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. *Онкология: учебник*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020:920.

Davydov MI, Gantsev ShKh. *Oncology: textbook*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020:920. (In Russ.).

9. Sears CL, Geis AL, Housseau F. Bacteroides fragilis subverts mucosal biology: from symbiont to colon carcinogenesis. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4166–4172. PMID: 25105360. PMID: PMC4191034. <https://doi.org/10.1172/JCI72334>

10. LaPointe LC, Dunne R, Brown GS, et al. Map of differential transcript expression in the normal human large intestine. *Physiol Genomics*. 2008;33(1):50–64. PMID: 18056783. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00185.2006>

11. Сагакянц А.Б. Объединенный иммунологический форум: современные направления развития фундаментальной и прикладной онкоиммунологии (Новосибирск, 2019). *Южно-российский онкологический журнал*. 2020;1(2):36–45. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-5>

Sagakyants AB. United immunological forum: current trends in the development of fundamental and applied oncoimmunology (Novosibirsk, 2019). *South Russian Journal of Cancer*. 2020;1(2):36–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-5>

12. Schreiber RD. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331:1565–1570. PMID: 21436444. <https://doi.org/10.1126/science.1203486>

13. Väyrynen JP, Tuomisto A, Klintrup K, et al. Detailed analysis of inflammatory cell infiltration in colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2013;109:1839–1847. PMID: 24008661. PMID: PMC3790164. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.508>

14. Кит О.И., Франциянц Е.М., Никпелова Е.А. и др. Изменения маркеров пролиферации, неоангиогенеза и системы активации плазминогена в ткани рака прямой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;114(2):40–45.

Kit OI, Frantsiyants EM, Nikipelova EA, et al. Changes in markers of proliferation, neoangiogenesis and plasminogen

activation system in rectal cancer tissue. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;114(2):40–45. (In Russ.).

15. Tabiasco J, Devèvre E, Rufer N, et al. Human effector CD8+T lymphocytes express TLR3 as a functional coreceptor. *Journal of immunology*. 2006;177(12):8708–8713. PMID: 17142772. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.12.8708>

16. Li TT, Ogino S, Qian ZR. Toll-like receptor signaling in colorectal cancer: carcinogenesis to cancer therapy. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(47):17699–17708. PMID: 25548469. PMID: PMC4273121. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i47.17699>

17. Свитич О.А., Филина А.Б., Давыдова Н.В. и др. Роль факторов врожденного иммунитета в процессе опухолеобразования. *Медицинская иммунология*. 2018;20(2):151–162. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-2-151-162>

Svitich OA, Filina AB, Davydova NV, et al. The role of innate immunity factors in tumorigenesis process. *Medical Immunology (Russia)*. 2018;20(2):151–162. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-2-151-162>

18. Pages F, Galon J, Fridman WH. The essential role of the in situ immune reaction in human colorectal cancer. *Journal of Leukocyte Biology*. 2008;84(4):981–987. PMID: 18559950. <https://doi.org/10.1189/jlb.1107773>

19. Grizzi F, Bianchi P, Malesci A, et al. Prognostic value of innate and adaptive immunity in colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(2):174–184. PMID: 23345940. PMID: PMC3547568. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i2.174>

20. Mei Z, Liu Y, Liu C, et al. Tumor-infiltrating inflammation and prognosis in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Cancer*. 2014;110(6):1595–1605. PMID: 24504370. PMID: PMC3960618. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.46>

21. Chiba T, Ohtani H, Mizoi T, et al. Intraepithelial CD8+ T-cell-count becomes a prognostic factor after a longer follow-up period in human colorectal carcinoma: possible association with suppression of micrometastasis. *British Journal of Cancer*. 2004;91(9):1711–1717. PMID: 15494715. PMID: PMC2410024. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602201>

22. Noshio K, Baba Y, Tanaka N, et al. Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: cohort study and literature review. *Journal of Pathology*. 2010;222(4):350–366. PMID: 20927778. PMID: PMC3033700. <https://doi.org/10.1002/path.2774>

23. Masayuki F, Yasmin H, Daisy C, et al. Innate immune signaling by Toll-like receptor-4 (TLR4) shapes the inflammatory microenvironment in colitis-associated tumors. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2009;15(7):997–1006. PMID: 19229991. PMID: PMC2712657. <https://doi.org/10.1002/ibd.20880>

24. Garaude J, Kent A, van Rooijen N, et al. Simultaneous targeting of toll- and nod-like receptors induces effective tumor-specific immune responses. *Science Translational Medicine*. 2012;4(120):120ra16. PMID: 22323829. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002868>

25. Wang EL, Qian ZR, Nakasono M, et al. High expression of Toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor 88 signals correlates with poor prognosis in colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2010;102(5):908–915. PMID: 20145615. PMID: PMC2833250. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605558>

26. Kantola T, Klintrup K, Väyrynen JP, et al. Stage-dependent alterations of the serum cytokine pattern in colorectal carcinoma. *British journal of cancer*. 2012;107(10):1729–1736. PMID: 23059742. PMID: PMC3493870. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.456>

27. Tye H, Jenkins BJ. Tying the knot between cytokine and toll-like receptor signaling in gastrointestinal tract

cancers. *Cancerscience*. 2013;104(9):1139–1145. PMID: 23710764. PMID: PMC7656558. <https://doi.org/10.1111/cas.12205>

28. O'Leary DP, Bhatt L, Woolley JF, et al. TLR-4 signalling accelerates colon cancer cell adhesion via NF-κB mediated transcriptional up-regulation of Nox-1. *PLoS One*. 2012;7(10):e44176. PMID: 23071493. PMID: PMC3469572. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044176>

29. Rahman AH, Taylor DK, Turka LA. The contribution of direct TLR signaling to T cell responses. *Immunologic research*. 2009;45(1):25–36. PMID: 19597998. PMID: PMC4486050. <https://doi.org/10.1007/s12026-009-8113-x>

Сведения об авторах

Кит Олег Иванович, д. м. н., профессор, академик РАН, генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Дженкова Елена Алексеевна, д. б. н., доцент, ученый секретарь ученого совета, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>

Мирзоян Эллада Арменовна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

Сагакянц Александр Борисович, к. б. н., доцент, заведующий лабораторией иммунофенотипирования опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>

Златник Елена Юрьевна, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>

Бондаренко Елена Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-8522-1026>

Новикова Инна Арнольдовна, к. м. н., заместитель генерального директора по науке, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-6496-9641>

Маслов Андрей Александрович, д. м. н., профессор, главный врач, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7328-8074>

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания по теме «Разработка прогностических и предиктивных алгоритмов на основе выявления новых иммунологических и молекулярно-генетических характеристик злокачественных опухолей и их микроокружения», рег. №121031100251-9.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Oleg I. Kit, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

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

Ellada A. Mirzoyan, Postgraduate Student, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

Alexander B. Sagakyants, Cand. Sci. (Bio.), Associate Professor, Head of Laboratory of Immunophenotyping of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>

Elena Yu. Zlatnik, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief researcher, Laboratory of Immunophenotyping of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>

Elena S. Bondarenko, Junior researcher, Laboratory of Immunophenotyping of Tumors, National Medical Research Centre

for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-8522-1026>

Inna A. Novikova, Cand. Sci. (Med.), Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-6496-9641>

Andrey A. Maslov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7328-8074>

Funding:

The work was performed as part of the state assignment on the topic «Development of prognostic and predictive algorithms based on the identification of new immunological and molecular genetic characteristics of malignant tumors and their microenvironment», reg. No. 121031100251-9.

Conflict of interest: none declared.



Comparative analysis of some immunological parameters depending on the tumor location on the right and left sides of colon

Oleg I. Kit, Elena A. Dzhenkova, Ellada A. Mirzoyan*, Alexander B. Sagakyants, Elena Yu. Zlatnik, Elena S. Bondarenko, Inna A. Novikova, Andrey A. Maslov

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

* Ellada A. Mirzoyan, National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14th str., Rostov-on-Don, 344037, ellada.mirzoyan@yandex.ru

Received: June 30, 2022. Received in revised form: August 8, 2022. Accepted: August 22, 2022.

Abstract

Background: Colorectal cancer is now an urgent problem in oncology. Recently, specialists have been interested in a comparative analysis of differences in the clinical course of malignant tumors in the proximal and distal colon. The sections differ not only in their embryogenesis and sources of blood supply, but also in the clinical course and population and epidemiological characteristics. The issue of distinctive immunological characteristics of tumors of the colon depending on the location remains open.

Objective: A comparative analysis of local subpopulations of immunocompetent cells and an assessment of number of cells with the CD45⁺/- phenotype expressing toll-like receptors (TLRs) depending on the tumor location on the right or left sides of the colon.

Material and methods: The study included 50 patients with verified colon cancer. The majority of patients were females – 26 (52%), aged 67 ± 0.4 years, and 50% of patients with stage II disease. Depending on the tumor location (the right or left sides of the colon), the patients were divided into 2 groups of 25 people each. All patients underwent standard surgery at the initial stage. The obtained material was used for subsequent studies: a cell suspension was obtained from a tumor tissue fragment, the perifocal zone (1–3 cm from the tumor) which was processed using an antibody panel (Becton Dickinson, USA) to identify the main subpopulations of leukocytes and lymphocytes. Expression of TLRs (2, 3, 4, 8, 9) on CD45⁺, CD45⁻ cell populations was also determined using the BD FACSCanto flow cytometer (Becton Dickinson, USA). Statistical processing of the results was performed using the STATISTICA 13.3 package (StatSoft Inc., USA).

Results: A comparative analysis of immunological parameters, depending on the tumor location on the right or left sides of the colon, showed:

1. Tissues of the right-sided tumors had a higher T-lymphocytic infiltration, compared to the left-sided tumors, while the latter showed a higher B-lymphocytic infiltration ($p = 0.025$).
2. Peritumoral zone tissues of left-sided tumors demonstrated a decrease of lymphocytes levels ($p = 0.027$), NKT – ($p = 0.035$), NK – ($p = 0.041$) and B lymphocytes ($p = 0.038$), and a significant increase in CD8⁺ ($p = 0.02$) and DP cells ($p = 0.0018$).
3. Left-sided tumors showed a percentage decrease of CD45⁻ cells expressing TLR4 and TLR8, compared to right-sided tumors, by 38% ($p = 0.038$) and 25% ($p = 0.043$).
4. There was a decrease in the number of CD45⁺ cells expressing TLR2 and TLR4 in left-sided tumors by 54% ($p = 0.035$) and 33% ($p = 0.04$) respectively, than in right-sided tumors.
5. The percent of CD45⁻ cells expressing TLR4 in the perifocal tissues of left-sided tumors decreased by 61% ($p = 0.031$) in comparison to the corresponding tissues in right-sided tumors.
6. The numbers of CD45⁺ cells expressing TLR2 and TLR4 were 81% ($p = 0.02$) and 87% ($p = 0.018$) lower respectively in the peritumoral tissues of left-sided tumors, compared to the corresponding tissues in right-sided tumors.

Conclusion: The revealed characteristics of the local subpopulations of immunocompetent cells and the numbers of CD45⁺/- cells expressing TLRs depending on the tumor location on the right or left sides of the colon can serve as a prognosis of the disease clinical course and the choice of further treatment tactics.

Keywords: colon cancer, local cellular immunity, toll-like receptors

Cite this article as: Kit O.I., Dzhenkova E.A., Mirzoyan E.A., Sagakyants A.B., Zlatnik E.Yu., Bondarenko E.S., Novikova I.A., Maslov A.A. Comparative analysis of some immunological parameters depending on the tumor location on the right and left sides of colon. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(3):20–28. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-20-28>



Сравнительный анализ некоторых иммунологических параметров в зависимости от локализации опухоли в правой и левой половинах ободочной кишки

О.И. Кит, Е.А. Дженкова, Э.А. Мирзоян*, А.Б. Сагакянц, Е.Ю. Златник, Е.С. Бондаренко, И.А. Новикова, А.А. Маслов

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

* Э.А. Мирзоян, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, 344037, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, ellada.mirzoyan@yandex.ru

Поступила в редакцию 30 июня 2022 г. Исправлена 8 августа 2022 г. Принята к печати 22 августа 2022 г.

Резюме

Актуальность: На сегодняшний день колоректальный рак – актуальная проблема в онкологии. В последнее время интерес специалистов прикован к сравнительному анализу различий клинического течения заболеваний злокачественными опухолями ободочной кишки, в частности, ее проксимального и дистального отделов. Как известно, данные отделы имеют не только различные эмбриогенезы, источники кровоснабжения, но и несходные клиническое течение и популяционно-эпидемиологические характеристики. Вопрос о наличии отличительных иммунологических особенностей между опухолями ободочной кишки, в зависимости от локализации, остается открытым.

Цель исследования: Сравнительный анализ локального субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток, а также оценка количества клеток с фенотипом CD45⁺/-, которые экспрессируют толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors (TLRs) в зависимости от локализации опухоли в правой и левой половинах ободочной кишки.

Материал и методы: В работу включены 50 пациентов с верифицированным раком ободочной кишки. Большую часть составили больные женского пола – 26 (52%), средний возраст $67 \pm 0,4$ лет. 50% выборки – пациенты, у которых выявлена II стадия. Больные были разделены на 2 равные группы, в зависимости от локализации опухоли (правая или левая половина ободочной кишки). Всем пациентам на начальном этапе выполнено стандартное оперативное вмешательство. Полученный материал был использован для последующих исследований: из фрагмента ткани опухолей, перифокальной зоны (1–3 см от опухоли) была получена клеточная суспензия, которую обрабатывали при помощи панели антител (Becton Dickinson, USA) для выявления основных субпопуляций лейкоцитов и лимфоцитов. Также была определена экспрессия TLRs (2, 3, 4, 8, 9) на клетках с фенотипом CD45⁺, CD45⁻ с использованием проточного цитометра BD FACSCanto (Becton Dickinson, USA). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета STATISTICA 13.3 (StatSoft Inc., США).

Результаты: При проведении сравнительного анализа ряда иммунологических параметров, в зависимости от локализации опухоли в правой и левой половинах ободочной кишки, были получены следующие данные:

1. В тканях опухолей ободочной кишки правосторонней локализации определялась более выраженная Т-лимфоцитарная инфильтрация по сравнению с тканями опухолей левой половины, характерной особенностью которых являлась повышенная В-лимфоцитарная инфильтрация ($p = 0,025$).
2. Во фрагментах тканей перитуморальной зоны при локализации опухолей в левой половине ободочной кишки отмечалось снижение содержания количества лимфоцитов ($p = 0,027$), NKT ($p = 0,035$), NK ($p = 0,041$) и В-лимфоцитов ($p = 0,038$), а также значимое повышение содержания CD8⁺ ($p = 0,02$) и ДП клеток ($p = 0,0018$).
3. При сравнении данных фрагментов тканей опухолей левой и правой половины ободочной кишки отмечено снижение процентного содержания клеток с фенотипом CD45⁻, которые экспрессируют TLR4: 8 на 38% ($p = 0,038$) и 25% ($p = 0,043$).
4. При оценке количества клеток с фенотипом CD45⁺, которые экспрессируют TLR2, TLR4, отмечено снижение количества этих клеток на 54% ($p = 0,035$) и 33% ($p = 0,04$) по сравнению с тканями опухолей правой половины ободочной кишки.
5. Анализ полученных данных перитуморальной зоны опухолей левосторонней локализации, по сравнению с правосторонней, продемонстрировал снижение процентного содержания клеток с фенотипом CD45, которые экспрессируют TLR4, на 61% ($p = 0,031$).
6. Оценка количественного состава клеток с фенотипом CD45⁺, которые экспрессируют TLR2, TLR4, выявила снижение количества клеток на 81% ($p = 0,02$) и 87% ($p = 0,018$) соответственно, по сравнению с перитуморальной зоной опухолей правой половины ободочной кишки.

Заключение: Выявленные особенности локального субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток при раке ободочной кишки, в зависимости от локализации опухоли, а также данные о количественном клеточном составе клеток с фенотипом CD45⁺/-, экспрессирующих TLRs, могут быть использованы в прогнозе течения заболевания, а также при выборе тактики лечения.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, локальный клеточный иммунитет, Toll-подобные рецепторы

Цитировать: Кит О.И., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А., Сагакянц А.Б., Златник Е.Ю., Бондаренко Е.С., Новикова И.А., Маслов А.А. Сравнительный анализ некоторых иммунологических параметров в зависимости от локализации опухоли в правой и левой половинах ободочной кишки. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(3):20–28. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-20-28>

Background

Colorectal cancer (CRC) is an urgent problem in oncology today, more than 60% of which is colon cancer, which occupies the 4th place of the total oncological incidence in Russian Federation [1–5].

In recent decades, the attention of specialists has been drawn to a comparative analysis of the differences in the clinical course of malignant tumors of the colon, which come from its proximal and distal parts [6].

First of all, these parts have a difference in embryogenesis, which defines the border between them at the level of the distal and middle 1/3 of the transverse colon. Thus, the right part of colon includes: the cecum, the ascending colon, and the proximal part of the transverse colon. The left part includes: the splenic flexure of the transverse colon, the descending colon, the sigmoid colon, and the rectum. The right half develops from the midgut and the left half – from the hindgut, which also determines the characteristics of the blood supply, which in the right half comes from the superior mesenteric artery, and the in left half – from the inferior mesenteric artery [7].

There are also differences in the population and epidemiological terms: tumors of the right half of the colon often develop in older women [5].

Depending on the localization, the clinical course of the process differs: as a rule, tumors of the right half are characterized by large sizes and frequent association with toxic-anemic syndrome, while in tumors of the left half, obturation syndrome and intestinal obstruction predominate [8].

There is also a difference in the microflora of the colon. An increase in the bacteria amount from the proximal colon sections to the distal ones was noted [9].

Due to the fact that the right and left parts of the colon have embryonic differences, the gene expression profile of the colonocytes of the right and left parts also have differences [10].

In recent decades, it has been important to study the role of various parts of the immune system in the beginning, development, and progression of the oncological process [11].

Local immunity of the gastrointestinal tract plays an important role in protective mechanisms, and local and systemic inflammatory reactions play an important role in carcinogenesis, affect the clinical course, as well as the outcome of the disease. Tumors of the colon and rectum are infiltrated by various inflammatory and immune cells, the most important of which is the number of T-lymphocytes infiltrating the tumor [12].

According to some authors, macrophage infiltration of tumor tissues and the peritumoral zone can be considered as a prognostic factor: low infiltration density correlates with more pronounced invasive properties of tumors [13, 14].

Currently the functions and expression of Toll-like receptors (TLRs), which are the most important representatives of pattern recognition receptors (PRRs), are also being actively studied [15].

It has been proven that TLRs are expressed not only on immune cells, but also on various somatic cells, tumor cells, including colorectal tumors [16].

Expression of TLRs on tumor cells plays a dual role in carcinogenesis, but the biological and clinical significance of this fact remains rather controversial [17].

The issue of the presence of distinctive immunological features between tumors of the colon, depending on the localization, remains open. It is due to the lack of works and evidence base on this issue, which determines the relevance of our study.

Objective

Analysis of the local subpopulation composition of immunocompetent cells, and assessment of the number of cells with the CD45[±] phenotype that express TLRs depending on the location of the tumor in the right and left parts of the colon.

Material and methods

The study included 50 patients diagnosed with colon cancer. Most of the subjects were female patients – 26 (52%), with a mean age of 67 ± 0.4 years (mean age of men – 66 ± 0.3 years). Patients with II stage of the disease predominated – 25 (50%). Depending on the tumor location (the right or left sides of the colon), the patients were divided into 2 equal groups.

All patients underwent standard surgery at the initial stage. The obtained material was used for subsequent studies: a cell suspension was obtained from a tumor tissue fragment, the perifocal zone (1–3 cm from the tumor) which was processed using an antibody panel (Becton Dickinson, USA) to identify the main subpopulations of leukocytes and lymphocytes. Expression of TLRs (2, 3, 4, 8, 9) on CD45⁺, CD45⁻ phenotype cells was also determined using the BD FACSCanto flow cytometer (Becton Dickinson, USA). Statistical processing of the results was carried out using the STATISTICA 13.3 package (StatSoft Inc., USA). The significance of differences was assessed using the nonparametric Mann–Whitney U test ($p < 0.05$).

Results

A decrease by 47% ($p = 0.034$) in lymphocytic infiltration in tissue fragments of left-sided tumors was determined in comparison to the other group.

In the tissues of the left-sided colon tumors, tissue infiltration with NK-cells is 28% higher than in tumors of the right side. Left-side tumors are characterized by an increase in the content of CD19⁺ by 107% ($p = 0.025$), in comparison with the tissues of the tumors of the right side (figure 1).

Peritumoral zone tissues of left-sided tumors demonstrated a decrease of relative lymphocytes levels by 59% ($p = 0.027$), NKT by 34% ($p = 0.035$), NK by 26%

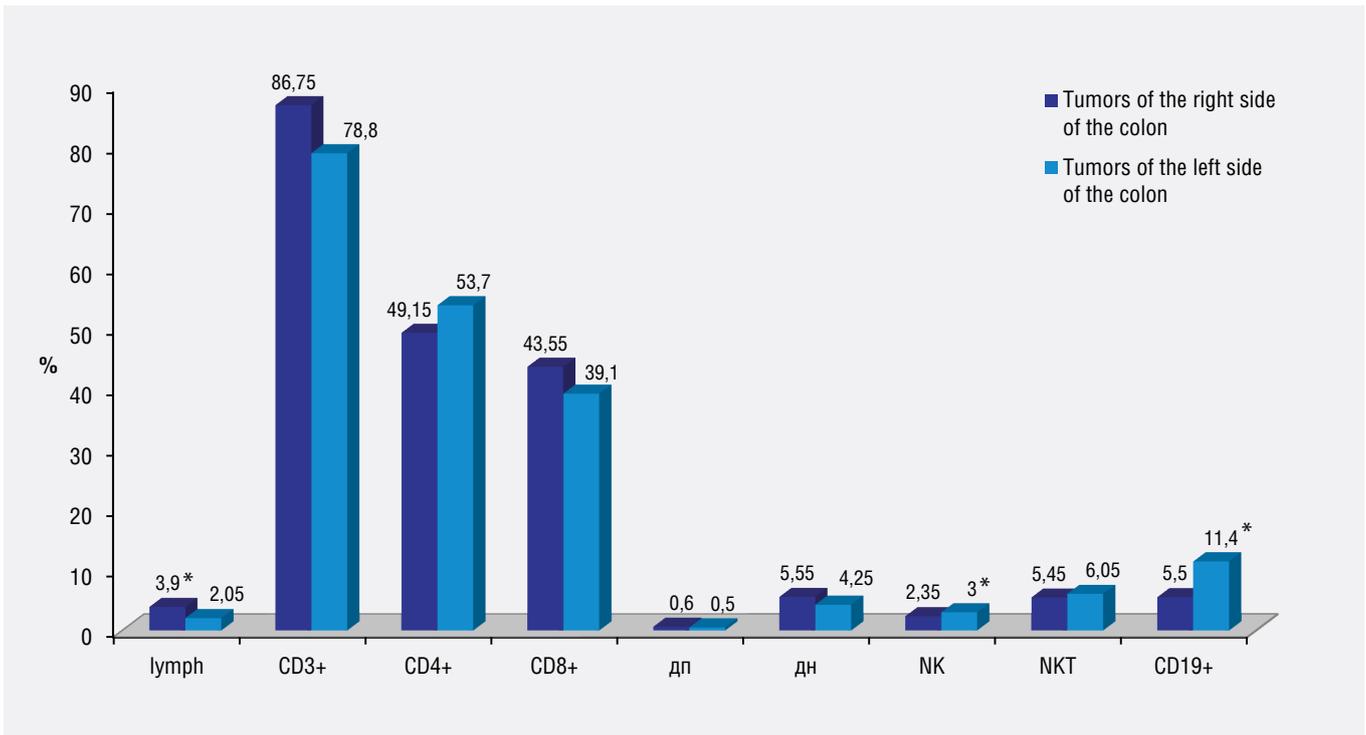


Figure 1. Subpopulation composition in the tumor tissue of patients with colon tumors

Note: * – statistically significant differences

Рисунок 1. Субпопуляционный состав в опухолевой ткани пациентов с опухолями ободочной кишки

Прим.: * – статистически значимые различия

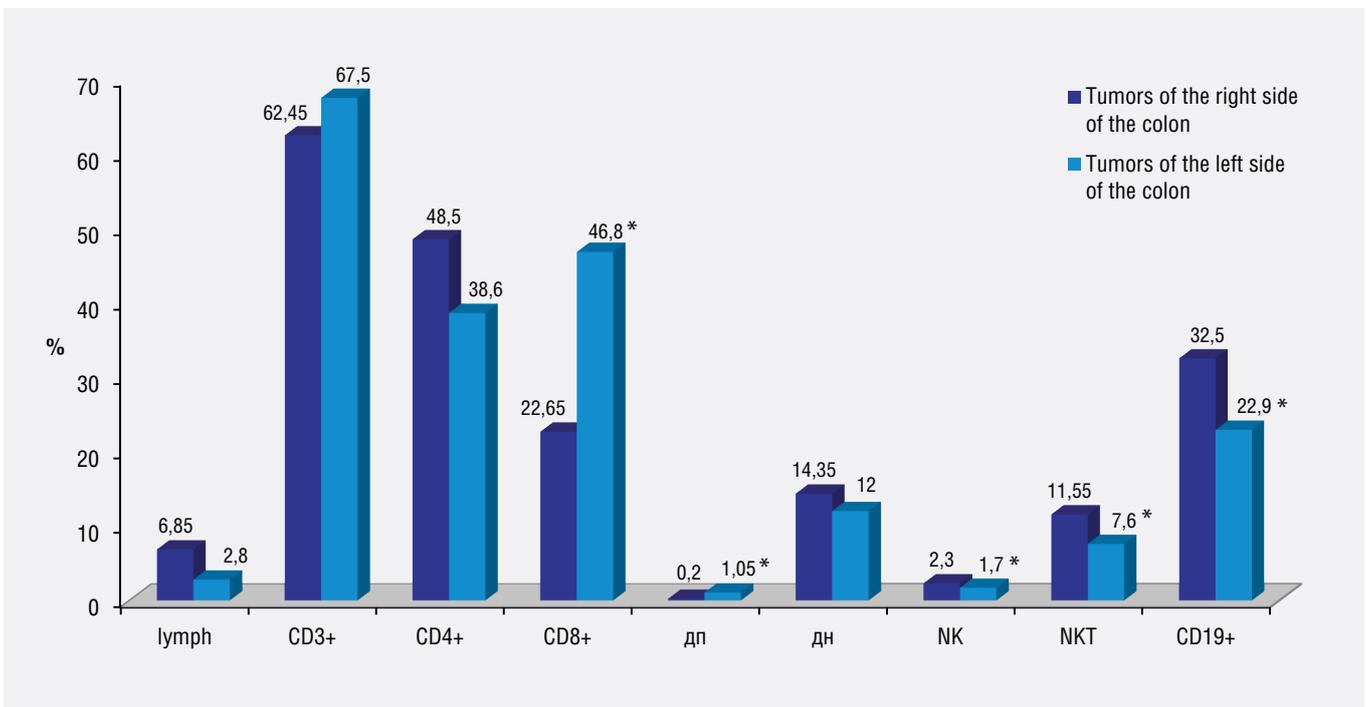


Figure 2. Subpopulation composition in the peritumoral zone tissue of patients with colon tumors

Note: * – statistically significant differences

Рисунок 2. Субпопуляционный состав в ткани перитуморальной зоны пациентов с опухолями ободочной кишки

Прим.: * – статистически значимые различия

($p = 0.041$) and CD19+ by 30% ($p = 0.038$) in comparison with the tissue of the peritumoral zone of tumors in the right half. An increase of the CD8+ by 107% ($p = 0.02$) and DP cells by 425% ($p = 0.0018$) was revealed in tumors of the left side (figure 2).

The analysis of the left side tumors tissue showed a decrease in the percentage of cells with the CD45- phenotype

expressing TLR4 by 38% ($p = 0.038$) and TLR8 by 25%, respectively ($p = 0.043$), in comparison with tumors of the right side (figure 3)

The analysis of left-side colon tumor data revealed a decrease in the relative number of cells with the CD45+ phenotype expressing TLR2 by 54% ($p = 0.035$) and TLR4 by 33% ($p = 0.04$) (figure 4).

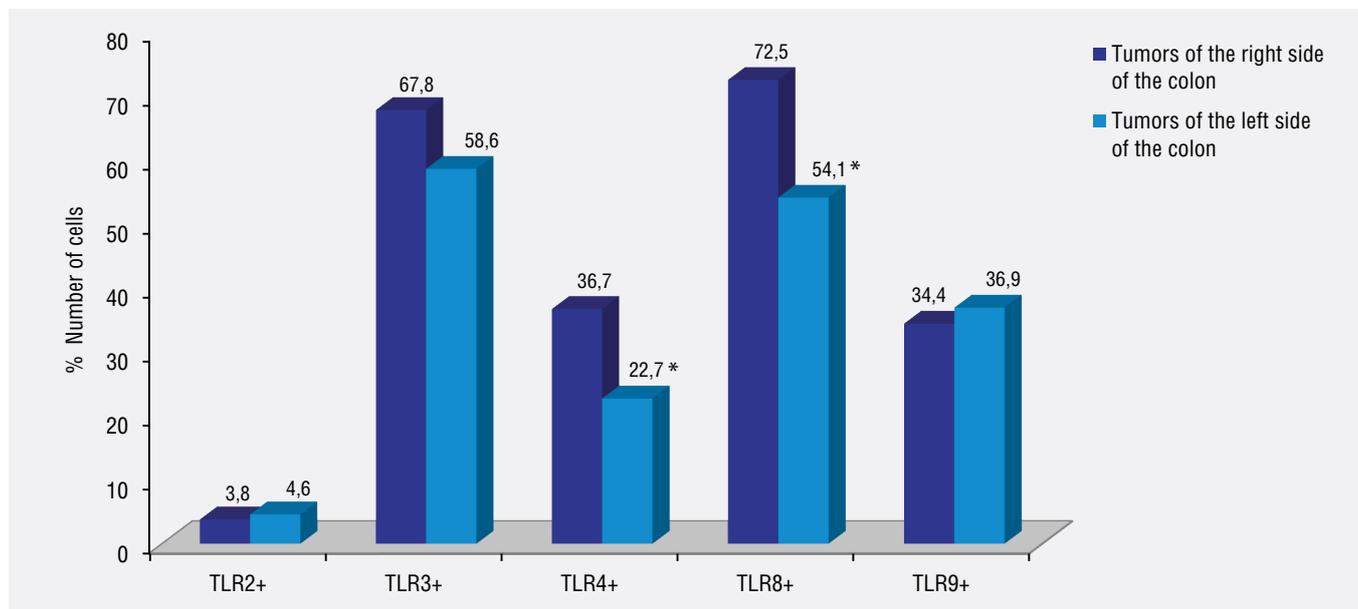


Figure 3. Relative number of cells with CD45- phenotype expressing TLRs in tumor tissues of patients with colon tumors

Note: * – statistically significant differences

Рисунок 3. Относительное содержание клеток с фенотипом CD45-, экспрессирующих TLRs, в тканях опухоли пациентов с опухолями ободочной кишки

Прим.: * – статистически значимые различия

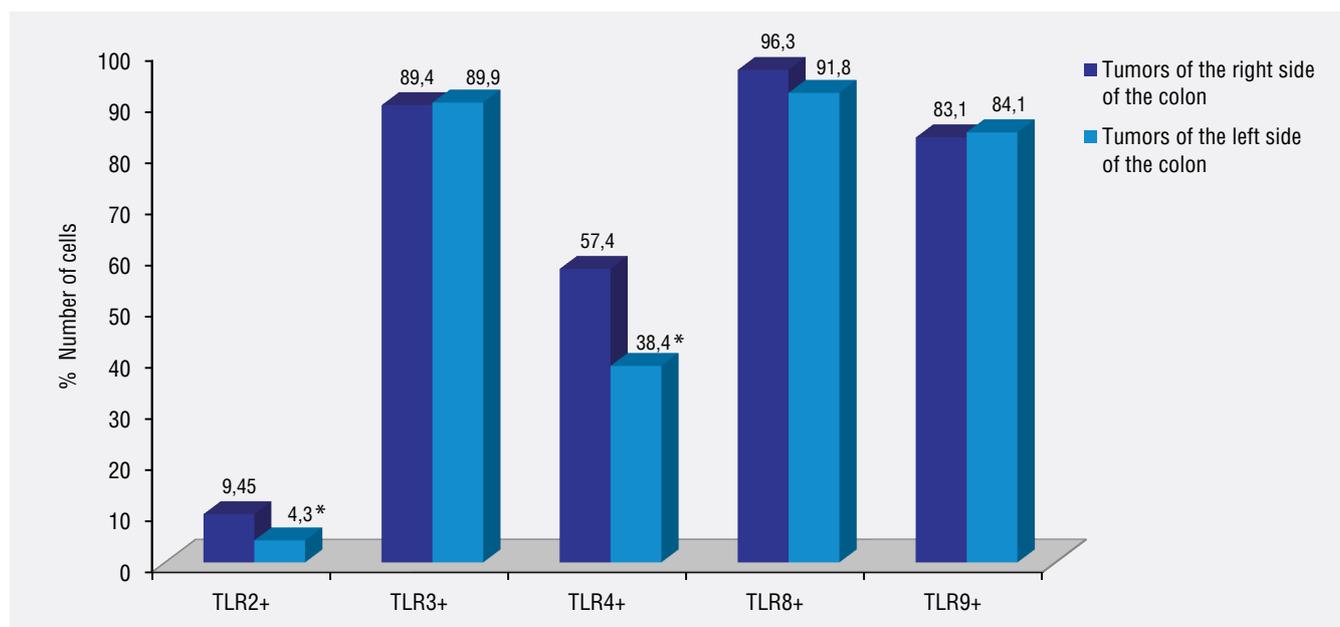


Figure 4. Relative number of cells with CD45+ phenotype expressing TLRs in tumor tissues of patients with colon tumors

Note: * – statistically significant differences

Рисунок 4. Относительное содержание клеток с фенотипом CD45+, экспрессирующих TLRs, в тканях опухоли пациентов с опухолями ободочной кишки

Прим.: * – статистически значимые различия

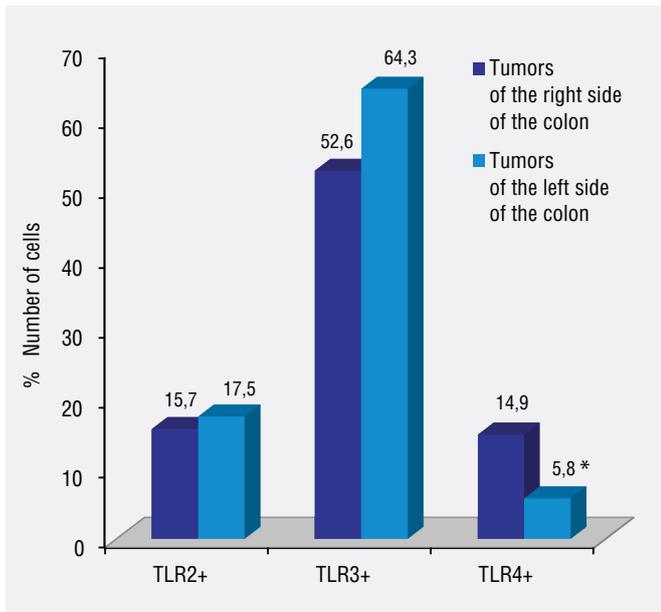


Figure 5. Relative number of cells with CD45- phenotype expressing TLR 2, 3, 4 in the perifocal tissues of colon tumors
Note: * – statistically significant differences

Рисунок 5. Относительное содержание клеток с фенотипом CD45-, экспрессирующих TLR 2, 3, 4, в тканях перифокальной зоны опухолей ободочной кишки
Прим.: * – статистически значимые различия

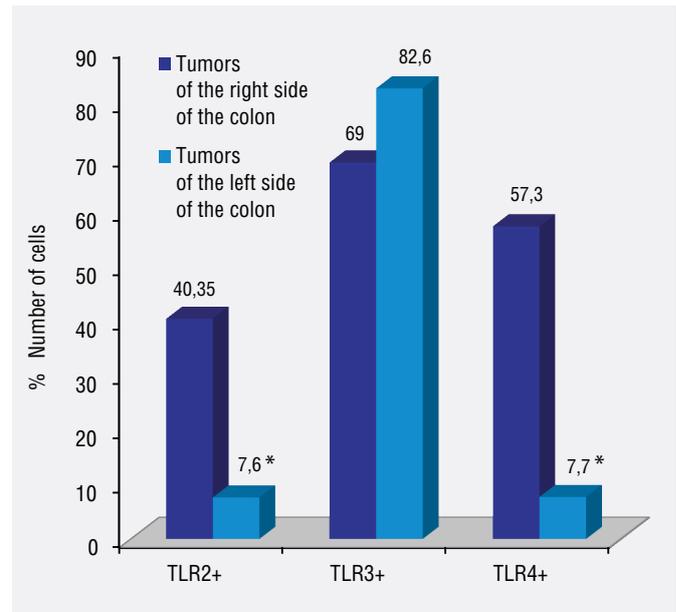


Figure 6. Relative number of cells with CD45+ phenotype expressing TLR 2, 3, 4 in the perifocal tissues of colon tumors
Note: * – statistically significant differences

Рисунок 6. Относительное содержание клеток с фенотипом CD45+, экспрессирующих TLR 2, 3, 4, в тканях перифокальной зоны опухолей ободочной кишки
Прим.: * – статистически значимые различия

During the analysis of the data obtained in cell suspensions from the tissues of the left-side perifocal zone tumors and from the right side, a decrease by 61% ($p = 0.031$) in the number of cells with the CD45- phenotype expressing TLR4 was detected (figure 5).

During the assessment of the number of cells with the CD45+ phenotype expressing TLR2, a decrease in the percentage of cells by 81% ($p = 0.02$) and TLR4 by 87% ($p = 0.018$) was revealed, in comparison with the right side (figure 6).

Discussion

The literature describes the results indicating that the tumor tissue in CRC is infiltrated by T-lymphocytes. F. Pages et al. demonstrated that severe lymphocytic infiltration of the peritumoral zone is a prognostic factor for good patient survival rate [18–20].

However, not only the quantitative, but also the qualitative composition of immunocompetent cells present in tumor tissues is important: the accumulation of CD8+ T-cells in the tumor significantly correlates with longer survival rate of patients [21, 22].

TLRs have currently been proven to have a tumor-stimulating effect. This phenomenon is best studied in colon cells, mainly with the participation of TLR4 and TLR2 [23].

On the other hand, TLRs are involved in antitumor immunity: TLRs are capable of activating various links of cellular immunity firstly [24]. A number of studies

have shown that the development of a colorectal tumor is associated with an increased level of TLR4 expression, which is an unfavorable clinical factor [25–28]. Some studies have shown that the interaction of TLR9 with CD4+ T-cells can enhance and accelerate antitumor responses [29].

Findings:

A comparative analysis of immunological parameters, depending on the tumor location on the right or left sides of the colon, showed:

1. Tissues of the right-sided tumors had a higher T-lymphocytic infiltration, compared to the left-sided tumors, while the latter showed a higher B-lymphocytic infiltration ($p = 0.025$).

2. Peritumoral zone tissues of left-sided tumors demonstrated a decrease of lymphocytes levels ($p = 0.027$), NKT – ($p = 0.035$), NK – ($p = 0.041$) and B lymphocytes ($p = 0.038$), and a significant increase in CD8+ ($p = 0.02$) and DP cells ($p = 0.0018$).

3. Left-sided tumors showed a percentage decrease of CD45- cells expressing TLR4 and TLR8, compared to right-sided tumors, by 38% ($p = 0.038$) and 25% ($p = 0.043$).

4. There was a decrease in the number of CD45+ cells expressing TLR2 and TLR4 in left-sided tumors by 54% ($p = 0.035$) and 33% ($p = 0.04$) respectively, than in right-sided tumors.

5. The percent of CD45 cells expressing TLR4 in the perifocal tissues of left-sided tumors decreased by 61% ($p = 0.031$) in comparison to the corresponding tissues in right-sided tumors.

6. The numbers of CD45+ cells expressing TLR2 and TLR4 were 81% ($p = 0.02$) and 87% ($p = 0.018$) lower respectively in the peritumoral tissues of left-sided tumors, compared to the corresponding tissues in right-sided tumors.

Conclusion

The revealed characteristics of the local subpopulations of immunocompetent cells and the numbers of CD45+/- cells expressing TLRs depending on the tumor location on the right or left sides of the colon can serve as a prognosis of the disease clinical course and the choice of further treatment tactics. The data obtained will form the basis for our further research in this area.

References/Литература

1. Kit OI. Issue of colorectal cancer at the beginning of 21 century: achievements and prospects. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013;3(23):65–71. (In Russ.).

Кит О.И. Проблема колоректального рака в начале XXI века: достижения и перспективы. *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колонпроктологии*. 2013;3(23):65–71.

2. Kit OI, Dzhenkova EA, Mirzoyan EA, et al. Molecular genetic classification of colorectal cancer subtypes: current state of the problem. *South Russian Journal of Cancer*. 2021;2(2):50–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-6>

Кит О.И., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А. и др. Молекулярно-генетическая классификация подтипов колоректального рака: современное состояние проблемы. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2021;2(2):50–56. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-6>

3. Maratkyzy M, Kabildina NA, Beisenayeva AR, et al. Epidemiological aspects of colorectal cancer. *Medicine and ecology*. 2020;2(95):15–20. (In Russ.).

Мараткызы М., Кабилдина Н.А., Бейсенаева А.Р. и др. Эпидемиологические аспекты колоректального рака. *Медицина и экология*. 2020;2(95):15–20.

4. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. *Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*. Moscow: National Medical Research Center of Radiology of the Russian Ministry of Health; 2021:252. (In Russ.).

Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021:252.

5. Kit OI, Dzhenkova EA, Mirzoyan EA, et al. Characteristics of local cellular immunity in colon cancer depending on tumor location. *Modern Problems of Science and Education*. 2022;3. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.31695>

Кит О.И., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А. и др. Особенности локального клеточного иммунитета при раке ободочной кишки в зависимости от локализации опухолевого процесса. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;3. <https://doi.org/10.17513/spno.31695>

6. Fedyanin MYu, Tryakin AA, Tjulandin SA. Localization of the primary tumor of the colon: are there essential differences? *Pelvic Surgery and Oncology*. 2017;7(3):35–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2017-7-3-35-48>

Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Локализация первичной опухоли толстой кишки: есть ли принципиальные отличия? *Тазовая хирургия и онкология*. 2017;7(3):35–48. <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2017-7-3-35-48>

7. Benedix F, Schmidt U, Mroczkowski P, et al. Colon carcinoma – classification into right and left sided cancer or according to colonic subsite? Analysis of 29,568 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(2):134–139. PMID: 21193285. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2010.12.004>

8. Davydov MI, Gantsev ShKh. *Oncology: textbook*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020:920. (In Russ.).

Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. *Онкология: учебник*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020:920.

9. Sears CL, Geis AL, Housseau F. Bacteroides fragilis subverts mucosal biology: from symbiont to colon carcinogenesis. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4166–4172. PMID: 25105360. PMID: PMC4191034. <https://doi.org/10.1172/JCI72334>

10. LaPointe LC, Dunne R, Brown GS, et al. Map of differential transcript expression in the normal human large intestine. *Physiol Genomics*. 2008;33(1):50–64. PMID: 18056783. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00185.2006>

11. Sagakyants AB. United immunological forum: current trends in the development of fundamental and applied oncoimmunology (Novosibirsk, 2019). *South Russian Journal of Cancer*. 2020;1(2):36–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-5>

Сагакянц А.Б. Объединенный иммунологический форум: современные направления развития фундаментальной и прикладной онкоиммунологии (Новосибирск, 2019). *Южно-российский онкологический журнал*. 2020;1(2):36–45. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-5>

12. Schreiber RD. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331:1565–1570. PMID: 21436444. <https://doi.org/10.1126/science.1203486>

13. Väyrynen JP, Tuomisto A, Klintrup K, et al. Detailed analysis of inflammatory cell infiltration in colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2013;109:1839–1847. PMID: 24008661. PMID: PMC3790164. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.508>

14. Kit OI, Frantsiyants EM, Nikipelova EA, et al. Changes in markers of proliferation, neoangiogenesis and plasminogen activation system in rectal cancer tissue. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;114(2):40–45. (In Russ.).

Кит О.И., Франциянц Е.М., Никпелова Е.А. и др. Изменения маркеров пролиферации, неоангиогенеза и системы активации плазминогена в ткани рака прямой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015; 114(2):40–45.

15. Tabiasco J, Devèvre E, Rufer N, et al. Human effector CD8+T lymphocytes express TLR3 as a functional coreceptor. *Journal of immunology*. 2006;177(12):8708–8713. PMID: 17142772. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.12.8708>

16. Li TT, Ogino S, Qian ZR. Toll-like receptor signaling in colorectal cancer: carcinogenesis to cancer therapy. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(47):17699–17708. PMID: 25548469. PMID: PMC4273121. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i47.17699>

17. Svitich OA, Filina AB, Davydova NV, et al. The role of innate immunity factors in tumorigenesis process. *Medical*

Immunology (Russia). 2018;20(2):151–162. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-2-151-162>

Свитич О.А., Филина А.Б., Давыдова Н.В. и др. Роль факторов врожденного иммунитета в процессе опухолеобразования. *Медицинская иммунология*. 2018;20(2):151–162. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-2-151-162>

18. Pages F, Galon J, Fridman WH. The essential role of the in situ immune reaction in human colorectal cancer. *Journal of Leukocyte Biology*. 2008;84(4):981–987. PMID: 18559950. <https://doi.org/10.1189/jlb.1107773>

19. Grizzi F, Bianchi P, Malesci A, et al. Prognostic value of innate and adaptive immunity in colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(2):174–184. PMID: 23345940. PMID: PMC3547568. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i2.174>

20. Mei Z, Liu Y, Liu C, et al. Tumor-infiltrating inflammation and prognosis in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Cancer*. 2014;110(6):1595–1605. PMID: 24504370. PMID: PMC3960618. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.46>

21. Chiba T, Ohtani H, Mizoi T, et al. Intraepithelial CD8+ T-cell-count becomes a prognostic factor after a longer follow-up period in human colorectal carcinoma: possible association with suppression of micrometastasis. *British Journal of Cancer*. 2004;91(9):1711–1717. PMID: 15494715. PMID: PMC2410024. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602201>

22. Noshio K, Baba Y, Tanaka N, et al. Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: cohort study and literature review. *Journal of Pathology*. 2010;222(4):350–366. PMID: 20927778. PMID: PMC3033700. <https://doi.org/10.1002/path.2774>

23. Masayuki F, Yasmin H, Daisy C, et al. Innate immune signaling by Toll-like receptor-4 (TLR4) shapes the inflammatory microenvironment in colitis-associated tumors. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2009;15(7):997–1006. PMID: 19229991. PMID: PMC2712657. <https://doi.org/10.1002/ibd.20880>

24. Garaude J, Kent A, van Rooijen N, et al. Simultaneous targeting of toll- and nod-like receptors induces effective tumor-specific immune responses. *Science Translational Medicine*. 2012;4(120):120ra16. PMID: 22323829. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002868>

25. Wang EL, Qian ZR, Nakasono M, et al. High expression of Toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor 88 signals correlates with poor prognosis in colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2010;102(5):908–915. PMID: 20145615. PMID: PMC2833250. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605558>

26. Kantola T, Klintrup K, Väyrynen JP, et al. Stage-dependent alterations of the serum cytokine pattern in colorectal carcinoma. *British journal of cancer*. 2012;107(10):1729–1736. PMID: 23059742. PMID: PMC3493870. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.456>

27. Tye H, Jenkins BJ. Tying the knot between cytokine and toll-like receptor signaling in gastrointestinal tract cancers. *Cancer science*. 2013;104(9):1139–1145. PMID: 23710764. PMID: PMC7656558. <https://doi.org/10.1111/cas.12205>

28. O'Leary DP, Bhatt L, Woolley JF, et al. TLR-4 signalling accelerates colon cancer cell adhesion via NF- κ B mediated transcriptional up-regulation of Nox-1. *PLoS One*. 2012;7(10):e44176. PMID: 23071493. PMID: PMC3469572. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044176>

29. Rahman AH, Taylor DK, Turka LA. The contribution of direct TLR signaling to T cell responses. *Immunologic research*. 2009;45(1):25–36. PMID: 19597998. PMID: PMC4486050. <https://doi.org/10.1007/s12026-009-8113-x>

Author credentials

Oleg I. Kit, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

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

Ellada A. Mirzoyan, Postgraduate Student, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

Alexander B. Sagakyants, Cand. Sci. (Bio.), Associate Professor, Head of Laboratory of Immunophenotyping of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>

Elena Yu. Zlatnik, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief researcher, Laboratory of Immunophenotyping of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>

Elena S. Bondarenko, Junior researcher, Laboratory of Immunophenotyping of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-8522-1026>

Inna A. Novikova, Cand. Sci. (Med.), Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-6496-9641>

Andrey A. Maslov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7328-8074>

Funding:

The work was performed as part of the state assignment on the topic «Development of prognostic and predictive algorithms based on the identification of new immunological and molecular genetic characteristics of malignant tumors and their microenvironment», reg. No. 121031100251-9.

Conflict of interest: none declared.

Сведения об авторах

Кит Олег Иванович, д. м. н., профессор, академик РАН, генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Дзhenkova Елена Алексеевна, д. б. н., доцент, ученый секретарь ученого совета, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>

Мирзоян Эллада Арменовна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

Сагакянц Александр Борисович, к. б. н., доцент, заведующий лабораторией иммунофенотипирования опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>

Златник Елена Юрьевна, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>

Бондаренко Елена Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-8522-1026>

Новикова Инна Арнольдовна, к. м. н., заместитель генерального директора по науке, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-6496-9641>

Маслов Андрей Александрович, д. м. н., профессор, главный врач, Национальный медицинский исследовательский

центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7328-8074>

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания по теме «Разработка прогностических и предиктивных алгоритмов на основе выявления новых иммунологических и молекулярно-генетических характеристик злокачественных опухолей и их микроокружения», рег. №121031100251-9.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



ТЭС-терапия как метод коррекции нарушений ритма сердца после проведения чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики со стентированием у пациентов с инфарктом миокарда

А.Х. Каде^{1,2}, Е.А. Сорокина¹, С.А. Рафф^{1,2}, А.И. Трофименко^{1,2,3*}, Е.С. Занина¹, А.Ю. Муратова⁴

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

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

³ Кубанский государственный технологический университет, Краснодар, Россия

⁴ Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия

*А.И. Трофименко, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, artemtrofimenko@mail.com

Поступила в редакцию 17 марта 2022 г. Исправлена 20 июля 2022 г. Принята к печати 19 августа 2022 г.

Резюме

Цель: Изучить влияние ТЭС-терапии на течение нарушений ритма сердца, развившихся после проведения чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) со стентированием у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ).

Материал и методы: Характеристика групп пациентов: группа сравнения ($n = 17$) – с ИМ после ЧТКА со стентированием, стандартное лечение; основная группа ($n = 21$) – то же и ТЭС-терапия. Контрольные точки исследования: 1-е сутки – ЭКГ, ЭхоКГ, КФК, КФК-МВ, Тропонин-I, калий, β -эндорфин; 5-е сутки – то же, но без ЭхоКГ; 10-е сутки – то же и ЭКГ с определением гармоничности и кванта электромагнитного потока кардиоцикла. ЧТКА выполняли с использованием стентов с лекарственным покрытием. ТЭС-терапия проводилась в импульсном биполярном режиме, сила тока 2 мА, частота тока 77,5 Гц, продолжительность сеанса 45 мин.

Результаты: У пациентов основной группы (на фоне ТЭС-терапии) отмечено приближение исследуемых параметров кардиоцикла к оптимальным значениям. Показано, что межгрупповые различия гармоничности ($p = 0,002$) и величины кванта электромагнитного потока кардиоцикла ($p = 0,001$) являются статистически значимыми. Также на фоне применения ТЭС-терапии концентрация высокочувствительного тропонина-I статистически значимо меньше на 109% ($p = 0,0042$). На 5-е и 10-е сутки исследования сывороточная концентрация β -эндорфина в основной группе была выше на 38,3 и 35,0%, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

Заключение: Результаты проведенного исследования наглядно свидетельствуют об кардиопротективном и антиаритмическом потенциале применения ТЭС-терапии у пациентов с ИМ и нарушениями ритма сердца после проведения ЧТКА со стентированием.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, ТЭС-терапия

Цитировать: Каде А.Х., Сорокина Е.А., Рафф С.А., Трофименко А.И., Занина Е.С., Муратова А.Ю. ТЭС-терапия как метод коррекции нарушений ритма сердца после проведения чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики со стентированием у пациентов с инфарктом миокарда. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(3):29–36. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-29-36>



tPCS as a method for correcting cardiac arrhythmias after percutaneous transluminal coronary angioplasty with stenting in patients with myocardial infarction

Azamat Kh. Kade^{1,2}, Ekaterina A. Sorokina¹, Stanislav A. Raff^{1,2}, Artem I. Trofimenko^{1,2,3*}, Ekaterina S. Zanina¹, Anna Yu. Muratova⁴

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

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

³Kuban State Technological University, Krasnodar, Russian Federation

⁴North Caucasus Federal University, Stavropol, Russian Federation

*Artem I. Trofimenko, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1, 167, 1 Maya str., Krasnodar, 350086, artemtrofimenko@mail.ru

Received: March 17, 2022. Received in revised form: July 20, 2022. Accepted: August 19, 2022.

Abstract

Objective: To study the effect of transcranial pulsed current stimulation (tPCS) therapy on cardiac arrhythmias developed after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) with stenting in patients with myocardial infarction (MI).

Material and methods: Characteristics of patient groups: the comparison group ($n = 17$) – with myocardial infarction, after PTCA with stenting, standard treatment; the main group ($n = 21$) – the same and tPCS therapy. Control points of the study: 1st day – Electrocardiography (ECG), Echocardiography (ECHO), Creatine phosphokinase (CPK), Creatine phosphokinase-MB (CPK-MB), Troponin-I, potassium, β -endorphin; 5th day – the same without ECHO; 10th day – the same and ECG with the determination of harmony and quantum of the electromagnetic flux of the cardiac cycle. PTCA was performed using drug-eluting stents. tPCS therapy was performed in pulsed bipolar mode, current strength 2 mA, current frequency 77.5 Hz, session duration 45 min.

Results: In patients of the main group (against the background of tPCS therapy), the studied parameters of the cardiac cycle approached the optimal values. It was shown that intergroup differences in harmony ($p = 0.002$) and the size of the electromagnetic flux quantum of the cardiac cycle ($p = 0.001$) are statistically significant. Also, against the background of the tPCS therapy, the concentration of highly sensitive troponin-I is statistically significantly ($p = 0.0042$) lower by 109%. On the 5th and 10th days of the study, the serum concentration of β -endorphin in the main group was higher by 38.3 and 35.0% than in the comparison group ($p < 0.05$).

Conclusion: The results of the study clearly demonstrate the cardioprotective and antiarrhythmic potential of tPCS therapy in patients with myocardial infarction and cardiac arrhythmias after PTCA with stenting.

Keywords: myocardial infarction, percutaneous transluminal coronary angioplasty, tPCS therapy

Cite this article as: Kade A.Kh., Sorokina E.A., Raff S.A., Trofimenko A.I., Zanina E.S., Muratova A.Yu. tPCS therapy as a method for correcting cardiac arrhythmias after percutaneous transluminal coronary angioplasty with stenting in patients with myocardial infarction. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(3):29–36. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-29-36>

Введение

Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) со стентированием является одним из наиболее перспективных высокотехнологичных методов малоинвазивного хирургического лечения инфаркта миокарда (ИМ) [1]. Наряду с очевидной пользой ЧТКА при лечении ИМ, существуют также определенные риски, к их числу относят нарушения ритма сердца (НРС) [2, 3]. Известно, что НРС развиваются в $\approx 5\%$ случаев после проведения ЧТКА при лечении ИМ и оказывают негативное влияние на исход заболевания [1].

Разработка новых, безопасных и патогенетически обоснованных, немедикаментозных методов профилактики и лечения НРС после ЧТКА у пациентов с ИМ является актуальной задачей современной кардиологии. Одним из перспективных способов решения вышеуказанной проблемы может стать ТЭС-терапия (транскраниальная электростимуляция).

ТЭС-терапия – метод неинвазивной электростимуляции биполярным импульсным током с частотой 77,5 Гц и плотностью протекания тока через структуры антиноцицептивной и стресс-лимитирующей системы ствола головного мозга 0,01–0,05 мА/см²,

приводящий к повышению продукции β -эндорфина и опосредованному им стресс-протективному гомеостатическому влиянию на единую нейроиммуноэндокринную реакцию организма, развивающуюся в ответ на повреждение [4, 5].

Цель исследования

Изучить влияние ТЭС-терапии на течение НРС, развившихся после проведения ЧТКА со стентированием у пациентов с ИМ.

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Токио, Япония, 1975; ред. Форталеа, Бразилия, 2013). Протокол исследования одобрен на заседании независимого этического комитета на базе ФГБУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (протокол № 82 от 18.10.2019 г.).

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 35 до 75 лет с Q-позитивным и Q-негативным ИМ; проведение ЧТКА со стентированием; развитие НРС после ЧТКА со стентированием; подписание

добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: дебют острого инфекционного заболевания в период госпитализации; фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 28\%$; кома; проведение системной тромболитической терапии; отказ от участия в исследовании на любом этапе.

Характеристика групп пациентов: группа 1 ($n = 17$, сравнения) – пациенты с ИМ после ЧТКА со стентированием, стандартное лечение [1]; группа 2 ($n = 21$, основная) – пациенты с ИМ после ЧТКА со стентированием, стандартное лечение [1] и применение ТЭС-терапии.

Контрольные точки исследования: 1-е сутки – ЭКГ, ЭхоКГ, КФК, КФК-МВ, Тропонин I, калий, β -эндорфин; 5-е сутки – то же, но без ЭхоКГ; 10-е сутки – то же и ЭКГ с определением гармоничности и кванта электромагнитного потока кардиоцикла.

ЧТКА выполняли с использованием стентов Promus Premier (Boston Scientific, Ирландия) разных длин и диаметров с лекарственным покрытием (рапамицин).

ТЭС-терапия проводилась с помощью двухпрограммного электростимулятора «ТРАНСАИР-03» (ООО «Центр транскраниальной электростимуляции», Санкт-Петербург). Использованы следующие параметры электростимуляции: импульсный биполярный режим, фронто-мастоидальное наложение электродов, сила тока 2 мА, частота тока 77,5 Гц, продолжительность сеанса 45 мин [6]. С первого дня госпитализации пациентам основной группы всего проведено 10 процедур с частотой 1 сеанс в сут.

Определение показателей КФК и КФК-МВ проводили на аппарате Advia 2400 (Siemens Healthineers, Германия) реагентами Advia Chemistry Creatine Kinase Reagents (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Тропонин I высокочувствительный выполнялся на аппарате Advia Centaur (Siemens Healthineers, Германия) реагентами ADVIA Centaur cTnI-Ultra (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Концентрацию калия определяли на аппарате RAPIDLab® 1265 (Siemens Healthineers, Германия). Концентрацию β -эндорфина измеряли в сыворотке крови с использованием тест-системы для иммуноферментного анализа (CEA806Hu, ELISA Kit for Beta-Endorphin, Cloud-Clone, Китай) на микропланшетном фотометре Multiskan FC (Thermo Scientific, Финляндия).

ЭКГ в 12-ти отведениях проведена с помощью электрокардиографа Schiller Cardiovit AT-1 (Schiller AG, Швейцария), а ЭхоКГ – на аппарате Philips IE33 (Philips, Нидерланды). При системном анализе ЭКГ в качестве интегральных параметров оценки кардиоцикла использовали гармоничность и величину кванта электромагнитного потока [7, 8].

Статистическую обработку проводили с помощью программы GraphPad Prism 7 (GraphPad Company,

США). Проверка нормальности распределения осуществлялась с помощью критериев Шапиро-Уилка и Д'Агостино-Пирсона. Для описания данных с распределением отличным от Гауссова использовали медиану (Me) и интерквартильный интервал (Q1–Q3), а при соответствии – среднее арифметическое и стандартное отклонение. Для описания результатов обработки ЭКГ применяли среднее геометрическое, доверительные интервалы и стандартное отклонение для среднего геометрического. Порядковые и бинарные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Динамику изучаемых показателей выражали в виде процентного изменения, различия между группами – в виде процентной разницы. Для анализа таблиц сопряженности использовали критерий согласия Пирсона, при необходимости вводили поправку на правдоподобие, а в случае малого размера выборки использовали двусторонний точный критерий Фишера. При парных сравнениях независимых групп в случае соответствия распределения данных нормальному закону использовали двусторонний тест Стьюдента (T-test), в иных – двусторонний критерий Манна-Уитни. Анализ зависимых групп по контрольным точкам исследования проводили с помощью критерия Фридмана, а парные межгрупповые сравнения с использованием post-hoc теста Данна. Критический уровень значимости – $p < 0,05$.

Результаты

В исследовании исходно задействовано 44 пациента, исключены из анализа 6 участников: из основной – 1 и группы сравнения – 5.

Средний возраст пациентов – $62,24 \pm 10,01$ года, доля мужчин – более 80% (31 пациент). Преобладали пациенты с Q-позитивным ИМ – более 76% (29 пациентов). При этом у 34 из 38 включенных в исследование пациентов выполнено ЧТКА со стентированием в бассейне правой коронарной артерии (ПКА). Средняя ФВ ЛЖ на начало исследования – $43,84 \pm 8,5\%$. Статистически значимых межгрупповых различий по представленным выше признакам не выявлено, что указывает на сопоставимость групп по перечисленным параметрам (табл. 1).

На начало исследования в группах было выявлено примерно равное количество пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и желудочковой экстрасистолией (ЖЭ) ($p = 0,7446$), на 5-е сутки в группе сравнения у 59% ($n = 10$) и основной группе у 5% ($n = 1$) наблюдались НРС с превалированием ФП.

Обращает также на себя внимание, что на 10-е сутки исследования в группе сравнения у 24% ($n = 4$) сохранялась ФП, при этом в основной группе у всех пациентов восстановился синусовый ритм (табл. 2).

В ходе системного анализа ЭКГ на 10-е сутки исследования у всех пациентов выявлены отклонения

от нормальных значений гармоничности – 1,309 у.е. и величины кванта электромагнитного потока кардиоцикла – 0,246 с*мВб (рис. 1).

Таблица 1
Характеристика пациентов с ИМ после проведения ЧТКА со стентированием
Table 1
Characteristics of patients with MI after PTCA with stenting

	Группа 1				Группа 2			
Возраст, лет	62,82 ± 12,86				61,76 ± 7,252			
T-test	t = 0,3096; p = 0,7640							
Пол	муж.		жен.		муж.		жен.	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
	14	82	3	18	17	81	4	19
χ²	χ² = 0,040, p = 0,8352							
ФВ ЛЖ, %	44,47 ± 9,193				43,33 ± 8,095			
T-test	t = 0,3998; p = 0,6920							
ИМ	Q+		Q-		Q+		Q-	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
	13	76	4	14	16	76	5	14
	χ² = 0,060, p = 0,8099							
ЧТКА								
ПНА	7				10			
ПКА	7				10			
Другие (ОА, ЛКА, ЛЖВ ПКА)	3				1			

Прим.: ПНА – передняя нисходящая артерия; ЛЖВ ПКА – левая желудочковая ветвь ПКА; ОА – огибающая артерия; ЛКА – левая коронарная артерия

Notes: ADA – anterior descending artery; RCA LVH – left ventricular branch of the RCA; CA – circumflex artery; LCA – left coronary artery

Таблица 2
Характеристика сердечного ритма у пациентов после проведения ЧТКА со стентированием
Table 2
Characteristics of the heart rate in patients after PTCA with stenting

Показатель	СР		НРС		ФП		ЖЭ	
	Группа	1	2	1	2	1	2	1
1-е сутки	0	0	17	21	9	8	9	12
Fisher's exact p, two-tailed	abs.				0,7446			
5-е сутки	7	20	10	1	6	1	3	0
10-е сутки	13	21	4	0	4	0	0	0

Прим.: СР – синусовый ритм; НРС – нарушения ритма сердца; ФП – фибрилляция предсердий; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия

Notes: SR – sinus rhythm; CA – cardiac arrhythmias; AF – atrial fibrillation; VE – ventricular extrasystoles

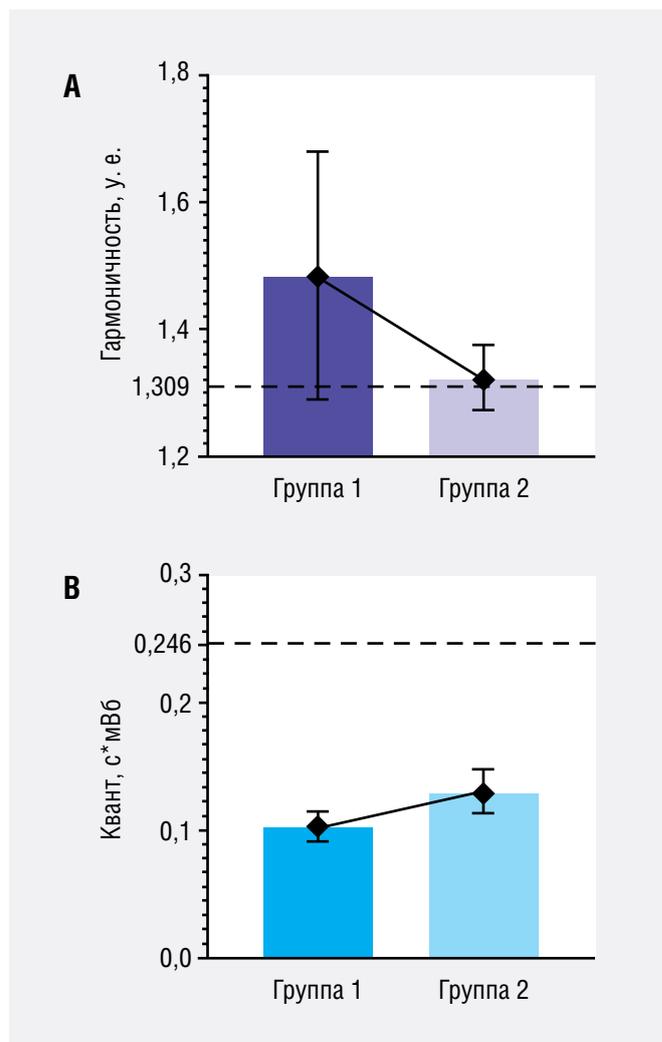


Рисунок 1. Характеристика межгрупповых различий в значении гармоничности (А) и кванта электромагнитного потока (В) кардиоцикла пациентов группы сравнения и основной на 10-е сутки от начала госпитализации
 Figure 1. Characteristics of intergroup differences in the value of harmony (A) and quantum of electromagnetic flux (B) of the cardiac cycle of patients in the comparison and main groups on the 10th day of hospitalization

При этом у пациентов основной группы (на фоне ТЭС-терапии) отмечено приближение исследуемых параметров кардиоцикла к оптимальным значениям (рис. 1). Показано, что межгрупповые различия по гармоничности (p = 0,002) и величине кванта электромагнитного потока кардиоцикла (p = 0,001) являются статистически значимыми (табл. 3).

На начало анализа между исследуемыми группами по показателям КФК, КФК-МВ и ТР-I статистически значимых различий не выявлено (p > 0,05) (табл. 4).

В ходе анализа концентрации калия при проведении как парных межгрупповых сравнений по контрольным точкам исследования, так и в динамике внутри исследуемых групп статистически значимых различий не выявлено (p > 0,05) (табл. 4, рис. 2).

Таблица 3
Сравнительная характеристика интегральных параметров кардицикла после проведения ЧТКА со стентированием у пациентов с ИМ на 10-е сутки от начала госпитализации

Table 3
Comparative characteristics of the integral parameters of the cardiac cycle after PTCA with stenting in patients with MI on the 10th day of hospitalization

Показатель	Гармоничность, у.е.		Квант, с×мВб	
	1	2	1	2
Группа	1	2	1	2
Geo Mean	1,469	1,322	0,102	0,130
Geo SD	1,153	1,087	1,283	1,328
Geo Confidence ± 95%	1,378–1,568	1,273–1,373	0,091–0,115	0,114–0,148
MW-test	0,002		0,001	

Таблица 4
КФК, КФК-МВ, ТР-I и калий в динамике по контрольным точкам исследования

Table 4
СРК, СРК-МВ, ТР-I and potassium in dynamics by control points of the study

Показатель	КФК, Ед/л		КФК-МВ, Ед/л		ТР-I, нг/мл		Калий, ммоль/л	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Группа	1	2	1	2	1	2	1	2
1-е сутки	2039 (854–4224)	2555 (701,5–3952)	307,9 (112,2–464,3)	271,8 (93,5–315,2)	50 (45–72,8)	50 (42,3–180)	4 (3,7–4,6)	4,4 (3,95–4,5)
MW-test	$p = 0,8847$		$p = 0,3517$		$p = 0,8794$		$p = 0,3234$	
Dunn's test, $p_{1,2}$	0,0107	0,0036	0,0303	0,0036	0,1777	0,0061	0,1457	0,9999
5-е сутки	849 (374,5–1729)	224 (131–791,5)	86 (48,8–182,5)	30 (20,3–63,35)	45,3 (20,35–50)	15,3 (10,65–23,55)	4,4 (4,15–4,7)	4,5 (3,95–4,8)
MW-test	$p = 0,0071$		$p = 0,0043$		$p = 0,0007$		$p = 0,9478$	
Dunn's test, $p_{2,3}$	0,0107	0,0036	0,0061	0,0036	0,0018	0,0027	0,9999	0,9999
10-е сутки	180 (113,9–242,2)	77 (59,5–166)	21,5 (12,65–55,45)	11,8 (6,15–19,95)	6,1 (3,7–23,95)	1,8 (0,85–5,05)	4,2 (4–4,65)	4,6 (4,2–5)
MW-test	$p = 0,0018$		$p = 0,0088$		$p = 0,0042$		$p = 0,1012$	
Friedman's test, p	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0945	0,5523
ПИ ₁₋₃₂ , %	-91,2	-96,7	-93,0	-95,7	-87,8	-96,4	+5,0	+4,5
Dunn's test, $p_{1,3}$	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,3098	0,9999

При этом при проведении по показателям КФК, КФК-МВ и ТР-I как парных межгрупповых сравнений на 5-е и 10-е сутки исследования, так и сравнений в динамике внутри исследуемых групп выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$), свидетельствующие о более низком уровне маркеров альтерации миокарда на фоне применения ТЭС-терапии. Следует отметить, что на 10-е сутки исследования у всех пациентов активность КФК, КФК-МВ практически возвращается в диапазон нормальных значений. При этом концентрация высокочувствительного тропонина-I в обеих группах остается выше нормы. Однако на фоне применения ТЭС-терапии содержание высокочувствительного тропонина-I статистически значимо ($p = 0,0042$) меньше на 109%, чем в группе сравнения (табл. 4, рис. 2).

На начало исследования между исследуемыми группами по сывороточной концентрации β-эндорфина статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

В группе 2 на 5-е сутки на фоне применения ТЭС-терапии концентрация β-эндорфина была выше на 38,3%, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). На 10-е сутки в основной группе сывороточная концентрация β-эндорфина была выше на 35,0%, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

В ходе внутригруппового анализа в группе сравнения выявлено статистически значимое падение концентрации β-эндорфина на 42,4% ($p < 0,05$). При этом в основной группе статистически значимых изменений по данному показателю не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 5, рис. 3).

Обсуждение

Полученные на начало исследования результаты показали равную частоту ФП и ЖЭ, что является характерным для НРС после проведения ЧТКА со стентированием в бассейне ПКА [9, 10].

Одним из факторов риска развития НРС является изменение концентрации калия, однако в ходе

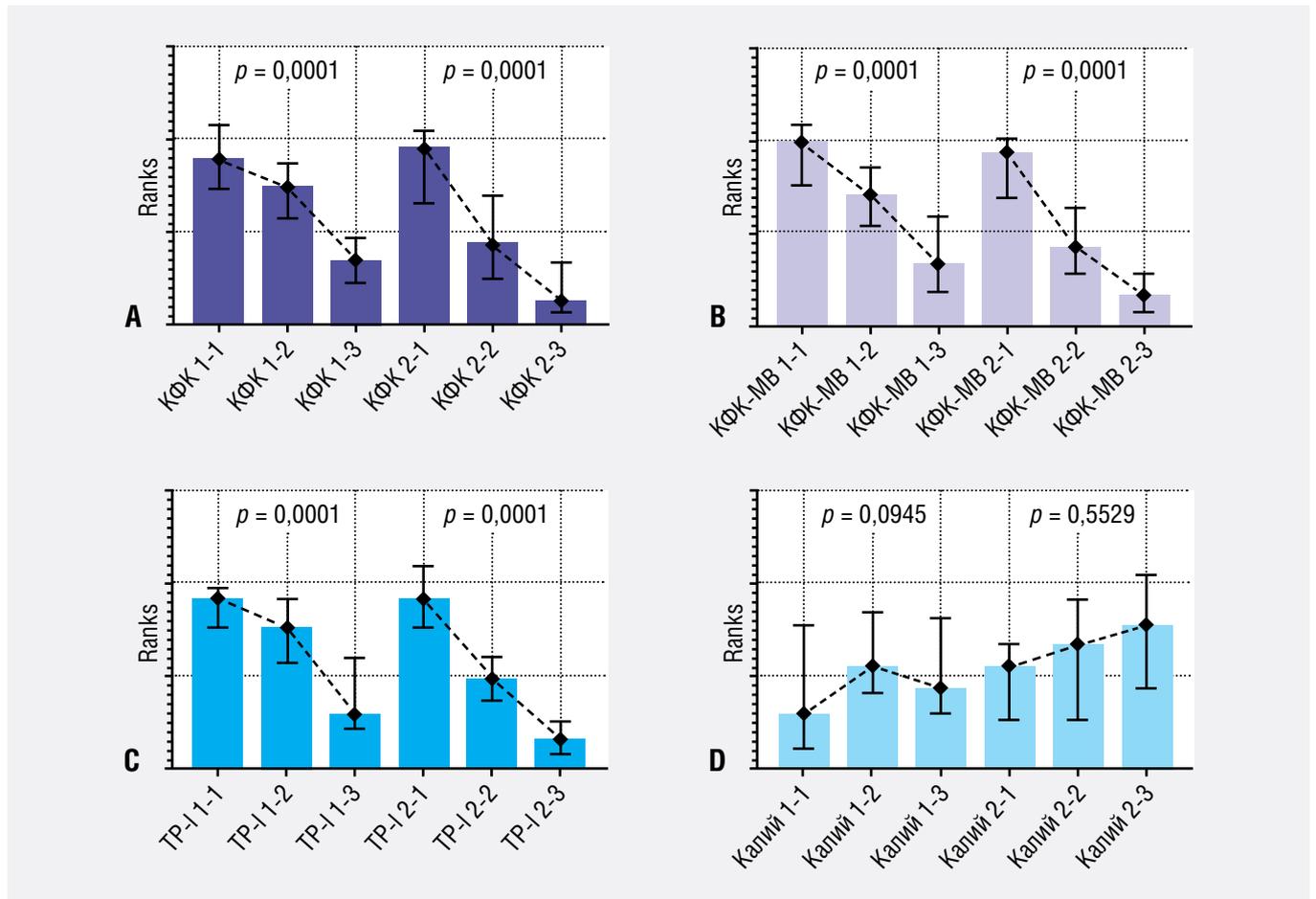


Рисунок 2. Характеристика внутригрупповой динамики КФК, КФК-МВ, ТР-1 и калия у пациентов группы сравнения и основной, по контрольным точкам исследования, Me (Q1–Q3), критерий Фридмана
 Figure 2. Characteristics of the intragroup dynamics of CPK, CPK-MB, TR-I and potassium in patients of the comparison and main groups according to the control points of the study, Me (Q1–Q3), Friedman’s criterion

Таблица 5
 β-эндорфин в динамике по контрольным точкам исследования, пг/мл
 Table 5
 β-endorphin in dynamics by control points of the study, pg/ml

Группа	1	2
1-е сутки	118,8 (75,9–164,1)	153,5 (77,6–169,0)
MW-test	$p = 0,5368$	
5-е сутки	70,3 (50,2–89,2)	103,6 (82,9–168,2)
MW-test	$p = 0,0014$	
10-е сутки	68,4 (55,0–95,6)	97,4 (62,6–133,4)
MW-test	$p = 0,0379$	
Friedman’s test	$p = 0,0121$	$p = 0,4046$
Dunn’s test	$p_{1-2} = 0,0303$ $p_{1-3} = 0,0303$ $p_{2-3} = 0,9999$	$p_{1-2} = 0,9999$ $p_{1-3} = 0,9999$ $p_{2-3} = 0,9999$

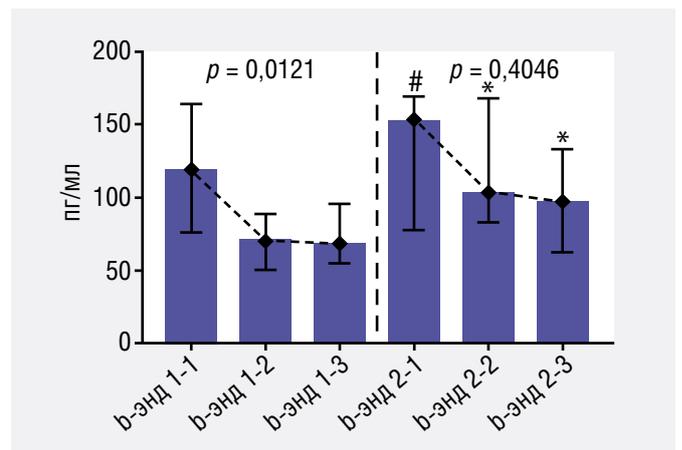


Рисунок 3. Характеристика внутригрупповой динамики β-эндорфина у пациентов группы сравнения и основной, по контрольным точкам исследования, Me (Q1–Q3), внутригрупповой анализ – критерий Фридмана, парные межгрупповые сравнения – критерий Манна-Уитни
 Figure 3. Characteristics of the intragroup dynamics of β-endorphin in patients of the comparison and main groups according to the control points of the study, Me (Q1–Q3), intragroup analysis was performed using the Friedman criterion, paired intergroup comparisons using the Mann-Whitney U test

исследования не выявлено внутри- и межгрупповых различий по данному показателю, что позволяет исключить его влияние [9].

В ходе системного геометрического анализа ЭКГ на 10-е сутки исследования у всех больных выявлены отклонения от нормальных значений гармоничности – 1,309 у.е. [7] и величины кванта электромагнитного потока кардиоцикла – 0,246 с×мВб, что свидетельствует о выраженной дисрегуляции сердечной деятельности [8].

Ключевую роль в патогенезе НРС после ЧТКА играет реперфузионное повреждение миокарда [11], которое в комплексе с гиперкатехоламинемией и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов [12, 13] ассоциировано с активацией оксидативного стресса и неспецифического воспаления и приводит к электрической стабильности миокарда [10, 12]. При этом у пациентов основной группы (на фоне ТЭС-терапии) отмечено приближение исследуемых параметров кардиоцикла к оптимальным значениям, в отличие от группы сравнения.

Стоит отметить, в ряде экспериментальных исследований на моделях ишемии миокарда метод ТЭС-терапии корригировал неспецифическое воспаление [14] и оксидативный стресс [15], предупреждал негативное влияние катехоламинов на сердце [15, 16]. Полученные при интегральном анализе кардиоцикла данные подтверждаются более низкими значениями маркеров миокардиоальтерации у пациентов основной группы на 5-е и 10-е сут. исследования.

Обращает на себя внимание, что на фоне применения ТЭС-терапии концентрация β-эндорфина была выше на 5-е сутки на 38,3% и на 10-е сутки на 35,0%, чем в группе сравнения. В ходе внутрigrуппового анализа на фоне применения ТЭС-терапии, в отличие от группы сравнения, не выявлено снижения концентрации β-эндорфина к 10-м суткам наблюдения.

По данным литературы известно, что опиоидные пептиды, в частности, β-эндорфин обладают кардиопротективным эффектом, опосредованным активацией периферических δ2- и μ-опиоидных рецепторов [17].

Таким образом, применение ТЭС-терапии у пациентов с НРС после проведения ЧТКА со стентированием в связи с ИМ к 10-м суткам исследования сопровождается тенденцией к регрессу НРС, нормализации гармоничности и величины кванта электромагнитного потока кардиоцикла, падением уровня высокочувствительного тропонина-I, что свидетельствует в пользу кардиопротективного и антиаритмического потенциала ТЭС-терапии. Вышеназванные позитивные изменения наблюдаются на фоне стабилизации сывороточной концентрации β-эндорфина, что свидетельствует об участии опиоидергической системы в механизме терапевтического эффекта ТЭС-терапии

и косвенно подтверждается данными экспериментальных исследований на моделях ишемии миокарда.

Выводы

1. Для пациентов с ИМ после проведения ЧТКА со стентированием в бассейне правой коронарной артерии характерно развитие ФП и ЖЭ.

2. У пациентов с ИМ после проведения ЧТКА со стентированием нарушения ритма сердца сопровождаются снижением сывороточной концентрации β-эндорфина к 5-м и 10-м суткам наблюдения.

3. Применение ТЭС-терапии предотвращает падение уровня β-эндорфина. При этом наблюдается лучшая динамика по НРС, интегральным параметрам кардиоцикла и маркерам альтерации миокарда.

Литература/References

1. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
2. Taha HSED, Shaker MM. Percutaneous management of reperfusion arrhythmias during primary percutaneous coronary intervention: a case report. *Egypt Heart J*. 2021;73(1):30. PMID: 33765245. PMCID: PMC7994471. <https://doi.org/10.1186/s43044-021-00158-5>
3. Arslan Ş, Batı S, Kılıçarslan O, et al. Incidence of atrial fibrillation and its effects on long-term follow-up outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Anatol J Cardiol*. 2021;25(9):609–616. PMID: 34498591. PMCID: PMC8443207. <https://doi.org/10.5152/AnatolJCardiol.2021.26020>
4. Липатова А.С., Поляков П.П., Каде А.Х. и др. Влияние транскраниальной электростимуляции на выносливость крыс с разной устойчивостью к стрессу. *Биомедицина*. 2018;1:84–91. Lipatova AS, Poljakov PP, Kade AKh, et al. The influence of transcranial direct current stimulation on the endurance of rats with different stress vulnerability. *Journal Biomed*. 2018;1:84–91. (In Russ.).
5. Токарев А.Р., Паньшина М.В., Хадарцева К.А. и др. Сочетанное применение транскраниальной электростимуляции в восстановительной и спортивной медицине. *Клиническая медицина и фармакология*. 2019;5(2):48–52. https://doi.org/10.12737/article_5d6620b28bd391.73091301 Tokarev AR, Panshina MV, Khadartseva KA, et al. The combined use of transcranial electro-stimulation in rehabilitation and sports medicine. *Clinical Medicine and Pharmacology*. 2019;5(2):48–52. (In Russ.). https://doi.org/10.12737/article_5d6620b28bd391.73091301
6. Вусик И.Ф., Каде А.Х., Куценко И.И. Влияние ТЭС-терапии на уровень адреналина в крови в патологическом предлиминарном периоде. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2012;132(3):38–41. Vusik IF, Kade AKh, Kutsenko II. CES-Therapy Influence on Blood Adrenaline Level in Case of Abnormal Preliminary Period. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2012;132(3):38–41. (In Russ.).
7. Макарычев В.А., Дмитриева Н.В., Бадиков В.И. Интегральная оценка сердечной деятельности на основе симметричного подхода к анализу ЭКГ. *Физиология человека*. 1992;18(1):136–140. PMID: 1612239. Makarychev VA, Dmitrieva NV, Badikov VI. Integral assessment of cardiac activity based on the symmetry approach to ECG analysis. *Hum Physiol*. 1992;18(1):136–140. (In Russ.). PMID: 1612239.

8. Дмитриева Н.В. *Системная электрофизиология. Системный анализ электрофизиологических процессов*. 2-е изд. М.: Либроком; 2020:252.

Dmitrieva NV. *System electrophysiology. System analysis of electrophysiological processes*. 2nd ed. Moscow: Librokom; 2020:252. (In Russ.).

9. Нейманн Ф.Дж., Соуса-Ува М., Ахлссон А. и др. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(8):151–226. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-151-226>

Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(8):151–226. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-151-226>

10. Shaik FA, Slotwiner DJ, Gustafson GM, et al. Intra-procedural arrhythmia during cardiac catheterization: A systematic review of literature. *World J Cardiol*. 2020;12(6):269–284. PMID: 32774779. PMCID: PMC7383354. <https://doi.org/10.4330/wjc.v12.i6.269>

11. Wehrens XH, Doevendans PA, Ophuis TJ, et al. A comparison of electrocardiographic changes during reperfusion of acute myocardial infarction by thrombolysis or percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J*. 2000;139(3):430–436. PMID: 10689257. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(00\)90086-3](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(00)90086-3)

12. Neri M, Fineschi V, Di Paolo M, et al. Cardiac oxidative stress and inflammatory cytokines response after myocardial infarction. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015;13(1):26–36. PMID: 23628007. <https://doi.org/10.2174/1570161113119990003>

13. Álvarez-García J, Vives-Borrás M, Gomis P, et al. Electrophysiological effects of selective atrial coronary artery occlusion in humans. *Circulation*. 2016;133(23):2235–2242. PMID: 27151531. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.021700>

14. Занин С.А., Каде А.Х., Трофименко А.И. и др. Коррекция цитокинового статуса при ишемическом поражении сердца и мозга при помощи ТЭС-терапии. *Цитокины и воспаление*. 2015;14(3):30–34.

Zanin SA, Kade AKh, Trofimenko AI, et al. Correction of cytokine status in ischemic lesions of the heart and brain using TES-therapy. *Cytokines & inflammation*. 2015;14(3):30–34. (In Russ.).

15. Каде А.Х., Сорокина Е.А. Стресс-индуцированное повреждение миокарда и антиаритмический эффект опиоидных пептидов. *Кардиология в Беларуси*. 2020;12(6):888–901. <https://doi.org/10.34883/pi.2020.12.6.010>

Kade AKh, Sorokina EA. Stress-Induced Myocardial Damage and Antiarrhythmic Effect of Opioid Peptides. *Cardiology in Belarus*. 2020;12(6):888–901. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/pi.2020.12.6.010>

16. Трофименко А.И., Каде А.Х., Лебедев В.П. и др. Влияние ТЭС-терапии на исходы острого адреналинового повреждения сердца у крыс. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013;140(5):174–180.

Trofimenko AI, Kade AKh, Lebedev VP, et al. Influence of TES-therapy on outcomes of sharp adrenergic damage of heart at rats. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2013;140(5):174–180. (In Russ.).

17. Maslov LN, Naryzhnaia NV, Tsibulnikov SY, et al. Role of endogenous opioid peptides in the infarct size-limiting effect of adaptation to chronic continuous hypoxia. *Life sciences*. 2013;93(9–11):373–379. PMID: 23891777. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.07.018>

Сведения об авторах

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>

Сорокина Екатерина Андреевна, аспирант кафедры общей и клинической патологической физиологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7010-4460>

Рафф Станислав Анатольевич, к. м. н., врач-кардиолог, заведующий кардиологическим отделением № 1, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; доцент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5791-4677>

Трофименко Артем Иванович, к. м. н., научный сотрудник научно-организационного отдела, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; доцент кафедры общей и клинической патологической физиологии, Кубанский государственный медицинский университет; научный сотрудник лаборатории психофизиологических исследований, Кубанский государственный технологический университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7140-0739>

Занина Екатерина Сергеевна, студентка 4-го курса лечебного факультета, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-8027-628X>

Муратова Анна Юрьевна, д. м. н., профессор кафедры биохимии, молекулярной биологии и медицины, Северо-Кавказский федеральный университет (Ставрополь, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7213-679X>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Azamat Kh. Kade, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General and Clinical Pathophysiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0694-9984>

Ekaterina A. Sorokina, Postgraduate Student, Department of General and Clinical Pathophysiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7010-4460>

Stanislav A. Raff, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Head of the Cardiology Department no. 1, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1; Associate Professor, Department of Therapy no. 1, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5791-4677>

Artem I. Trofimenko, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Scientific Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1; Associate Professor, Department of General and Clinical Pathophysiology, Kuban State Medical University; Researcher, Psychophysics Laboratory, Kuban State Technological University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7140-0739>

Ekaterina S. Zanina, 4th year Student, Faculty of Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-8027-628X>

Anna Yu. Muratova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Biochemistry, Molecular Biology and Medicine, North Caucasus Federal University (Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7213-679X>

Conflict of interest: none declared.



Хирургическое лечение осложнений портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени

В.М. Дурлештер^{1,2}, С.А. Габриэль^{1,2}, Н.В. Корочанская^{1,2*}, Д.С. Мурашко^{1,2}, С.Н. Серикова^{1,2}, В.Ю. Дынько^{1,2}, О.А. Усова², М.А. Басенко¹, А.Ю. Бухтояров²

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

² Краевая клиническая больница № 2, Краснодар, Россия

* Н.В. Корочанская, Краевая клиническая больница № 2, 350012, Краснодар, ул. Красных Партизан, 6\2, nvk-gastro@mail.ru

Поступила в редакцию 18 мая 2022 г. Исправлена 22 июня 2022 г. Принята к печати 10 июля 2022 г.

Резюме

Цель исследования: Улучшение результатов хирургического лечения осложнений портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени.

Материал и методы: Проанализированы результаты оказания медицинской помощи 328 пациентам с циррозом печени, проходившим лечение в хирургических отделениях центральных районных и городских больниц Краснодарского края. Также дана оценка эффективности миниинвазивного хирургического лечения осложнений портальной гипертензии у 832 больных с циррозом печени на базе в ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Результаты: Показатель летальности в учреждениях 1-го уровня оказания медицинской помощи у пациентов с циррозом печени, поступивших в связи с острым кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода, составил 26,3%. При хирургическом лечении осложнений портальной гипертензии в учреждении 3-го уровня оказания специализированной помощи не превышал 4,7%.

Заключение: Оптимальным подходом к хирургическому лечению пациентов с циррозом печени является остановка кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода на первом этапе оказания медицинской помощи и лечение осложнений портальной гипертензии с использованием миниинвазивных технологий в многопрофильной клинике с привлечением мультидисциплинарной команды врачей.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, хирургическое лечение

Цитировать: Дурлештер В.М., Габриэль С.А., Корочанская Н.В., Мурашко Д.С., Серикова С.Н., Дынько В.Ю., Усова О.А., Басенко М.А., Бухтояров А.Ю. Хирургическое лечение осложнений портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени. *Инновационная медицина Кубани.* 2022;(3):37–42. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-37-42>

Surgical treatment of portal hypertension complications in patients with liver cirrhosis

Vladimir M. Durlshter^{1,2}, Sergey A. Gabriel^{1,2}, Natalya V. Korochanskaya^{1,2*}, Dmitry S. Murashko^{1,2}, Svetlana N. Serikova^{1,2}, Viktor Yu. Dynko^{1,2}, Olga A. Usova², Mikhail A. Basenko¹, Artem Yu. Bukhtoyarov²

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Regional Clinical Hospital no. 2, Krasnodar, Russian Federation

* Natalya V. Korochanskaya, Regional Clinical Hospital no. 2, 6/2, Krasnykh partisan str., Krasnodar, 350012, nvk-gastro@mail.ru

Received: May 18, 2022. Received in revised form: June 22, 2022. Accepted: July 10, 2022.

Abstract

Objective: Improving the results of surgical treatment of portal hypertension complications in patients with liver cirrhosis.

Material and methods: The results of medical care for 328 patients with liver cirrhosis, who were treated in the surgical departments of the central district and city hospitals of the Krasnodar Region, were analyzed. The effectiveness of minimally invasive surgical treatment of portal hypertension complications in 832 patients with liver cirrhosis treated at the Regional Clinical Hospital no. 2 of the Ministry of Health of the Krasnodar Region were also evaluated.

Results: The mortality rate in patients with liver cirrhosis, admitted in first-level institutions of medical care due to acute bleeding from esophageal varices, reached 26.3%. In conditions of surgical treatment of complications of portal hypertension in a third-level institution of specialized care it did not exceed 4.7%.



Conclusion: The optimal approach to the surgical treatment of patients with liver cirrhosis is to stop the bleeding from esophageal varices at the first stage of medical care and to treat portal hypertension complications using minimally invasive technologies in a multidisciplinary clinic involving a multidisciplinary team of doctors.

Keywords: liver cirrhosis, portal hypertension, surgical treatment

Cite this article as: Durlshter V.M., Gabriel S.A., Korochanskaya N.V., Murashko D.S., Serikova S.N., Dynko V.Yu., Usova O.A., Basenko M.A., Bukhtoyarov A.Yu. Surgical treatment of portal hypertension complications in patients with liver cirrhosis. *Innovative Medicine of Kuban.* 2022;(3):37–42. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-37-42>

Введение

У пациентов с циррозом печени (ЦП), по сравнению с общей популяцией, существенно повышены риски хирургических вмешательств [1, 2]. Рост рисков ассоциирован с выраженностью портальной гипертензии (ПГ) [3], степенью компенсации ЦП [4], коморбидностью [5], а также видом и экстренностью [1, 2] оперативного лечения.

В настоящее время большое значение приобретает этапность оказания специализированной медицинской помощи больным с осложненной портальной гипертензией, которая включает устранение острых осложнений ПГ в учреждениях первого уровня оказания медицинской помощи (остановка кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП), лечебный лапароцентез у больных с резистентным асцитом). Маршрутизация таких пациентов после устранения острых осложнений ПГ включает поступление их в многопрофильные специализированные клиники, в которых усилия мультидисциплинарной команды врачей направлены на выявление специфических факторов риска [6], разработку и внедрение эффективных методов профилактики и лечения наиболее грозных осложнений ПГ (кровотечений из ВРВП, печеночной энцефалопатии (ПЭ), асцита, спонтанного бактериального перитонита (СБП)) и коморбидной патологии [7–9].

Цель исследования

Улучшение результатов хирургического лечения осложнений портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени.

Материал и методы исследования

Проанализированы результаты оказания медицинской помощи 118 пациентам с циррозом печени, пролеченным с 2009 по 2021 г. в хирургических отделениях центральных районных и городских больниц Краснодарского края, которые поступили с кровотечениями из ВРВП ($n = 118$).

Оценивали факторы риска летального исхода у больных с острыми кровотечениями из ВРВП. В основную группу вошли пациенты с ЦП, поступившие в хирургический стационар в связи с острыми кровотечениями из ВРВП и выжившие в течение 30 дней после поступления ($n = 87$), в условно-контрольную – лица, умершие в течение 30 дней после поступления ($n = 31$). Летальность в этой группе составила 26,3%. Также был проанализирован опыт оказания специализированной

медицинской помощи больным с ЦП в ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (ГБУЗ «ККБ № 2») Министерства здравоохранения Краснодарского края.

За период с 2009 по 2021 г. миниинвазивное хирургическое лечение осложнений ПГ выполнено у 832 пациентов с ЦП, однако у 30 человек (4,7%) был зафиксирован летальный исход. 35 (5,5%) пациентам за одну госпитализацию выполнялись 2 и более оперативных вмешательства. Патогенетически обоснованная по-синдромная терапия осложнений ЦП осуществлялась согласно Национальным клиническим рекомендациям [7, 8]. Для характеристики варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) применяли классификацию N. Soehendra и соавт. [10].

Статистическую обработку проводили с использованием программы MS Excel 10 и Wizarд–Statistics (США) с предварительной оценкой правильности математического распределения в соответствующих выборках (критерий Колмогорова). При нормальном распределении в сравниваемых группах использовали критерий Стьюдента (t-критерий) с представлением данных в виде среднего значения (\bar{x}) и стандартной ошибки среднего значения (m) и указаний статистически значимого уровня ($p < 0,05$). В выборках с неправильным распределением использовали критерии хи-квадрат (χ^2), Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ предикторов летального исхода у пациентов с ЦП, поступивших по экстренным показаниям в учреждения 1-го уровня оказания медицинской помощи с острыми кровотечениями из ВРВП продемонстрировал, что прогностически неблагоприятными факторами в этой группе выступали декомпенсация ЦП (класс С по Чайлд-Пью), рецидивирующие кровотечения из ВРВП в анамнезе, наличие двух и более коморбидных заболеваний, 2-я и 3-я стадии ПЭ, 2-я и 3-я стадии асцита, гепаторенальный синдром (табл.). Только у 20 (16,9%) пациентов на высоте кровотечения была предпринята попытка проведения лигирования ВРВП. В 4-х случаях это привело к остановке кровотечения. В остальных случаях устанавливался зонда Блэкмора. У всех пациентов применялись методы медикаментозного гемостаза согласно Национальными клиническими рекомендациям [7, 8]. После остановки кровотечения и стабилизации состояния больной направлялся в учреждения 3-го уровня оказания медицинской помощи для уточнения компенсации

Таблица

Факторы риска летальных исходов у пациентов с циррозом печени с острыми кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода, поступивших в хирургический стационар в учреждения 1-го уровня оказания медицинской помощи

Table

Risk factors for fatal outcomes in patients with liver cirrhosis with acute bleeding from esophageal varices admitted to a surgical hospital in the first-level medical care institutions

Показатели, чел. (%)	Пациенты с циррозом печени с кровотечением из ВРВП в данную госпитализацию (n = 118)	
	выжившие в течение 30 дней, n = 87	летальный исход в течение 30 дней после развившегося кровотечения, n = 31
Лигирование ВРВП на высоте кровотечения	16 (13,4)	4 (12,9)
Лигирование на высоте кровотечения эффективно	3 (3,4)	1 (3,2)
Кровотечение из ВРВП в анамнезе:		
– отсутствует	60 (68,9)	(51,6)
– однократно	19 (21,8)	7 (22,6)
– рецидивирующее	8 (9,2)	8 (25,8)*
Варикозное расширение вен пищевода:		
– стадия 2	48 (55,2)	22 (70,9)
– стадия 3	39 (44,8)	9 (29,1)
Класс по Чайлд-Пью:		
А	49 (56,3)	9 (29,0)*
В	36 (41,4)	12 (38,7)
С	2 (2,3)	10 (32,3)*
Этиология цирроза печени		
– вирусный	40 (46,0)	12 (38,7)
– алкогольный	22 (25,3)	12 (38,7)
– в исходе аутоиммунного гепатита, первичного билиарного холангита, болезни Коновалова Вильсона	6 (6,9)	1 (3,2)
– смешанный	19 (21,8)	6 (19,4)
Возраст:		
– до 44 лет	52 (59,8)	14 (45,2)
– 45 лет и старше	35 (40,2)	17 (54,8)
Коморбидная патология:		
– отсутствовала или одно заболевание	47 (54,0)	9 (29,0)*
– 2 и более коморбидных заболеваний	40 (46,0)	22 (71,0)*
Печеночная энцефалопатия:		
– отсутствовала	12 (13,8)	0 (0)*
– латентная	31 (35,6)	1 (3,2)*
– стадия 1 (легкая)	42 (48,3)	5 (16,1)*
– стадия 2 (средняя)	2 (2,3)	6 (19,4)*
– стадия 3 (тяжелая)	0 (0)	19 (61,3)*
Асцит:		
– отсутствует	52 (59,8)	10 (32,3)*
– стадия 1	18 (20,7)	4 (12,9)
– стадия 2	15 (17,2)	11 (35,5)*
– стадия 3	1 (1,1)	3 (9,7)*
– асцит, резистентный к медикаментозной терапии	1 (1,1)	3 (9,7)
Гепаторенальный синдром	0 (0)	3 (9,7)*

Прим.: * отмечены достоверные различия ($p < 0,05$) от показателей пациентов, выживших в течение 30 дней после оперативного вмешательства, с использованием критерия хи-квадрат (χ^2)

Note: * marks significant differences ($p < 0.05$) from those in patients who survived after 30 days after surgical intervention using Pearson's χ^2

функций печени и проведения хирургического лечения осложнений портальной гипертензии.

С 2009 по 2021 в ГБУЗ «ККБ № 2» комплексное хирургическое лечение осложнений ПГ проведено 832 пациентам с ЦП, у 30 из них (4,7%) был зафиксирован летальный исход. Эндоскопическое лигирование ВРВП выполнено 832 больным, из них 308 человек (37,0%) поступали из районов Краснодарского края по экстренным показаниям после остановки кровотечения в учреждениях 1-го уровня оказания медицинской помощи, 524 (62,9%) – для проведения первого и последующих этапов лигирования в плановом порядке. Всего выполнено 1149 лигирований. Средний возраст пациентов составил $51,7 \pm 12,8$ лет ($x \pm m$). За один сеанс выполняли лигирование от 1 до 14 узлов. У 665 (79,7%) человек за один этап выполнялось лигирование от 6 до 10 узлов. В 4-х случаях было проведено лигирование 11, 12 и 14 узлов, т. е. использовали 2 набора лигаторов. У 806 пациентов (96,9%) лигирование выполнялось в один, два и три этапа. Лигирование, предусматривающее 4, 5, 6 и 8 этапов, было применено у 26 (3,1%) больных ЦП.

Пациенты находились в стационаре от 3-х до 9 сут. Контрольную ЭГДС проводили через 1 мес. В случае необходимости 2-й этап лигирования выполняли через 1–1,5 мес. после первого. Лигирование ВРВП было эффективным в 1134 случаях (98,7%). У 15 человек (1,3%) эндоскопическое лигирование оказалось не эффективным и закончилось установкой зонда Блэкмора. Основной причиной стало активное кровотечение, развившееся до или в момент процедуры. В исследуемой группе у 356 (42,8%) больных в анамнезе были эпизоды кровотечения из ВРВП. С признаками состоявшегося кровотечения из ВРВП лигирование выполнено в 182-х случаях (15,8%). Лигирование на высоте кровотечения проведено у 18 пациентов (1,6%). Эффективным оно оказалось у 7 больных, нерезультативным – у 11.

Основными причинами незначительной эффективности применения эндоскопического лигирования на высоте кровотечения являются сложность аспирации в колпачок спавшейся кровоточащей вены и нарушенная визуализация. В этом случае больным была проведена установка зонда Блэкмора. На 2-е сутки после достижения гемостаза и стабилизации состояния пациента выполняли повторную попытку эндоскопического лигирования. Осложненными можно считать 4 случая попытки лигирования ВРВП, сопровождавшиеся развитием кровотечения из ВРВП, и один случай формирования рубцовой стриктуры пищевода после применения 2-х этапов лигирования.

В алгоритм лечения осложненной ПГ у больных с ЦП входит также операция – трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (ТВПШ). Показаниями для ТВПШ в нашей клинике являются

рецидивы варикозных пищеводно-желудочных кровотечений (ВПЖК), вызванных ПГ цирротического генеза, продолжающиеся при безуспешности консервативного и эндоскопического гемостаза, а также рефрактерный асцит с эндоскопически диагностированным ВРВП.

С 2014 г. в ГБУЗ ККБ № 2 выполнено 56 ТВПШ у 51 пациента. Всех больных после ТВПШ наблюдали в клинике от 1 мес. до 6 лет. Технический успех процедуры отмечен в 96,5% наблюдений. В одном случае, ввиду особенностей анатомического строения печеночных вен, осуществить ТВПШ не удалось, в другом – не получилось выполнить транспеченочную пункцию воротной вены. Обоим пациентам провели чрескожную чреспеченочную эмболизацию варикозных пищеводно-желудочных вен (ЭВПЖВ) спиралями. С применением «коронарной техники» пролечено 5 (8,9%) пациентов. В 27 (48,2%) наблюдениях ТВПШ дополняли ЭВПЖВ. В 16 (59,3%) случаях была эмболизирована 1 вена, в 8 (29,6%) – 2, в 3 (11,1%) – 3 и более. Дисфункцию стентов диагностировали у 8 (14,3%) пациентов. Госпитальный тромбоз стента отмечен у 2 (3,6%) больных, в отдаленном послеоперационном периоде выявлена окклюзия стента у 6 (10,7%) человек. Рецидив кровотечения отмечен у 8 (14,3%) больных в течение 2–24 мес. после операции, что потребовало повторного выполнения ТВПШ у 5 (8,9%) больных, а в одном наблюдении – чреспеченочной эмболизации вен желудка. Летальный исход зарегистрирован у 10 (17,9%) человек. 2 пациента умерли в клинике от прогрессирования полиорганной недостаточности вследствие раннего тромбоза стента. В 5-и наблюдениях причиной летального исхода стало массивное кровотечение из варикозно расширенных вен дна желудка. Применение эндоскопического механического гемостаза и интенсивной терапии оказалось неэффективным. 3 больных погибли вследствие прогрессирования основного заболевания и печеночно-клеточной недостаточности. 3 (5,4%) пациентам после ТВПШ была выполнена трансплантация печени.

С 2017 г. в клинике проведено 17 чрескожных транспеченочных ЭВПЖВ. Технический успех составил 89,5%, у 2-х пациентов (10,5%) осуществить под ультразвуковым наведением пункцию воротной вены не удалось. Не отмечено осложнений в интра- и послеоперационном периоде. Рецидив кровотечения на госпитальном этапе наблюдался у 2-х пациентов (11,7%) – одному выполнена операция ТВПШ, второму эмболизация нового портокавального анастомоза желудочной вены. Госпитальная летальность зафиксирована у 3-х (17,6%) человек в связи с прогрессированием полиорганной недостаточности.

С 2011 г. в ГБУЗ «ККБ № 2» выполнено 17 трансплантаций печени, в том числе одна – от живого близкородственного донора. Перед проведением

трансплантации 10 (58,9%) из них осуществлено лигирование ВРВП, 3 (17,6%) перенесли ТВПШ. Срок наблюдения за пациентами после операции составил от 5 мес. до 8,5 лет. В настоящее время живы 14 пациентов. Умерли 3 человека: на 42-е сутки после операции в связи с острым инфарктом миокарда; через 14 мес. – в результате рецидива гепатоцеллюлярной карциномы, через 48 мес. – от рака легкого. Важно отметить, что в этой группе пациентов не зафиксировано ни одного случая кровотечений из вен пищевода в послеоперационном периоде. Программа трансплантаций печени в нашей клинике была приостановлена в связи с репрофилированием в инфекционный госпиталь в период пандемии коронавирусной инфекции.

Заключение

Кровотечения из ВРВП у пациентов с ЦП во время экстренных поступлений в хирургические отделения учреждений 1-го уровня оказания медицинской помощи сопряжены с высоким риском осложнений и смертности. Плановые операции, направленные на профилактику и коррекцию осложнений ПГ, должны проводиться в учреждениях 3-го уровня оказания специализированной медицинской помощи мультидисциплинарной командой врачей.

Этапность оказания медицинской помощи включает на первом этапе устранение острых осложнений портальной гипертензии, в частности, остановку кровотечения из ВРВП с использованием методов механического и медикаментозного гемостаза. Прединдикторами летального исхода у пациентов с ЦП с острыми кровотечениями из ВРВП являются степень компенсации ЦП, наличие коморбидной патологии, рецидивирующие кровотечения в анамнезе.

В дальнейшем больного должны направить в многопрофильную клинику, имеющую опыт миниинвазивных оперативных вмешательств, с целью профилактики и лечения осложнений портальной гипертензии. На этом этапе необходим индивидуализированный выбор тактики ведения в зависимости от степени выраженности ПГ, компенсации функций печени и включать эндоскопические и эндоваскулярные методы лечения, патогенетически обоснованную медикаментозную терапию.

Эндоскопическое лигирование ВРВП является высокоэффективным с медицинской и экономической точки зрения методом лечения и профилактики кровотечений из ВРВП у больных с ЦП. Наибольшую результативность данный метод демонстрирует с точки зрения профилактики развития кровотечений из ВРВП, но не во время развившегося осложнения.

Патогенетически обоснованным методом декомпрессии портальной гипертензии является операция ТВПШ.

Эффективность результатов комплексного (медикаментозного и оперативного) лечения может быть повышена на основании индивидуализированной предоперационной подготовки, применения миниинвазивных технологий, послеоперационной реабилитации, динамического диспансерного наблюдения. Единственным радикальным методом лечения пациентов с ЦП является операция ортотопической трансплантации печени.

Литература/References

1. Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, et al. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;132(4):1261–1269. PMID: 17408625. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.01.040>
2. Johnson KM, Newman KL, Green PK, et al. Incidence and risk factors of postoperative mortality and morbidity after elective versus emergent abdominal surgery in a national sample of 8193 patients with cirrhosis. *Ann Surg*. 2021;274(4):345–354. PMID: 31714310. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003674>
3. Олевская Е.Р., Долгушина А.И., Тарасов А.Н. и др. Факторы неблагоприятного прогноза у больных циррозом печени с портальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):67–72. <http://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.00089>
4. Olevskaya ER, Dolgushina AI, Tarasov AN, et al. Prognosis factors of survival in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Therapeutic archive*. 2019;91(2):67–72. (In Russ.). <http://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000089>
4. Maassel NL, Fleming MM, Luo J, et al. Model for end-stage liver disease sodium as a predictor of surgical risk in cirrhotic patients with ascites. *J Surg Res*. 2020;250:45–52. PMID: 32018142. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.12.037>
5. Leeds IL, Canner JK, Gani F, et al. Increased health-care utilization for medical comorbidities prior to surgery improves postoperative outcomes. *Ann Surg*. 2020;271(1):114–121. PMID: 29864092. PMID: PMC8559326. <http://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002851>
6. Жигалова С.Б., Манукьян Г.В., Шерцингер А.Г. и др. Прогностические критерии кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных портальной гипертензией. *Анналы хирургической гепатологии*. 2018;23(4):76–85. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2018476-85>
- Zhigalova SB, Manukyan GV, Shertsinger AG, et al. Prognostic criteria of variceal bleeding in patients with portal hypertension. *Annals of HPB Surgery*. 2018;23(4):76–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2018476-85>
7. Анисимов А.Ю., Верткин А.Л., Девятков А.В. и др. *Клинические рекомендации по лечению кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка*. М.: Воронеж; 2014:45.
- Anisimov AY, Vertkin AL, Devyatov AV, et al. *Clinic guidelines for the treatment of bleeding from esophageal and gastric varicose veins*. Moscow: Voronezh; 2014:45. (In Russ.).
8. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):71–102. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-4-71-102>
- Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov CS, et al. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the

Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):71–102. (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-4-71-102>

9. Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Маев И.В. и др. Фармакотерапия воспалительных заболеваний кишечника: управление эффективностью и безопасностью. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):841–852. <http://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200982>

Bakulin IG, Skalinskaya MI, Maev IV, et al. Pharmacotherapy of inflammatory bowel diseases: efficacy performance and safety management. *Therapeutic archive*. 2021;93(8):841–852. (In Russ.). <http://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200982>

10. Дурлештер В.М., Корочанская Н.В., Габриэль С.А. и др. *Хирургическое лечение цирроза печени: мультидисциплинарный подход: монография*. М.: Практическая медицина; 2021:120.

Durleshter VM, Korochanskaya NV, Gabriel SA, et al. *Surgical treatment of liver cirrhosis: a multidisciplinary approach: monograph*. Moscow: Practical medicine; 2021:120. (In Russ.).

Сведения об авторах

Дурлештер Владимир Моисеевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3, Кубанский государственный медицинский университет; заместитель главного врача по хирургии, Краевая клиническая больница № 2 (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-7420-0553>

Габриэль Сергей Александрович, д. м. н., главный врач, Краевая клиническая больница № 2; профессор кафедры хирургии № 3, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-0755-903X>

Корочанская Наталья Всеволодовна, д. м. н., руководитель гастроэнтерологического центра, Краевая клиническая больница № 2; профессор кафедры хирургии № 3, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Мурашко Дмитрий Сергеевич, к. м. н., врач хирург хирургического отделения № 5, Краевая клиническая больница № 2; ассистент кафедры хирургии № 3, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0003-4655-7368>

Серикова Светлана Николаевна, д. м. н., руководитель гастроэнтерологического центра СКАЛ, Краевая клиническая больница № 2; профессор кафедры хирургии № 3, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0003-2397-4839>

Дынько Виктор Юрьевич, к. м. н., заведующий отделением эндоскопии, Краевая клиническая больница № 2; ассистент кафедры хирургии № 3, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0001-5594-5739>

Усова Ольга Анатольевна, к. м. н., врач-гастроэнтеролог, Краевая клиническая больница № 2 (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-1286-4952>

Басенко Михаил Андреевич, аспирант кафедры хирургии № 3, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-3286-030X>

Бухтояров Артем Юрьевич, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 2, Краевая клиническая больница № 2 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7994-4597>

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Vladimir M. Durleshter, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery no. 3, Kuban State Medical University; Deputy Chief Physician for Surgery, Regional Clinical Hospital no. 2 (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-7420-0553>

Sergey A. Gabriel, Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Regional Clinical Hospital no. 2; Professor of the Department of Surgery no. 3, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-0755-903X>

Natalya V. Korochanskaya, Dr. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterology Centre, Regional Clinical Hospital no. 2; Professor of the Department of Surgery no. 3, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Dmitry S. Murashko, Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Surgical Department no. 5, Regional Clinical Hospital no. 2; Assistant, Department of Surgery no. 3, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0003-4655-7368>

Svetlana N. Serikova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterology Centre with Specialized Course Outpatient Treatment; Professor of the Department of Surgery no. 3, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0003-2397-4839>

Viktor Yu. Dynko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, Regional Clinical Hospital no. 2; Assistant, Department of Surgery no. 3, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0001-5594-5739>

Olga A. Usova, Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Regional Clinical Hospital no. 2 (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-1286-4952>

Mikhail A. Basenko, Postgraduate student, Department of Surgery no. 3, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-3286-030X>

Artem Yu. Bukhtoyarov, Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment no. 2, Regional Clinical Hospital no. 2 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7994-4597>

Conflict of interest: none declared.



Влияние COVID-19 на исходы госпитализаций пациентов с болезнями системы кровообращения

В.Т. Корхмазов

Городская больница № 1, Новороссийск, Россия

* В.Т. Корхмазов, Городская больница № 1, 353915, Новороссийск, ул. Революции 1905 года, 30, korxmazov@mail.ru

Поступила в редакцию 28 июня 2022 г. Исправлена 5 июля 2022 г. Принята в печать 21 июля 2022 г.

Резюме

Актуальность: Исследование посвящено проблемам влияния новой коронавирусной инфекции в сочетании с другими болезнями на исходы госпитализаций.

К настоящему времени изучены особенности смертности населения в период пандемии COVID-19, в том числе от болезней системы кровообращения (БСК). Однако мало исследований, основанных на большом объеме данных о случаях и исходах оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) пациентам при БСК с сопутствующим диагнозом COVID-19.

Цель: Анализ влияния новой коронавирусной инфекции на исходы госпитализаций при болезнях системы кровообращения.

Материал и методы: Проанализирована информация о более чем 350 тыс. случаях госпитализации пациентов с БСК в условиях пандемии COVID-19, из которых в 1875 случаях был установлен сопутствующий диагноз COVID-19. Источником информации являются обезличенные реестры счетов по Обязательному медицинскому страхованию. Для оценки полученных данных использовались методы описательной статистики, простые (невзвешенные) среднеарифметические величины, средние величины, удельный вес значений показателей, среднее квадратическое (стандартное) отклонение от средних величин. Анализ и описательную часть работы проводили при помощи пакета программ для работы с таблицами Microsoft Excel.

Результаты: Исходы госпитализаций групп пациентов с подозрением на COVID-19 или с подтвержденным диагнозом COVID-19 оказались значительно хуже, чем у остальных пациентов. Причем частота летальных исходов существенно увеличивалась с возрастом пациентов и не зависела от выбора способа лечения – хирургического или терапевтического.

Выводы: COVID-19 значительно осложняет оказание медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара при БСК. Риски оперативных вмешательств при болезнях системы кровообращения в сочетании с COVID-19 также велики, как и при применении терапевтических технологий. Необходима унификация показаний и противопоказаний к хирургическому лечению состояний, относящиеся к острому коронарному синдрому, в случаях наличия такой сопутствующей патологии, как COVID-19.

Ключевые слова: общественное здоровье и организация здравоохранения, пандемия COVID-19, оказание медицинской помощи в период пандемии, болезни системы кровообращения, общепольничная летальность, послеоперационная летальность, реестры счетов системы обязательного медицинского страхования

Цитировать: Корхмазов В.Т. Влияние Covid-19 на исходы госпитализаций пациентов с болезнями системы кровообращения. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(3):43–51. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-43-51>

COVID-19 impact on hospitalization outcomes of patients with circulatory system diseases

Valery T. Korkhmazov

Novorossiysk City Hospital no. 1, Novorossiysk, Russian Federation

* Valery T. Korkhmazov, Novorossiysk City Hospital no. 1, 30, Revolutsii 1905 goda str., Novorossiysk, 353915, korxmazov@mail.ru

Received: June 28, 2022. Received in revised form: July 5, 2022. Accepted: July 21, 2022.

Abstract

Background: The study is devoted to the impact of a new coronavirus infection in combination with other diseases on the hospitalization outcomes.

Features of mortality in the population during COVID-19 pandemic, including from blood circulatory system diseases, have been studied. However, there are few studies based on the large amount of data on the cases and outcomes of providing specialized high-tech medical care to patients with cardiovascular diseases (CVD) and concomitant diagnosis of COVID-19.

Objective: The analysis of impact of a new coronavirus infection on the outcomes of hospitalization for circulatory system diseases.

Material and methods: Information about more than 350 thousand cases of hospitalization of patients with blood circulatory system diseases in the context of the COVID-19 pandemic has been analyzed, of which in 1875 cases a concomitant diagnosis of COVID-19 was established. The sources of information are the depersonalized registers of compulsory health insurance accounts.



For assessment of the obtained data methods of descriptive statistics, simple (unweighted) arithmetic mean values, mean values, specific weights of indicator values, a mean square (standard) deviation from mean values were used. The analysis and descriptive part of the work were carried out by means of the Microsoft Excel spreadsheet software package.

Results: The outcomes of hospitalization of patients with suspected or confirmed diagnosis of COVID-19 were significantly worse than in other patients. Moreover, the frequency of lethal outcomes increases significantly in correlation with the age of patients and does not depend on the choice of treatment method – surgical or therapeutic.

Conclusion: COVID-19 significantly complicates provision of medical care in conditions of the round-the-clock hospital for blood circulatory system diseases. The risks of surgical interventions for circulatory system diseases in combination with COVID-19 are as high as with the use of therapeutic technologies. It is necessary to unify the indications and contraindications to surgical treatment of conditions related to acute coronary syndrome in cases of the presence of such concomitant pathology as COVID-19.

Keywords: public health and healthcare organization, COVID-19 pandemic, providing medical care during the pandemic, circulatory system diseases, hospital-wide mortality, postoperative mortality, registers of compulsory health insurance accounts

Cite this article as: Korkhmazov V.T. COVID-19 impact on hospitalization outcomes of patients with circulatory system diseases. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(3):43–51. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-43-51>

Введение

Коморбидность, связанная с COVID-19, является значимым фактором неблагоприятного прогноза течения заболевания. При этом возможно дополнительное повреждение сердца и сосудов, способствующее возникновению сердечно-сосудистых осложнений и утяжелению течения болезни. Распространение коронавирусной инфекции также представляет особую опасность в отношении декомпенсации имеющихся хронических заболеваний, специфического поражения сердечно-сосудистой системы, особенно, в случае тяжелого течения [1–3]. К настоящему времени экспертами изучены особенности смертности населения в период пандемии COVID-19, в том числе от болезни системы кровообращения (БСК) [4, 5]. Однако мало исследований, основанных на большом объеме данных о случаях госпитализации, содержащих аналитическую информацию о контингентах пролеченных и исходах оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) пациентам при БСК с сопутствующим диагнозом COVID-19.

Цель

Анализ влияния новой коронавирусной инфекции на исходы госпитализаций при болезнях системы кровообращения.

Материал и методы

В ретроспективном исследовании нами проанализированы данные о 357633 случаях госпитализации (183804 случая в 2020 г. и 173859 случаев в 2021 г.) в круглосуточные стационары пациентов с основным диагнозом, относящимся к классу «Болезни системы кровообращения». В 1875 случаях был установлен сопутствующий диагноз U07.1 (COVID-19 подтвержден лабораторным тестированием), а у 1931 – U07.2 (COVID-19 диагностирован клинически и (или) эпидемиологически, но лабораторные исследования неубедительны или недоступны). Источником информации являлись обезличенные реестры счетов по Обязательному медицинскому страхованию

(ОМС), предоставленные Территориальным фондом обязательного медицинского страхования субъекта Российской Федерации. Реестры счетов включают сведения о возрасте и поле пациентов, основном и сопутствующем заболеваниях, длительности госпитализации, наименовании клинико-статистической группы, к которой отнесен случай госпитализации, исходе госпитализации, стоимости оказанной медицинской помощи. Также в реестрах содержится информация о номере полиса ОМС госпитализированного пациента. Это позволило вычислить количество физических лиц, которым были оказаны объемы медицинской помощи, измеряемые в системе ОМС, в «случаях госпитализации» которых, как известно, на одно физическое лицо может приходиться более одного за определенный период времени. Расчеты общебольничной летальности в стационаре ограничивались случаями госпитализации пациентов, для которых можно было определить полную продолжительность пребывания, в частности теми, кто дожил до выписки или умер. Для оценки полученных данных использовались методы описательной статистики, простые (невзвешенные) среднеарифметические величины, средние величины, показатели удельного веса значений показателей, среднеквадратическое (стандартное) отклонение от средних величин. Анализ и описательную часть работы проводили при помощи пакета программ для работы с таблицами Microsoft Excel.

Результаты

Всего за исследуемый период в реестрах ОМС содержится информация о 357663 случаях госпитализации 171992 мужчин (средний возраст $61,3 \pm 21,1$ года) и 185671 женщины (средний возраст $68,8 \pm 18,9$ лет) с БСК. Основные объемы медицинской помощи были оказаны в государственных медицинских организациях – 94,3% (372498 случаев госпитализации).

Средняя длительность лечения составила 8,4 ± 4,3 дня, умерло 26846 пациентов, из них 11863 мужчины и 14983 женщины, число случаев перевода на другой профиль – 7515, в другие ЛПУ – 5219, лечение прервано по инициативе пациента – 1846,

переводы в дневной стационар – 712, самовольно прерванное лечение – 99, лечение прервано по инициативе ЛПУ – 39. Всего за 2020 г. по поводу БСК медицинская помощь оказана 90881 пациенту (физическому лицу), за 2021 г. – 87108 пациентам (физическим лицам). Таким образом, на одного пациента (физическое лицо) в среднем в 2020 г. приходится 2,02 случая госпитализации, в 2021 г. – 1,99 случая (рис. 1).

Анализ случаев госпитализации по пятилетним возрастным группам показал, что среди мужчин, страдающих БСК с сопутствующим диагнозом COVID-19, наиболее распространен возраст от 60 до 69 лет, у женщин – 80–84 года (рис. 2). Среди случаев госпитализации мужчин с БСК и сопутствующим диагнозом COVID-19, как и в случаях без COVID-19, наиболее распространенный возраст среди мужчин – от 60 до 64 лет, среди женщин – 80–84 года (рис. 3).

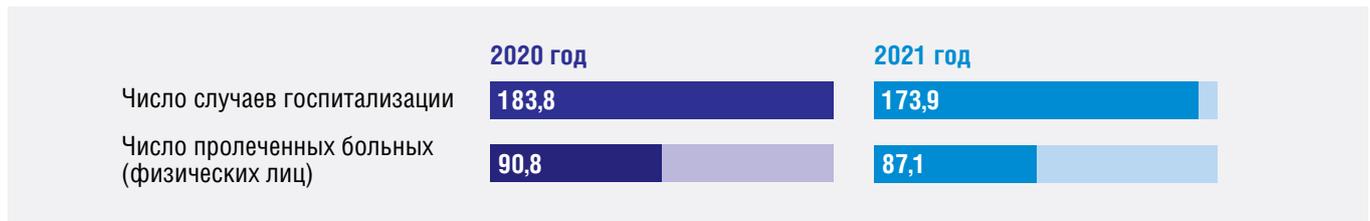


Рисунок 1. Соотношение годового числа случаев госпитализации в круглосуточный стационар по поводу БСК и числа госпитализированных физических лиц

Figure 1. The ratio of annual number of hospitalization cases in the round-the-clock hospital for circulatory system diseases and the number of hospitalized individuals

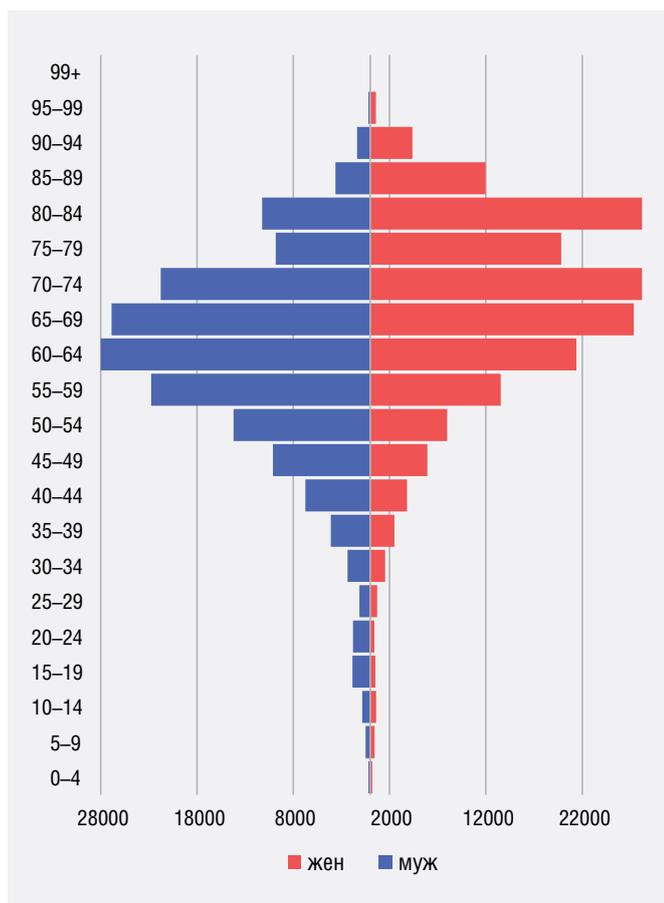


Рисунок 2. Распределение случаев госпитализации пациентов мужского и женского пола с БСК без сопутствующего диагноза COVID-19 по пятилетним возрастным группам

Figure 2. Hospitalizations distribution of male and female patients with cardiovascular diseases without concomitant diagnosis of COVID-19 by five-year age groups

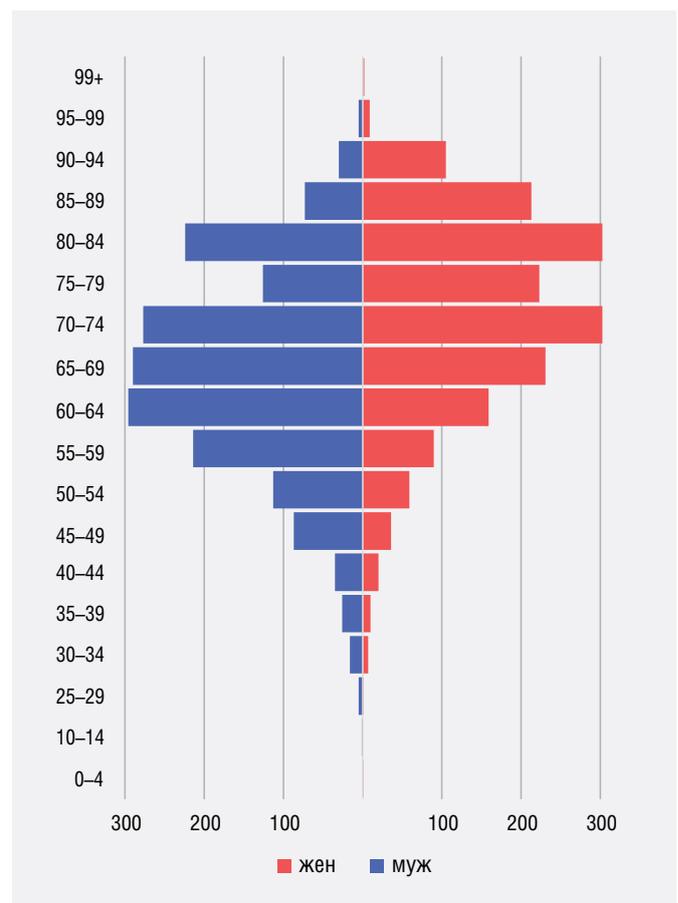


Рисунок 3. Распределение случаев госпитализации пациентов мужского и женского пола с БСК и сопутствующим диагнозом COVID-19 по пятилетним возрастным группам

Figure 3. Hospitalizations distribution of male and female patients with cardiovascular diseases and concomitant diagnosis of COVID-19 by five-year age groups



Рисунок 4. Структура случаев госпитализации пациентов с БСК с сопутствующим диагнозом COVID-19 и без такового

Figure 4. The structure of hospitalization cases of patients with cardiovascular diseases with and without concomitant diagnosis of COVID-19

Наиболее частыми причинами госпитализации являлись ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные болезни (ЦВБ). Причем среди случаев госпитализации пациентов с сопутствующим диагнозом COVID-19 на первом месте по частоте госпитализации – ЦВБ, а у пациентов без сопутствующего диагноза COVID-19 – ИБС (рис. 4).

С сопутствующим диагнозом COVID-19 по поводу БСК за исследуемый период в общей сложности зарегистрировано 3788 случаев госпитализации – 1818 мужчин (48,0%) и 1970 женщин (52,0%). Средний возраст пациентов обоих полов составил 70,4 ± 10,2 лет, при этом мужчин – 66,4 года, женщин – 74,0 года. Средняя длительность лечения в рамках одного случая составила 7,1 ± 4,8 дня, у мужчин – 6,7 ± 3,4 дня, у женщин – 7,5 ± 2,2 дня. Из указанного числа случаев госпитализации 3434 случая связаны с оказанием специализированной медицинской помощи со средней длительностью госпитализации 7,7 ± 3,1 дня, 354 случая – с оказанием высокотехнологичной медицинской помощи со средней длительностью госпитализации 1,1 ± 0,5 дня.

Без сопутствующего диагноза COVID-19 за исследуемый период зарегистрировано 353875 случаев госпитализации по поводу БСК: 170174 мужчин (48,0%) и 183701 женщина (52,0%) – контрольная когорта. Из указанного числа случаев госпитализации 331420 связано с оказанием специализированной медицинской помощи со средней длительностью госпитализации каждого случая 8,7 ± 4,4 дня и 22455 случая – высокотехнологичной медицинской помощи со средней длительностью госпитализации – 3,1 ± 0,9 дня.

Определена наиболее существенная (более чем трехкратная) разница в сроках лечения между исследуемыми когортами больных по рубрике «Другие и неуточненные болезни системы кровообращения», включающей такие диагнозы, как застойная сердечная недостаточность, кардиомиопатии, нарушения сердечного ритма и другие. Наименьшая – при болезнях периферических сосудов (рис. 5).

Из числа случаев госпитализации для лечения БСК с сопутствующим диагнозом COVID-19 за два года в 3159 случаях проведено терапевтическое лечение (83,4%) и в 629 случаях (16,6%) – хирургическое лечение. Из числа случаев госпитализации для лечения БСК без сопутствующего диагноза COVID-19 за два года в 303860 случаях выполнено терапевтическое лечение (85,9%) и в 50015 (14,1%) – хирургическое лечение.

На рисунках 6, 7 представлено распределение случаев смерти пациентов мужского и женского пола с БСК без сопутствующего и с сопутствующим диагнозом COVID-19 по пятилетним возрастным группам.

Из суммарного числа случаев госпитализации для лечения БСК без сопутствующего диагноза COVID-19, 332233 закончились выпиской или смертью пациента (92,9% от общего числа случаев госпитализации), умерло 25520 человек (7,7%), из них 11294 мужчины и 14226 женщин.

Общепольничная летальность при терапевтическом лечении пациентов с БСК, не инфицированных COVID-19, составила 7,8% (выписано и умерло 292276 пациентов, из них умерло 22834 человека), послеоперационная летальность – 7,3% (выписано



Рисунок 5. Средняя длительность госпитализации пациентов с БСК с сопутствующим диагнозом COVID-19 и без такового

Figure 5. Average hospital stay duration in patients with cardiovascular diseases with and without concomitant diagnosis of COVID-19

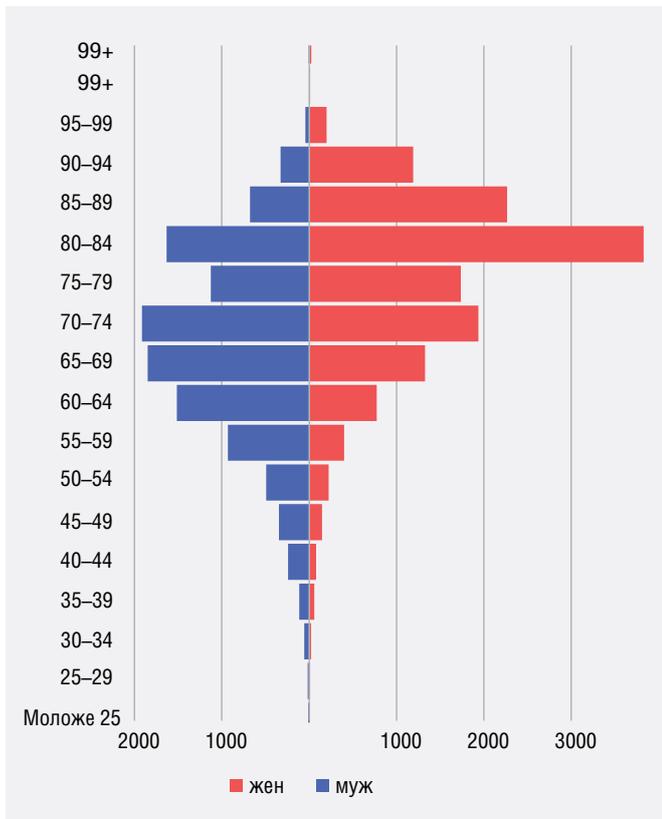


Рисунок 6. Распределение случаев смерти пациентов мужского и женского пола с БСК без сопутствующего диагноза COVID-19 по пятилетним возрастным группам

Figure 6. Deaths distribution of male and female patients with cardiovascular diseases without concomitant diagnosis of COVID-19 by five-year age groups

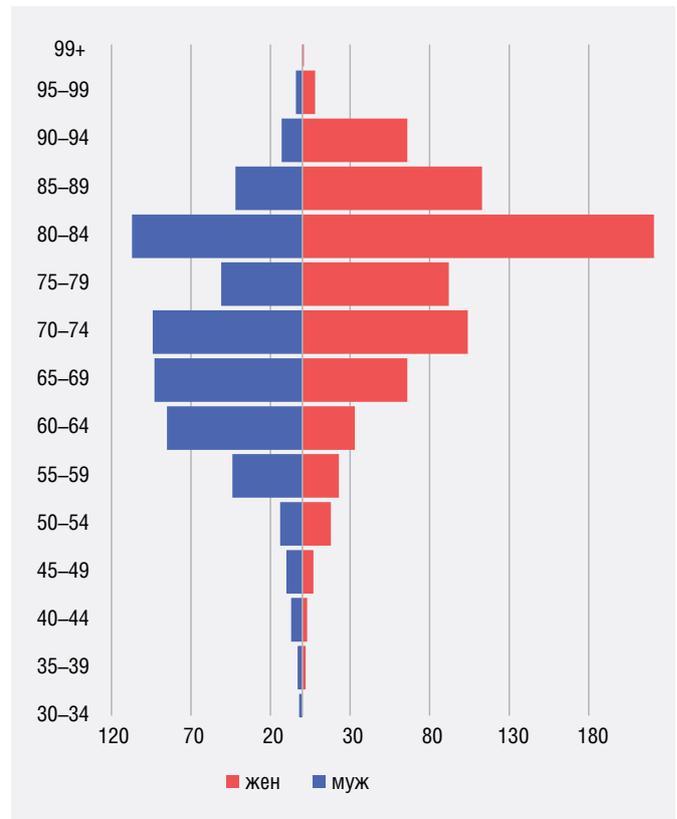


Рисунок 7. Распределение случаев смерти пациентов мужского и женского пола с БСК и сопутствующим диагнозом COVID-19 по пятилетним возрастным группам

Figure 7. Deaths distribution of male and female patients with cardiovascular diseases and concomitant diagnosis of COVID-19 by five-year age groups

и умерло 37011 пациентов, из них умерло 2686 человек).

Из суммарного числа случаев госпитализации для лечения БСК с сопутствующим диагнозом COVID-19 закончились выпиской или смертью пациента 2946 случаев (77,8% от общего числа случаев госпитализации), умерло 1326 человек (45,0%), из них 569 мужчин (42,9%) и 757 женщин (57,1%).

Общепольничная летальность при терапевтическом лечении пациентов с БСК, инфицированных COVID-19, составила 44,9% (выписано и умерло 2650 пациентов, из них умерло 1190 больных), послеоперационная летальность – 45,9% (выписано и умерло 296 пациентов, из них умерло 136 человек).

Наиболее часто в качестве основного диагноза при регистрации случаев смерти пациентов как с диагнозом COVID-19, так и без такового, в реестрах указывались диагнозы из рубрик «Цереброваскулярные болезни», «Ишемическая болезнь сердца», «Другие болезни сердца». При этом средний возраст умерших с сопутствующим диагнозом COVID-19 на год меньше, чем умерших без сопутствующего диагноза COVID-19 (таблица).

Стоит отметить, что пациенты с сопутствующим диагнозом COVID-19 почти в 1,5 раза чаще умирали при основном диагнозе цереброваскулярные болезни и в 4,6 раза чаще при основном диагнозе сердечная недостаточность и различные форм кардиомиопатий (в том числе алкогольного генеза), чем пациенты из контрольной когорты.

Средний возраст умерших мужчин с сопутствующим диагнозом COVID-19 при оказании медицинской помощи в стационаре при БСК составлял $71,1 \pm 13,8$ года, женщин – $77,5 \pm 14,4$ года. При анализе по пятилетним возрастным группам и мужчины, и женщины с сопутствующим диагнозом COVID-19 при оказании медицинской помощи в стационаре при БСК наиболее часто умирали в возрастной группе 80–84 года (18,8% умерших мужчин и 29,2% умерших женщин).

С учетом возрастной структуры умерших наблюдалась наиболее существенная разница между полами в возрастной группе 90–94 года (умерло 66 женщин и 13 мужчин), в группе 85–89 лет (умерло 113 женщин и 42 мужчины), в группе 80–84 года (умерла 221 женщина и 107 мужчин).

Из числа умерших с сопутствующим диагнозом COVID-19 перенесли хирургическое вмешательство 136 пациентов (10,2% от числа умерших), средний возраст $72,4 \pm 11,5$ года. С учетом общего числа прооперированных с БСК пациентов из когорты лиц с сопутствующим диагнозом COVID-19 (296 пациентов) послеоперационная летальность составила 45,9%.

Среди прооперированных и умерших пациентов с сопутствующим диагнозом COVID-19 наиболее часто в качестве основного диагноза были указаны трансмуральный инфаркт миокарда (60 случаев или 44,1%) и инфаркт мозга (19 случаев или 14,0%).

Из числа умерших без сопутствующего диагноза COVID-19 перенесли хирургическое вмешательство 2686 пациентов (11,7% от числа умерших), средний

Таблица
Распределение случаев смерти пациентов с диагнозом и без диагноза COVID-19 с учетом основного диагноза по МКБ-10
Table

Deaths distribution in patients with and without diagnosed COVID-19, considering the main diagnosis at the level of ICD-10 rubrics

Наименование рубрики МКБ-10	без диагноза COVID-19			с диагнозом COVID-19		
	умерло		средний возраст умерших	умерло		средний возраст умерших
	Абс.	%		Абс.	%	
Цереброваскулярные болезни	12388	48,5	73,4	909	68,6	75,2
Ишемическая болезнь сердца	9309	36,5	75,7	367	27,7	74,7
Другие болезни сердца	1540	6,0	67,1	16	1,2	62,5
Болезни артерий, артериол и капилляров	1528	6,0	74,3	14	1,1	72,9
Болезни вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов	301	1,2	64,1	2	0,2	51,0
Легочное сердце и нарушения легочного кровообращения	296	1,2	65,9	14	1,1	70,5
Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	91	0,4	69,4	3	0,2	67,7
Хронические ревматические болезни сердца	59	0,2	74,7	1	0,1	88,0
Другие и неуточненные болезни системы кровообращения	8	0,0	79,4	0	0,0	-
Общий итог (среднее значение)	25520	100,0%	71,5	1326	100,0	70,3

возраст $72,5 \pm 11,2$ года. С учетом общего числа прооперированных с БСК пациентов из контрольной когорты лиц (34325 пациентов) послеоперационная летальность составила 7,8%.

Среди прооперированных и умерших пациентов без сопутствующего диагноза COVID-19 наиболее часто в качестве основного диагноза были указаны острый трансмуральный инфаркт миокарда (766 случаев или 28,5%), а также атеросклероз нижних конечностей, эмболия и тромбоз артерий нижних конечностей (641 случай или 23,9%).

Стоит отметить, что из 2686 пациентов, умерших после перенесенного хирургического вмешательства и зарегистрированных в реестрах счетов ОМС как пациенты с основным диагнозом из класса БСК, 547 человек (20,4% от общего числа умерших, средний возраст $76,1 \pm 13,8$ лет) были прооперированы на костно-мышечной системе.

При этом почти все больные с сопутствующим диагнозом COVID-19 перенесли операции либо на сердце, либо на сосудах (91,2%). Из 280 больных после хирургического вмешательства с сопутствующим диагнозом COVID-19 только 2 человека были прооперированы в частных клиниках.

При летальных исходах при терапевтических случаях лечения БСК без сопутствующего диагноза COVID-19 наиболее часто в качестве основного диагноза указывался инфаркт мозга (4250 случаев из 22834), при хирургическом лечении – атеросклероз артерий конечностей (551 случай из 2686). При летальных исходах при терапевтических случаях лечения БСК с сопутствующим диагнозом COVID-19 наиболее часто в качестве основного диагноза указывался инфаркт мозга (667 случаев из 1190), при хирургическом лечении – острый инфаркт миокарда (56 случаев из 136).

Обсуждение

Во многих исследованиях, посвященных новой коронавирусной инфекции, подчеркиваются различия в показателях здоровья пациентов, инфицированных и не инфицированных COVID-19 [6, 7]. Имеющиеся данные также указывают на то, что заболевания, приводящие к госпитализации, могут существенно отягощать течение новой коронавирусной болезни и ухудшать исходы лечения [8]. Однако все еще немного исследований, выполненных на больших массивах данных о конкретных случаях оказания медицинской помощи при сочетании БСК и новой коронавирусной инфекции, как сопутствующего заболевания. Такие исследования позволяют вести наблюдение реестров счетов, используемых в системе ОМС.

Реестры счетов системы ОМС в настоящее время являются уникальным источником сведений об оказании медицинской помощи конкретному лицу. Реестры

содержат информацию обо всей медицинской помощи, оказанной медицинской организацией застрахованным лицам в сфере ОМС, и являются одновременно отчетностью и основанием для оплаты указанной медицинской помощи. В отличие от регистров и многих иных форм отчетности, реестры счетов используются для контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по ОМС, что обеспечивает достоверность содержащихся в них сведений [9].

Выполненное нами на основе результатов анализа 353770 случаев госпитализации в круглосуточный стационар пациентов с диагнозом, относящимся к классу «Болезни системы кровообращения», исследование показало, что несмотря масштабное перепрофилирование, в 2020 и 2021 г. коечных мощностей для борьбы с опасной инфекцией, оказание медицинской помощи в больничных условиях пациентам с БСК продолжалось [10, 11].

Наше исследование показало, что частота регистрации сопутствующего диагноза COVID-19 растет одновременно с увеличением возраста пациентов с БСК. Так, например, если в возрасте до 60 лет диагноз COVID-19, как сопутствующий устанавливается в среднем в 0,62% случаев госпитализации, то в возрастной группе старше 60 лет уже в 2,0% случаев.

Почти половина пациентов с сопутствующим диагнозом COVID-19, перенесших хирургическое вмешательство на сердце и (или) сосудах, умерли. Послеоперационная летальность у этой когорты пациентов оказалась в 6 раз выше, чем у контрольной, хотя различия в среднем возрасте прооперированных отсутствуют, а наиболее частой причиной госпитализации как у тех, так и у других являлся острый инфаркт миокарда.

Выявленные нами чрезвычайно высокие показатели послеоперационной летальности у больных с COVID-19 согласуются с результатами исследований других авторов. Так, например, анализ работы хирургической службы многопрофильного стационара в условиях перепрофилирования для работы с COVID-19, выполненный А.Ю. Корольковым, показал, что послеоперационная летальность у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 может достигать 75% [12]. Авторы подчеркивают, что работа хирургической службы в условиях инфекционного стационара для лечения новой коронавирусной инфекции чрезвычайно сложна, требует наличия круглосуточной эндоскопической службы и рентгенооперационной с возможностью выполнения наиболее щадящих вмешательств.

Другие эксперты также отмечали, что при организации хирургического лечения ряда заболеваний у пациентов с COVID-19 нужен особый подход. В частности, опыт проведения микрохирургических операций

у пациентов с нейроонкологическими заболеваниями или сосудистой патологией головного мозга в сочетании с COVID-19, полученный О.О. Кордонской и соавт., показывает, что, несмотря на наличие сопутствующего диагноза COVID-19, качество медицинской помощи остается достаточно высоким. Однако в условиях отсутствия единых стандартов работы в период пандемии при оказании медицинской помощи с использованием хирургических технологий необходимо соблюдать ряд требований, таких как расширение показаний для малоинвазивных вмешательств и прекращение плановых операций на неопределенный срок [13].

Однако стоит отметить, что среди пациентов с БСК, инфицированных COVID-19, летальность как при хирургическом, так и при терапевтическом лечении в 6 раз превышает летальность контрольной когорты.

Из полученных результатов также обращает на себя внимание явление, которое напрямую не связано с влиянием COVID-19 на исходы госпитализации и может быть обнаружено только при полицевом учете объемов оказанной медицинской помощи. Речь идет о двукратном различии количественных показателей годового объема оказанной в условиях круглосуточного стационара медицинской помощи по числу случаев госпитализации и числу пролеченных физических лиц. Другими словами, реальное число госпитализируемых в течение года больных людей в 2 раза меньше, чем сведения, которые отражаются в формах Федерального статистического наблюдения (№ 30,14) в графе «Число выбывших больных». Эту особенность важно учитывать при принятии соответствующих управленческих решений, особенно в части планирования объема мероприятий по профилактике заболеваний и реструктуризации медицинской помощи по условиям ее оказания.

Также при изучении реестров установлены anomalно короткие сроки госпитализации в случаях оказания высокотехнологичной медицинской помощи (1–3 дня). Возможно, медицинскими организациями практикуется разделение одного полного (законченного) случая оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи на 2 неполных (незаконченных) случая лечения: 1) ВМП – с применением высоких медицинских технологий (например, стентирование коронарных артерий при остром инфаркте миокарда с длительностью лечения в сосудистом центре 3 дня вместо 12 по стандарту (приказ Минздрава России от 01.07.2015 № 404н); 2) специализированная медицинская – без применения высоких технологий на койке терапевтического профиля с длительностью лечения 8–10 дней. Таким образом, искажаются статистические данные о числе законченных случаев лечения, которые отличаются

тем, что содержат все элементы медицинской помощи, оказываемой в сроки, необходимые для достижения планируемого результата госпитализации.

Стоит также отметить, что существенная часть пациентов, умерших после хирургического вмешательства и зарегистрированных в реестрах счетов ОМС как пациенты с основным диагнозом из класса БСК, перенесли операции не на сердце, а на костно-мышечной системе. При ведении статистического учета эти случаи могли быть отнесены к общебольничной летальности при БСК, а не к послеоперационной летальности при операциях на суставах, что также может привести к неверным оценкам качества оказанной медицинской помощи.

Заключение

В условиях пандемии COVID-19 при лечении болезней системы кровообращения в стационаре исходы госпитализаций групп пациентов с подозрением на COVID-19 или подтвержденным диагнозом COVID-19 значительно хуже, чем у остальных больных. Причем частота летальных исходов существенно увеличивалась с возрастом пациентов и не зависела от выбора способа лечения – хирургического или терапевтического. Поэтому, хотя и осторожно, но настаиваем на целесообразности оперативного лечения всех пациентов с БСК и COVID-19, которым может помочь экстренное хирургическое лечение, несмотря на риски, которые также велики, как и при применении терапевтических методов оказания медицинской помощи. В этих случаях необходимо не только принимать специальные меры для минимизации передачи инфекции между пациентами, а также от пациентов к медицинскому персоналу, но и профилактировать развитие тяжелых послеоперационных осложнений.

Очевидна необходимость внесения дополнений в клинические рекомендации (протоколы ведения больных) в части определения показаний и противопоказаний к хирургическому лечению угрожающих жизни состояний в случаях наличия такой сопутствующей патологии, как COVID-19, или другой инфекции с пандемическим масштабом распространения.

Литература/References

1. Явелов И.С. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2020;8(27):4–13. <http://doi.org/10.24412/2311-1623-2020-27-4-13>
2. Yavelov IS. COVID-19 and cardiovascular diseases. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2020;8(27):4–13. (In Russ.). <http://doi.org/10.24412/2311-1623-2020-27-4-13>
3. Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В. и др. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(2):17–28. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28>

- Barbarash OL, Karetnikova VN, Kashtalov VV, et al. New coronavirus diseases (COVID-19) and cardiovascular disease. *Complex issues of cardiovascular diseases*. 2020;9(2):17–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28>
3. Шлякто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3801. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>
- Shlyakhto EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian journal of cardiology*. 2020;25(3):3801. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>
4. Бунова С.С., Охотникова П.И., Скирденко Ю.П. и др. COVID-19 и сердечно-сосудистая коморбидность: поиск новых подходов к снижению смертности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):122–128. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2953>
- Bunova SS, Okhotnikova PI, Skirdenko YuP, et al. COVID-19 and cardiovascular comorbidity: novel approaches to reduce mortality. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2021;20(4):122–128. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2953>
5. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н. Минимальные дозы ионизирующей радиации, учащающие смертность от болезней системы кровообращения: существует ли риск от множественных компьютерных томографий на фоне пандемии COVID-19? *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):107–114. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4905>
- Kotero AN, Ushenkova LN. Low-dose ionizing radiation as a factor increasing cardiovascular mortality: is there a risk from multiple computed tomographies in the context of COVID-19 pandemic? *Russian journal of cardiology*. 2022;27(3):107–114. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4905>
6. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506. PMID: 31986264. PMCID: PMC7159299. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
7. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA*. PMID: 32250385. PMCID: PMC7136855. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
8. Chen UI, Xu H, Krause TM, et al. Factors associated with COVID-19 death in the United States: cohort study. *JMIR Public Health and Surveillance*. 2022;8(5):e29343. PMID: 35377319. PMCID: PMC9132142. <https://doi.org/10.2196/29343>
9. Железнякова И.А., Пирова Г.И., Прохорович Е.А. Регистры пациентов и реестры счетов по ОМС: вопросы интеграции и взаимозаменяемости. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018;11(4):67–72. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2018.11.4.067-072>
- Zheleznyakova IA, Pirova GI, Prokhorovich EA. Patient registers and account registries of compulsory medical insurance: integration and replaceability. *Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2018;11(4):67–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2018.11.4.067-072>
10. Перхов В.И., Гриднев О.В. Урока пандемии COVID-19 для политики в сфере общественного здравоохранения. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2020;2. <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00043>
- Perkhov VI, Gridnev OV. COVID-19 pandemic lessons for policy in the field of public health. *Current problems of health care and medical statistics*. 2020;2. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00043>
11. Корхмазов В.Т. Динамика основных показателей работы больничного сектора системы здравоохранения России. *ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ*. 2021;7(4):84–94. <https://doi.org/10.33029/2411-8621-2021-7-4-84-94>
- Korkhmazov VT. Dynamics of key indicators of work of the hospital sector of health care system of Russia. *Healthcare management: News, Views, Education. Bulletin of VSHOUZ*. 2021;7(4):84–94. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2411-8621-2021-7-4-84-94>
12. Корольков А.Ю., Теплов В.М., Зайцев Д.А. и др. Оказание экстренной хирургической помощи в условиях многопрофильного стационара, перепрофилированного под лечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2020;179(5):11–15. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-5-11-15>
- Korolkov AY, Teplov VM, Zaitsev DA, et al. Urgent surgical department in multidisciplinary hospital repurposed as infectious hospital for new coronavirus infection (COVID-19). *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2020;179(5):11–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-5-11-15>
13. Кордонская О.О., Винокуров А.Г., Григорьев И.В. и др. Хирургическое лечение пациентов с нейрохирургической патологией, сочетающейся с инфекцией COVID-19. *Нейрохирургия*. 2020;22(4):83–92. <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2020-22-4-83-92>
- Kordonskaya OO, Vinokurov AG, Grigoriev IV, et al. Surgical treatment of patients with neurosurgical pathology combined with COVID-19. *Russian journal of neurosurgery*. 2020;22(4):83–92. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2020-22-4-83-92>

Сведения об авторе

Корхмазов Валерий Тамазович, к. м. н., главный врач, Городская больница № 1 (Новороссииск, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-3281-3909>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Valery T. Korkhmazov, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Novorossiysk City Hospital no. 1 (Novorossiysk, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-3281-3909>

Conflict of interest: none declared.



Безопасность парапульмонального применения ксенона в эксперименте

В.В. Хиновкер^{1,2*}, О.Ф. Веселова², В.А. Корячкин³, Е.В. Хиновкер², А.А. Газенкампф⁴

¹ Федеральное научное центр федеральной медико-биологической службы, Красноярск, Россия

² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия

*В.В. Хиновкер, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, 660022, ул. Партизана Железняка, 1, vhinov@hotmail.com

Поступила в редакцию 6 июня 2022 г. Исправлена 4 июля 2022 г. Принята к печати 6 августа 2022 г.

Резюме

Болевой синдром – самая частая причина обращения пациентов за медицинской помощью, значение которой неуклонно возрастает в структуре общей заболеваемости. Для обеспечения качественного лечения пациентов с хроническим болевым синдромом и оптимизации стоимости необходимо исследование уже существующих и внедрение новых препаратов и методик. На основании теоретических данных о применении инертных газов в медицине была выдвинута гипотеза о том, что препарат ксенон может оказывать выраженный анальгетический эффект при подкожном введении.

Данное исследование направлено на подтверждение безопасности применения ксенона при парапульмональном введении крысам.

Ключевые слова: болевой синдром, лечение боли, подкожное введение ксенона, парапульмональное введение ксенона, ксенон, безопасность ксенона

Цитировать: Хиновкер В.В., Веселова О.Ф., Корячкин В.А., Хиновкер Е.В., Газенкампф А.А. Безопасность парапульмонального применения ксенона в эксперименте. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(3):52–57. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-52-57>

Safety of parapulmonal application of xenon in the experiment

Vladimir V. Khinovker^{1,2*}, Olga F. Veselova², Viktor A. Koryachkin³, Ekaterina V. Khinovker², Andrey A. Gazenkampf⁴

¹ Federal Siberian Research Clinical Centre of the Federal Medical Biological Agency, Krasnoyarsk, Russian Federation

² Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

*Vladimir V. Khinovker, Krasnoyarsk State Medical University, 1, Partisan Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, vhinov@hotmail.com

Received: June 6, 2022. Received in revised form: July 4, 2022. Accepted: August 6, 2022.

Abstract

Pain syndrome is the most common reason for patients to seek medical care, the importance of which is steadily increasing in the structure of the total incidence. To optimize costs and ensure high-quality treatment of patients with chronic pain syndrome it is necessary to study existing drugs and methods and introduce new ones. Based on theoretical data on the use of inert gases in medicine, a hypothesis was put forward that xenon could have a pronounced analgesic effect when administered subcutaneously.

This study is aimed at confirming the safety of xenon in parapulmonary administration to rats.

Keywords: pain syndrome, pain treatment, subcutaneous xenon administration, parapulmonary xenon administration, xenon, xenon safety

Cite this article as: Khinovker V.V., Veselova O.F., Koryachkin V.A., Khinovker E.V., Gazenkampf A.A. Safety of parapulmonal application of xenon in the experiment. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(3):52–57. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-52-57>



Введение

Болевой синдром – самая частая причина обращения пациентов за медицинской помощью, значение которой неуклонно возрастает в структуре общей заболеваемости [1, 2]. Связано это как с многофакторностью причин развития болевого синдрома, так и, возможно, длительным и постепенным развитием хронизации процесса. При этом пациенты, страдающие хроническим болевым синдромом, могут длительное время не обращаться за медицинской помощью, поскольку не испытывают жизнеугрожающих нарушений деятельности организма. При этом значительное снижение качества жизни таких пациентов придает вопросам лечения боли высокую социальную значимость [3, 4, 5].

От боли с невропатический компонентом, по различным данным, страдает от 3 до 17% от общей популяции [6, 7], что статистически близко к таким заболеваниям, как ишемическая болезнь сердца или сахарный диабет. Однако, в отличие от подобных общепризнанных заболеваний, ведение пациентов с хронической болью связано с проблемой нехватки финансирования и ограниченностью исследовательской базы [8, 9].

Несмотря на широкий спектр методов анальгезии и фармакологических препаратов для лечения болевого синдрома разного действия и стоимости, уровень их доказанной эффективности невысок, часто коэффициент эффективности не превышает 0,4 (т. е. любой из препаратов помогает не более, чем каждому третьему пациенту) [10].

Для обеспечения качественного лечения больных хроническим болевым синдромом и оптимизации стоимости необходимо исследование уже существующих и внедрение новых препаратов и методик.

На основании теоретических данных о применении инертных газов в медицине была выдвинута гипотеза о том, что препарат ксенон (средство для ингаляционного наркоза и ингаляционного лечения боли) может оказывать выраженный анальгетический эффект при подкожном введении по аналогии с существующими методами введения циклопропана и закиси азота [11].

Перспектива эффективности применения данного препарата обусловлена его физико-химическими и биологическими свойствами, такими как гипоаллергенность, большая степень наркотической, анальгетической и миорелаксирующей активности, чем у закиси азота, а также доказанной эффективностью ингаляторного лечения ряда болевых синдромов [12]. Кроме того, ксенон может выступать препаратом выбора для коморбидных пациентов, так как характеризуется минимальным влиянием на системную легочную гемодинамику, не снижает сократимость миокарда, практически не изменяет параметров системной гемодинамики у пациентов с серьезной кардиальной

патологией, а также имеются данные о его нейропротекторном и кардиопротекторном эффектах. Ксенон не подвергается метаболизму в печени и почках, не имеет тератогенного эффекта и не вызывает злокачественной гипертермии. Следует помнить, со стороны органов дыхания при применении ксенона наблюдается увеличение легочного сопротивления, что заставляет использовать его с осторожностью у пациентов с ожирением и недоношенных детей. Также отрицательной стороной использования препарата является его высокая стоимость. В связи с современными тенденциями необходимо также отметить отсутствие отрицательного экологического эффекта ксенона на озоновый слой стратосферы [13].

Гипотеза эффективности препарата ксенон выдвинута на основе аналогичных исследований И.П. Назарова по длительному подкожному введению циклопропана, доказавших его выраженное обезболивающее и седативное действие (без наркотического компонента) и отсутствие токсического влияния. Обезболивающий эффект развивался уже через несколько минут и удерживался в среднем 20 ч. Отличное и хорошее обезболивание наблюдалось у 88% больных, что обусловило возможность применения препарата в пред- и послеоперационном периодах, при шоках, ожогах, травмах, обморожениях, панкреатитах, стенокардии, инфаркте миокарда, обезболивании родов [14].

Применение и исследования циклопропана прекращены в связи с окончанием выпуска препарата в Российской Федерации. Подобные эксперименты проводились с использованием закиси азота, однако терапевтические эффекты оказались менее значимы. В случае подтверждения гипотезы и преодоления проблемы высокой стоимости препарат может позиционироваться как идеальный ингаляционный и паранюльмональный анестетик.

Данное исследование направлено на подтверждение безопасности применения ксенона при паранюльмональном введении крысам.

Цель работы

Исследовать локальную и системную безопасность паранюльмонального введения ксенона в эксперименте на крысах.

Материал и методы

Эксперимент выполнен на взрослых крысах-самцах линии Wistar с исходной массой тела 270–300 г, полученных из питомника ООО «Биотех» г. Москвы. Животные находились в условиях вивария, не более 6 особей в одной клетке, при свободном доступе к питьевой воде и корму, в режиме естественного освещения, на стандартном рационе для лабораторных животных по ГОСТу Р 5025892. Крысы содержались в соответствии с международными рекомендациями

Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, а также правилами лабораторной практики при проведении доклинических исследований в российских государственных стандартах (ГОСТ Р 51000.3–96 и 51000.4–96). В ходе работы с грызунами использовались общедоступные литературные источники [15].

Исследование одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ.

Для проведения эксперимента крыс ($n = 18$) случайным образом делили на 3 группы:

- Группа 1 – крысы группы контроля ($n = 6$). Содержались в клетках вивария без дополнительных манипуляций с ними.

- Группа 2 – крысы группы контроля «воздух» ($n = 6$). Животным этой группы в течение 14 дней через день под кожу вводили воздух в объеме 5 мл.

- Группа 3 – крысы опытной группы ($n = 6$), которым в течение 14 дней через день вводили ксенон в объеме 5 мл.

Вес животных в обеих группах был сопоставим, разброс по исходной массе не превышал 5% (табл. 1).

На протяжении всего хода эксперимента ежедневно вели наблюдение за поведением животных, количеством потребляемой пищи и воды. Контроль веса проводили на 3, 7, 9- и 14-е сутки. Из эксперимента животных выводили с применением метода декапитации на 14-е сутки наблюдения после погружения грызунов в ингаляционный эфирный наркоз, забирали кровь на биохимический анализ, вскрывали по F. Roe, оценивали макроскопическое состояние внутренних органов и систем, место введения воздуха и ксенона, забирали кусочки тканей (кожа с подкожной клетчаткой с места, где проводились инъекции, почки, печень, сердце, селезенка, поджелудочная железа, легкие) на гистологическое исследование с последующей фиксацией их в 10%-м нейтральном формалине (pH 7.4) и окраской гематоксилин-эозином.

Для оценки скорости всасывания ксенона применялась балльная система измерения сформировавшегося после инъекции воздуха или ксенона желвака:

- 0 баллов – интактное животное (рис. 1);
- 1 балл – небольшой желвак < 2,5 см в диаметре (рис. 2);
- 2 балла – желвак среднего объема от 2,5–5 см в диаметре (рис. 3);
- 3 балла – объемный желвак > 5 см в диаметре (рис. 4).



Рисунок 1. Интактное животное
Figure 1. An intact animal



Рисунок 2. Небольшой желвак < 2,5 см в диаметре
Figure 2. A small nodule < 2.5 cm in diameter



Рисунок 3. Желвак среднего объема от 2,5–5 см в диаметре
Figure 3. A medium-sized nodule 2.5–5 cm in diameter



Рисунок 4. Объемный желвак > 5 см в диаметре
Figure 4. A bulky nodule > 5 cm in diameter

Биохимический и клинический анализы крови проводились в лаборатории ФГБУ ФСНКЦ ФМБА Российской Федерации.

Статистическая обработка осуществлялась на персональном компьютере с использованием программы Excel. Вычислялось среднее значение, стандартное отклонение, двухвыборочный t-критерий Стьюдента для независимых выборок по формуле

$$t_e = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{N_1} + \frac{\sigma_2^2}{N_2}}}$$

где M_1 – среднее арифметическое первой выборки; M_2 – среднее арифметическое второй выборки; σ_1 – стандартное отклонение первой выборки; σ_2 – стандартное отклонение второй выборки; N_1 – объем первой выборки; N_2 – объем второй выборки. Доверительный интервал определялся относительно контрольной группы.

Полученные результаты

В ходе эксперимента выживаемость животных составила 100% в обеих группах. Ежедневное наблюдение не выявило различий в поведении животных, интенсивности и характере двигательной активности, тоне скелетных мышц, потреблении корма и воды в опытной и экспериментальной группах. Крысы вели себя спокойно, слабо реагировали на звуковые раздражения, а также на тактильные воздействия в месте введения воздуха или ксенона. Они охотно потребляли привычный корм и воду, двигательная активность их полностью сохранялась, они свободно перемещались по клетке. Крысы занимались аутогрумингом с обычной одинаковой между группами интенсивностью. Не выявлено изменений в состоянии шерстного покрова и слизистых глаз.

При введении воздуха и ксенона подкожно в дорзальную область грудной клетки местных воспалительных изменений не было ни у одного из грызунов. Волосистой покров был сохранен в исходном виде, покраснений или отеков не обнаружено.

В результате эксперимента было выявлено, что скорость всасывания воздуха и ксенона при подкожном введении были идентичны. Введенный газ не успевал полностью всосаться за 48 ч (интервал между введениями). Таким образом, у некоторых животных желвак достигал 5–7 см в диаметре в середине эксперимента.

В то же время увеличение диаметра желвака повышало площадь всасывания газа, что приводило к увеличению скорости абсорбции.

Показатели динамики массы тела в контрольных и опытной группах оказались идентичны, что также указывает на безопасный эффект применения ксенона (табл. 1).

Показатели сыворотки крови были в пределах физиологической нормы, достоверных различий между контрольной и опытной группой не выявлено (табл. 2).

При вскрытии животных после их выведения из эксперимента провели макроскопическое исследование: внутренние органы в торакальной и абдоминальной полостях были обычными по цвету, консистенции и анатомо-топографическим параметрам в обеих группах. В месте введения ксенона видимых изменений в подкожной клетчатке нет, также как и в месте введения воздуха в контрольной группе. На коже в группах «контроль-воздух» и «ксенон» видны следы инъекций.



Рисунок 5. Размер желвака у крыс 2-й и 3-й группы
Figure 5. The size of the nodule in rats of groups 2 and 3

Таблица 1
Изменение массы тела крыс исходно и при введении воздуха и ксенона
Table 1
Body weight change in rats initially and after the injection of air and xenon

Период наблюдения, сут.	Масса животных, г			p
	Группа 1 (M ± σ)	Группа 2 (M ± σ)	Группа 3 (M ± σ)	
Исходная масса	285,2 ± 2,10	278,3 ± 2,8	276,5 ± 2,65	≥ 0,05
1	288,0 ± 2,15	281,2 ± 3,5	278,5 ± 3,08	≥ 0,05
3	291,2 ± 3,4	289,1 ± 2,34	283,3 ± 2,7	≥ 0,05
7	302,3 ± 2,6	303,1 ± 2,75	297,6 ± 1,94	≥ 0,05
9	304,8 ± 1,78	305,6 ± 3,42	305,0 ± 2,65	≥ 0,05
14	310,5 ± 3,4	308,8 ± 3,55	309,2 ± 3,2	≥ 0,05

Таблица 2
Средние показатели сыворотки крови в исследуемых группах
Table 2
Average values of blood serum in the studied groups

Показатель	Группа 1 (M ± σ)	Группа 2 (M ± σ)	Группа 3 (M ± σ)	p
Эритроциты *10 ¹² /л	7,21 ± 0,72	7,19 ± 0,37	7,28 ± 0,58	≥ 0,05
Гемоглобин (г/л)	120,33 ± 2,08	118,0 ± 3,1	116,67 ± 3,86	≥ 0,05
Лейкоциты *10 ⁹ /л	7,50 ± 0,46	7,35 ± 0,26	9,45 ± 1,74	≥ 0,05
Тромбоциты *10 ⁹ /л	510,22 ± 59,27	555,16 ± 78,83	530,28 ± 63,28	≥ 0,05
Общий белок, г/л	66,66 ± 4,86	63,97 ± 3,74	66,78 ± 3,9	≥ 0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,76 ± 0,25	4,50 ± 0,27	4,69 ± 0,21	≥ 0,05
Мочевина, ммоль/л	5,13 ± 0,6	6,30 ± 0,76	6,87 ± 0,35	≥ 0,05
Креатинин, мкмоль/л	41,67 ± 5,13	42,5 ± 3,27	46,67 ± 3,99	≥ 0,05
Билирубин, ммоль/л	0,8 ± 0,1	1,03 ± 0,41	0,76 ± 0,11	≥ 0,05

При гистологическом исследовании образцов тканей крыс из группы 3 значимых изменений не обнаружено.

Гистологическое описание образцов эпителия, взятого с места инъекции газа (рис. 6): «Многослойный плоский ороговевающий эпителий нормального гистологического строения с участками углублений вплоть до рыхлой соединительной ткани, со скудной кератинизацией (точки введения иглы с исследуемым веществом). Все прочие слои вплоть до мышечного нормального гистологического строения. Отмечается расширение части протоков сальных желез с пролиферацией их эпителия».

Паренхима печени (рис. 7): «дольково-балочное строение сохранено. Полнокровие централобулярных отделов. Единичные гепатоциты в состоянии мелкокапельной жировой дистрофии. Отдельные центральные вены расширены, полнокровные. В портальных трактах скудная лимфогистиоцитарная инфильтрация, полнокровие портальных вен».

Паренхима почки (рис. 8): интракортикальные и юкстамедуллярные клубочки нормальных размеров и форм, в большинстве из них среди мезангиальных клеток располагаются единичные эритроциты. Эпителий дистальных извитых канальцев

с незначительными дистрофическими изменениями. В пирамидах отмечаются собирательные трубочки и участки петли Генле нормального гистологического строения, без особенностей.

Таким образом, за время эксперимента не выявлено отрицательных эффектов парапупмонального введения ксенона как на структуру, так и на функцию внутренних органов животных.

Выводы

1. Скорость всасывания ксенона и воздуха в эксперименте была одинаковой. За промежуток времени между введениями (48 ч) полного рассасывания желвака не происходило, однако к 14-у дню происходила почти полная элиминация введенного подкожно газа.

2. В экспериментальной и обеих контрольных группах различий в поведении крыс за период наблюдения не выявлено.

3. Воспалительных изменений в месте введения ксенона, патологических изменений в гистологической картине эпителия кожи, паренхиме печени и почек, отклонений ряда показателей биохимии крови отмечено не было.

4. Во всех трех группах не было различий в скорости привеса у экспериментальных животных.

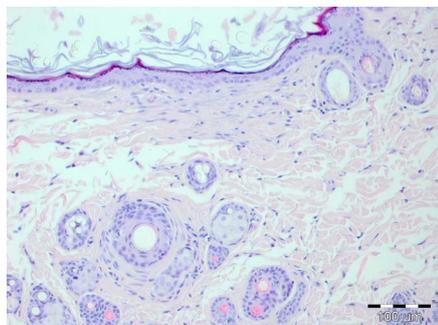


Рисунок 6. Эпителий, взятый с места инъекции газа у крысы группы 3
 Figure 6. Epithelium taken from a gas injection site of a rat from group 3

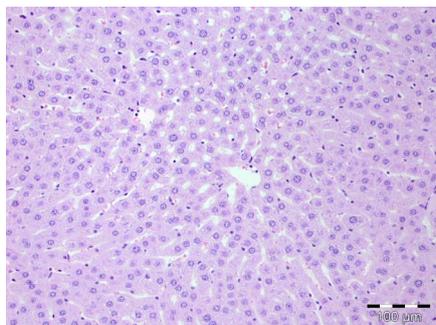


Рисунок 7. Печень крысы из группы 3
 Figure 7. Liver of a rat from group 3

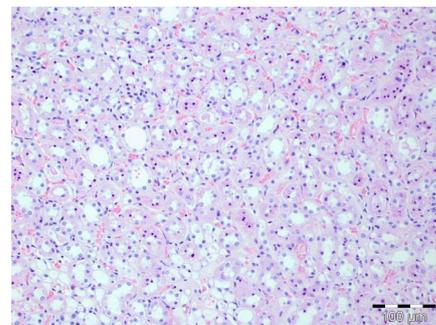


Рисунок 8. Паренхима почки крысы из группы 3
 Figure 8. Kidney parenchyma of a rat from group 3

Литература/references

1. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: A review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth.* 2019;123(2):273–283. PMID: 31079836. PMCID: PMC6676152. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.023>
2. Larsson C, Hansson EE, Sundquist K, et al. Chronic pain in older adults: prevalence, incidence, and risk factors. *Scand J Rheumatol.* 2017;46(4):317–325. PMID: 27885914. <https://doi.org/10.1080/03009742.2016.1218543>
3. Gobina I, Villberg J, Välimaa R. Prevalence of self-reported chronic pain among adolescents: evidence from 42 countries and regions. *Eur J Pain.* 2019;23(2):316–326. PMID: 30098106. <https://doi.org/10.1002/ejp.1306>
4. Malon J, Shah P, Koh WY, et al. Characterizing the demographics of chronic pain patients in the state of Maine using the Maine all payer claims database. *BMC Public Health.* 2018;18(1):810. PMID: 29954350. PMCID: PMC6022454. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5673-5>
5. Maly A, Vallerand AH. Neighborhood, socioeconomic, and racial influence on chronic pain. *Pain Manag Nurs.* 2018;19:14–22. PMID: 29422123. PMCID: PMC8895435. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2017.11.004>
6. Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, et al. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2019;33:2058738419838383. PMID: 30900486. PMCID: PMC5431761. <https://doi.org/10.1177/2058738419838383>
7. Thomson SJ, Tavakkolizadeh M, Love-Jones S. Effects of rate on analgesia in kilohertz frequency spinal cord stimulation: Results of the PROCO randomized controlled trial. *Neuromodulation.* 2018;21(1):67–76. PMID: 29220121. PMCID: PMC5814855. <https://doi.org/10.1111/ner.12746>
8. Dones I, Levi V. Spinal Cord Stimulation for Neuropathic Pain: Current Trends and Future Applications. *Brain Sci.* 2018;8(8):138. PMID: 30042314. PMCID: PMC6119923. <https://doi.org/10.3390/brainsci8080138>
9. Stewart K. Recent advances in the management of chronic pain. *Prescriber.* 2017;(28):2. <https://doi.org/10.1002/psb.1542>
10. Meske DS, Lawal OD, Elder H, et al. Efficacy of opioids versus placebo in chronic pain: a systematic review and meta-analysis of enriched enrollment randomized withdrawal trials. *J Pain Res.* 2018;11:923–934. PMID: 29765246. PMCID: PMC5939920. <https://doi.org/10.2147/jpr.s160255>
11. Richebé P, Rivat C, Creton C, et al. Nitrous oxide revisited: evidence for potent antihyperalgesic properties. *Anesthesiology.* 2005;103(4):845–854. PMID: 16192778. <https://doi.org/10.1097/0000542-200510000-00024>
12. Giacalone M, Abramo A, Giunta F, et al. Xenon-related analgesia: a new target for pain treatment. *Clin J Pain.* 2013;29(7):639–643. PMID: 23328329. <https://doi.org/10.1097/ajp.0b013e31826b12f5>
13. Mendes FF, Gomes ME. Xenon: pharmacology and clinical use. *Rev Bras Anestesiol.* 2003;53(4):535–542. PMID: 19475306.
14. Назаров И.П. Озоновая, ксененовая и озон-ксененовая терапия. *Биорадикалы и антиоксиданты.* 2016;3(2):74–152.
15. Назаров И.П. Ozone, xenon and ozone-xenon therapy. *Bioradicals and antioxidants.* 2016;3(2):74–152. (In Russ.).
16. Абрашова Т.В., Соколова А.П., Селезнева А.И. и др. Вариабельность биохимических и гематологических показателей у лабораторных крыс в зависимости от линии и возраста. *Международный вестник ветеринарии.* 2010;2:55–60.
17. Abrashova TV, Sokolova AP, Selezneva AI, et al. Variability of biochemical and hematological parameters in laboratory rats

depending on the line and age. *International Bulletin of Veterinary Medicine.* 2010;2:55–60. (In Russ.).

Сведения об авторах

Хиновкер Владимир Владимирович, к. м. н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации, Федеральный сибирский научно-клинический центр федерального медико-биологического агентства; доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-3162-6298>

Веселова Ольга Федоровна, к. м. н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-6126-665X>

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

Хиновкер Екатерина Владимировна, ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-8860-9480>

Газенкамф Андрей Александрович, к. м. н., доцент, заведующий стационарным отделением скорой медицинской помощи, Краевая клиническая больница (Красноярск, Россия). <http://orcid.org/0000-0001-8515-2991>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Vladimir V. Khinovker, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal Siberian Research Clinical Centre of the Federal Medical Biological Agency; Associate Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care IVE, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-3162-6298>

Olga F. Veselova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology with a course of postgraduate education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-6126-665X>

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

Ekaterina V. Khinovker, Resident of the Department of Anesthesiology and Intensive Care IVE, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-8860-9480>

Andrey A. Gazenkampf, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Hospital Emergency Department, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital (Krasnoyarsk, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0001-8515-2991>

Conflict of interest: none declared.



Клинический случай хирургического лечения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза у пациента с полиорганной недостаточностью

**М.А. Салов*, А.С. Шуляковская, И.Н. Данилов, Т.Д. Глебовская, К.Б. Лапшин, А.Б. Далматова,
Е.В. Цветкова, Д.Б. Наседкин, А.А. Ковалев, С.Е. Лапшина, А.Е. Неймарк**

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

* М.А. Салов, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, 197341, Санкт-Петербург,
ул. Аккуратова, 2, max.salov@mail.ru

Поступила в редакцию 2 июня 2022 г. Исправлена 7 июля 2022 г. Принята к печати 18 июля 2022 г.

Резюме

Амиодарон – это препарат, применяемый в лечении жизнеугрожающих аритмий, прием которого может приводить к развитию амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза. Чаще всего лечение данной патологии осуществляется консервативными методами, к хирургическому лечению прибегают в случае рефрактерного к медикаментозному лечению тиреотоксикоза. В данном клиническом примере описан случай хирургического лечения пациентки с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом, прогрессирующей сердечной недостаточностью, неврологической патологией, двухсторонней пневмонией, функционирующей трахеостомой, системным инфекционным процессом, синдромом полиорганной дисфункции, которая находилась на лечении в отделении интенсивной терапии. В связи с отсутствием ответа на терапию антигипертиреозными препаратами (тиамазолом, препаратами лития и пульс-терапией преднизолоном) и прогрессирующим ухудшением состояния в короткие сроки по жизненным показаниям больной выполнена тиреоидэктомия. В послеоперационном периоде отмечено уменьшение проявлений хронической сердечной недостаточности. Достигнут медикаментозный контроль нарушений ритма сердца. Хирургический этап протекал без осложнений в 30-дневный период. Пациентка выписана на амбулаторное восстановительное лечение.

Ключевые слова: амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, амиодарон, тиреоидэктомия, сердечная недостаточность, трахеостомия

Цитировать: Салов М.А., Шуляковская А.С., Данилов И.Н., Глебовская Т.Д., Лапшин К.Б., Далматова А.Б., Цветкова Е.В., Наседкин Д.Б., Ковалев А.А., Лапшина С.Е., Неймарк А.Е. Клинический случай хирургического лечения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза у пациента с полиорганной недостаточностью. *Инновационная медицина Кубани.* 2022;(3): 58–63. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-58-63>

A case report of surgical treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis in a patient with multiple organ failure

**Maksim A. Salov*, Anastasia S. Shulyakovskaya, Ivan N. Danilov, Tatiana D. Glebovskaya,
Kirill B. Lapshin, Anna B. Dalmatova, Elena V. Tsvetkova, Dmitry B. Nasedkin, Alexander A. Kovalev,
Sofya E. Lapshina, Alexander E. Neymark**

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

* Maksim A. Salov, Almazov National Medical Research Centre, 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, max.salov@mail.ru

Received: June 2, 2022. Received in revised form: July 7, 2022. Accepted: July 18, 2022.

Abstract

Amiodarone is a drug used in the treatment of life-threatening arrhythmias, which can lead to the development of amiodarone-induced thyrotoxicosis. In most cases this pathology can be treated by conservative methods; surgical treatment is resorted to in cases of thyrotoxicosis refractory to medical treatment.

This case report describes surgical treatment of a patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis, progressive heart failure, neurological pathology, bilateral pneumonia, functioning tracheostomy, systemic infectious process, multiple organ dysfunction syndrome, who was treated in the intensive care unit. Due to the lack of response to therapy with antithyroid drugs (thiamazole, lithium preparations and pulse therapy with prednisolone) and a progressive deterioration of the condition in a short period of time, according to vital indicators, the patient underwent thyroidectomy. In the postoperative period, there was a decrease in the occurrence of chronic heart failure symptoms. Medical control of cardiac arrhythmias was achieved. Surgical stage proceeded without complications in the period of 30-days. The patient was discharged for outpatient rehabilitation treatment.



Keywords: amiodarone induced thyrotoxicosis, amiodarone, thyroidectomy, heart failure, tracheostomy

Cite this article as: Salov M.A., Shulyakovskaya A.S., Danilov I.N., Glebovskaya T.D., Lapshin K.B., Dalmatova A.B., Tsvetkova E.V., Nasedkin D.B., Kovalev A.A., Lapshina S.E., Neymark A.E. A case report of surgical treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis in a patient with multiple organ failure. *Innovative Medicine of Kuban.* 2022;(3):58–63. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-58-63>

Введение

Амиодарон является одним из наиболее эффективных и часто назначаемых антиаритмических препаратов, который оказывает влияние на метаболизм гормонов щитовидной железы в связи с высоким содержанием йода [1].

По данным литературы, применение амиодарона приводит к нарушению функции щитовидной железы в 15–20% случаев, при этом частота развития амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза (АИТ) составляет от 3 до 15% [2–6]. Принято выделять амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 и 2 типа, а также смешанную форму. Тиреоидэктомия является эффективным методом лечения рефрактерного к лекарственной терапии АИТ, однако считается, что ее применение ограничено в связи с более высоким уровнем периоперационных осложнений и летальности по сравнению с тиреоидэктомией, выполненной по поводу болезни Грейвса или токсического многоузлового зоба [7]. По результатам когортного исследования, проведенного в клинике Mayo (Соединенные Штаты Америки) в течение 14 лет, из 370 случаев АИТ тиреоидэктомия была выполнена только 17 пациентам (4,6%) [4].

Однако в ряде исследований авторы отмечают низкую частоту периоперационных осложнений тиреоидэктомии у пациентов с рефрактерным к лекарственной терапии АИТ, что может быть связано с наличием в данных клиниках мультидисциплинарной команды и особенностями анестезиологической службы [8–10]. Так, в частности, в ретроспективном исследовании, выполненном в центре трансплантации сердца St Vincent's Hospital (Австралия), тиреоидэктомия была проведена 24 пациентам с АИТ. У 38% пациентов на момент операции по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) было зарегистрировано снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) ниже 30%. В послеоперационном периоде не было зафиксировано кардиореспираторных осложнений или летальных исходов [11].

По данным ретроспективного исследования D. Carpellani и соавт., охватывающего 20-летний период, уровень общей летальности и летальности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний через 5 и 10 лет у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению по поводу АИТ, были статистически значимо ниже, чем у больных, получавших медикаментозную терапию. Данное различие было наиболее выражено у больных с промежуточной и низкой ФВ ЛЖ, тогда как у пациентов с нормальной ФВ различий получено не было [12].

В соответствии с клиническими рекомендациями Европейской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению амиодарон-ассоциированных нарушений щитовидной железы 2018 г. (2018 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction) тиреоидэктомия в качестве метода лечения АИТ может рассматриваться в следующих случаях: отсутствие эффекта от медикаментозной терапии; необходимость продолжения терапии амиодароном; развитие нежелательных побочных эффектов медикаментозной терапии; наличие жизненных показаний в случае ухудшения течения заболевания сердечно-сосудистой системы [3].

В данной публикации продемонстрирован случай комплексного лечения больной, находившейся в отделении интенсивной терапии с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом и тяжелым коморбидным статусом.

Материал и методы

Пациентка X., 51 год, страдает фибрилляцией предсердий (ФП) с 2018 г., проявляющейся перебоями в работе сердца и общей слабостью, по поводу которой был назначен амиодарон в дозе 200 мг в сут. перорально. Больная получала амиодарон с октября 2018 по июль 2019 г. 03.07.2019 г. женщина госпитализирована в городскую больницу с клинической картиной пароксизма ФП, последний купирован, даны рекомендации о продолжении терапии амиодароном в прежней дозе. Однако, со слов больной, в июле 2019 г. амиодарон был отменен. Причину отмены – самостоятельно или по назначению специалиста – выяснить не удалось. При этом пациентка не контролировала тиреоидный статус ни до назначения амиодарона, ни во время приема препарата. В мае 2021 г. впервые выявлен тиреотоксикоз. По данным лабораторных исследований: тиреотропный гормон (ТТГ) – 0,005 мкМЕ/мл (0,350–4,940), свободный тироксин (СТ4) – 90,75 пмоль/л (9,0–19,0). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы от 01.06.21 г.: эхоструктура неоднородная за счет чередования гипо- и гиперэхогенных участков. Объем правой доли – 34,0 мл³, по задней поверхности гиперэхогенный узел (псевдоузел?) размерами 0,7×0,6×0,55 см, однородный, в режиме цветового доплеровского картирования аваскулярный. Объем левой доли – 25,3 мл³, в средней трети по передней поверхности определяется гиперэхогенный узел 1,1×0,7×0,85 см с нечеткими ровными контурами, неоднородный по структуре за счет анэхогенных включений, в режиме цветового доплеровского

картирования (ЦДК) – единичный перинодулярный кровоток, TIRADS 3. Общий объем железы – 59,3 мл³ (при норме до 18 мл³). Регионарные лимфатические узлы не лоцируются. Васкуляризация щитовидной железы при ЦДК умеренно усилена, пиковые систолические скорости кровотока в щитовидных артериях изменены до 38 см/сек.

01.06.21 г. пациентка консультирована эндокринологом НМИЦ им. В.А. Алмазова с представлением об амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе 1 типа или болезни Грейвса, рекомендовано лечение тиамазолом в дозе 30 мг в сут., терапия была инициирована 02.06.21 г. Больная самостоятельно прекратила прием препарата через 5 дней.

21.06.21 г. больная прибыла в приемное отделение ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с целью госпитализации в эндокринологическое отделение. На момент осмотра предъявляла жалобы на одышку как в покое, так и при минимальной физической нагрузке, учащенное сердцебиение, периодическое ощущение дрожи в теле, отеки нижних конечностей, увеличение в объеме живота.

Диагностирована фибрилляция предсердий, тахисистолия с ЧСС до 180 уд/мин, декомпенсация хронической сердечной недостаточности до 4-го функционального класса (одышка в покое, асцит, анasarка, отеки нижних конечностей). Больная госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии.

По данным ЭхоКГ при поступлении ФВ по Simpson – 31%, глобальная сократительная способность левого и правого желудочков тяжело снижена за счет диффузной гипокинезии, расчетное систолическое давление в легочной артерии 40–45 мм рт. ст., нижняя полая вена расширена, коллабирует на вдохе менее 20%. По данным обследования от 21.06.21 г.: свободный трийодтиронин (СТ3) – 25,15 пмоль/л (2,63–5,69), СТ4 – 93,07 пмоль/л, ТТГ – 0,001 мМЕ/л. Антитела к рецепторам ТТГ – 13,94 МЕ/л (< 1,75), что подтверждало наличие болезни Грейвса. Возобновлена терапия тиамазолом в дозе 30 мг/сут.

После стабилизации состояния, некоторого уменьшения проявлений сердечной недостаточности 25.06.2021 г. пациентка переведена в кардиологическое отделение центра, также под наблюдением эндокринолога. Однако, несмотря на проводимую терапию тиамазолом, отмечался рост показателей СТ4, СТ3, была увеличена дозировка препарата до 40 мг в сут., начата пероральная терапия преднизолоном 30 мг в сут. На фоне комбинированной терапии уровни СТ3 и СТ4 снизились.

04.07.21 г. у больной развились явления дизартрии, левостороннего гемипареза. По данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга: КТ-признаки сформировавшейся зоны острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в правой

височно-теменно-затылочной области и области островка справа (бассейн правой средней мозговой артерии) размерами 6,2×3,5×5,7 см. Пациентка переведена для лечения в отделение реанимации. Лабораторно от 05.07.21 г. сохранялся тиреотоксикоз без существенной динамики уровня тиреоидных гормонов: ТТГ 0,001 мМЕ/л, СТ4 – 62,9 пмоль/л, СТ3 – 12,08 пмоль/л. По данным суточного кардиомониторирования от 06.07.21 г. сохранялась ФП с частотой от 161 до 190 (средняя 176) уд/мин в течение всего периода наблюдения.

Учитывая острый период ОНМК, было принято решение об уменьшении дозы преднизолона до 20 мг/сут. По поводу некупируемого тиреотоксикоза с выраженной тахисистолией к терапии был добавлен карбонат лития в дозе 900 мг/сут.

С 09.07.21 г. отмечено появление фебрильной лихорадки, тогда же зарегистрировано повышение маркеров системной воспалительной реакции, в посевах крови грамположительные кокки. По данным КТ органов грудной клетки диагностирована двухсторонняя полисегментарная пневмония. Пациентке назначена антибактериальная терапия согласно выявленной чувствительности микроорганизмов. Через 2-е суток сформирована трахеостома.

На фоне проводимой многокомпонентной терапии (тиамазол, преднизолон, карбонат лития) при контроле 12.07.2021 г. отмечалась положительная динамика: СТ3 – 7,56 пмоль/л, СТ4 – 28,3 пмоль/л. Клинически отмечено урежение ЧСС до 110–120 уд/мин, регресс явлений сердечной недостаточности, по результатам ЭхоКГ увеличение фракции выброса по Simpson до 45%. Принимая во внимание генерализованный инфекционный процесс, было решено снизить дозу перорального преднизолона до 10 мг/сут. На 5-е сутки от момента снижения дозы отмечено значимое повышение уровня тиреоидных гормонов, преимущественно за счет СТ4 с 28,3 от 12.07.21 г. до 128,7 пмоль/л от 16.07.21 г., СТ3 с 7,56 от 12.07.21 до 30,6 пмоль/л от 16.07.21 г. При расчете соотношение СТ4/СТ3 составило 4,18. Сложилось представление о текущем деструктивном процессе в щитовидной железе и прогрессировании тиреотоксикоза «утечки».

Учитывая тяжесть состояния пациентки, наличие трахеостомы, нарушение глотания, было принято решение о внутривенном введении преднизолона в дозе 180 мг/сут. Терапия карбонатом лития отменена, продолжена терапия тиамазолом в прежней дозе. На фоне купирования явлений тиреотоксикоза и контроля ЧСС отмечена регрессия явлений сердечной недостаточности: по данным ЭхоКГ увеличение фракции выброса по Simpson до 45%. Однако при уменьшении дозы преднизолона снова возник рецидив тиреотоксикоза.

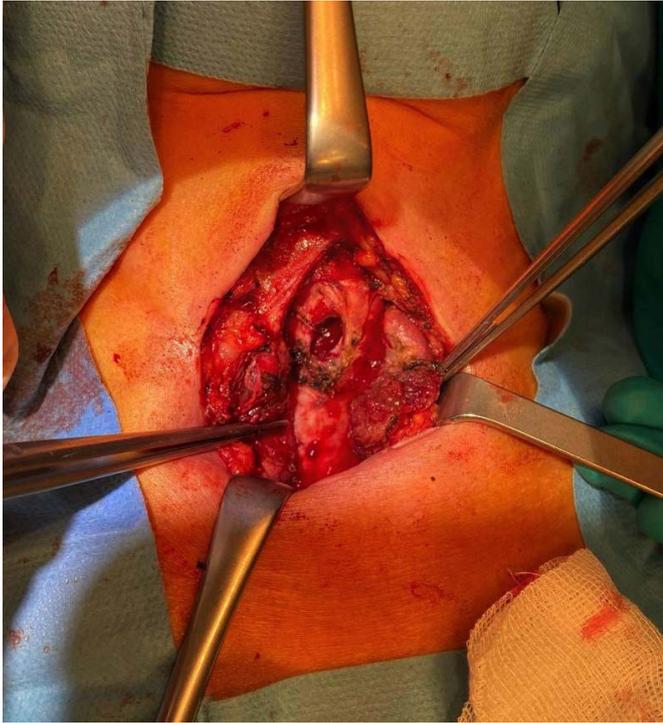


Рисунок 1. Операционная рана – трахеостомический дефект, пересеченный перешеек щитовидной железы
 Figure 1. Surgical wound. The tracheostomy defect, transected isthmus of the thyroid gland

29.07.21 г. проведен мультидисциплинарный консилиум. Больной с клиническими проявлениями сепсиса, текущего инфекционного процесса в виде слизисто-гнойного эндобронхита со значимым титром полирезистентной флоры в посевах бронхо-альвеолярного лаважа и высоким риском прогрессирования системного инфекционного процесса, в связи с необходимостью купирования тиреотоксикоза, адекватно неподдающегося медикаментозному лечению, а также с целью расширения возможностей антиаритмической терапии, уменьшения длительности иммуносупрессивной терапии глюкокортикостероидам, определены жизненные показания к тиреоидэктомии в короткие сроки.

От предоперационной тонкоигольной аспирационной биопсии узла левой доли щитовидной железы принято решение воздержаться ввиду наличия трахеостомы и, соответственно, технической сложности выполнения манипуляции. Следует отметить, что несмотря на вышеописанные диагнозы и выраженный неврологический дефицит, интоксикацию, женщина на момент осмотра была в сознании, ориентирована во времени и собственной личности, что позволило получить согласие на вмешательство.

Результаты

04.08.2021 г. выполнена тиреоидэктомия. В операционную приглашен ЛОР-врач. После индукции наркоза проведена бронхоскопия через трахеостомическую

канюлю. Видимая часть трахеи свободно проходима, просветы бронхов прослеживаются, содержат умеренное количество серозно-слизистой жидкой мокроты – диффузный, катаральный эндобронхит. В ходе интубации трахеи трахеостомическая канюля удалена. Доступ к щитовидной железе был осуществлен по Кохеру с полным иссечением краев трахеостомического канала вплоть до трахеи. Дефект в трахее располагался выше перешейка щитовидной железы (рис. 1). При осмотре правая доля щитовидной железы размерами 7,0×4,0×3,0 см, левая доля – 6,0×3,0×2,5 см, перешеек также увеличен. Щитовидная железа мобилизована экстрафасциально с использованием биполярного коагулятора Ligasure. Перешеек железы пересечен с целью этапного удаления ее долей. Визуализированы в типичных местах возвратные гортанные нервы и большая часть околощитовидных желез. Верхние и нижние щитовидные сосуды лигированы. Выполнена тиреоидэктомия, в претрахеальные пространства установлен дренаж, выведен через контрапертуру чуть выше яремной вырезки, подключен к вакууму.

Пациентка интраоперационно обсуждена с участниками консилиума, с учетом риска развития острой дыхательной недостаточности в раннем послеоперационном периоде, связанной с перенесенным ОНМК и осложненным течением заболевания, принято решение сохранить трахеостому. Выполнено послойное ушивание раны с формированием нового трахеостомического канала с отграничением последнего от паратрахеальных и подкожных пространств. В ходе эктубации трахеи последняя канюлирована трахеостомической трубкой прежнего диаметра.

Послеоперационный период протекал без хирургических осложнений (рис. 2). Лабораторный мониторинг в 1-е сутки: паратиреоидный гормон – 47,7 пг/мл (15–65 пг/мл), кальций ионизированный – 1,23 ммоль/л (1,16–1,32). Начата гормонозаместительная терапия



Рисунок 2. Вид послеоперационной раны на 13-е сутки после оперативного вмешательства
 Figure 2. Postoperative wound on the 13th day after surgical treatment

левотироксином в дозе 50 мкг, продолжена терапия преднизолоном 120 мг в сут. На 2-е сутки после оперативного вмешательства доза преднизолона снижена до 60 мг в сут., доза левотироксина увеличена до 75 мкг. На 3-и сутки преднизолон отменен, однако в связи с проявлениями надпочечниковой недостаточности на 5-е сутки после операции возобновлен прием препарата в дозе 60 мг в сут. В ходе дальнейшего лечения проводилось снижение дозы преднизолона в течение 2-х недель.

На 8-е сутки после операции выполнена прямая ларингоскопия: голосовые связки расположены симметрично, смыкаются при фонации. После контрольной бронхоскопии трахея деканюлирована. На 10-е сутки после операции больная переведена в кардиологическое отделение.

По данным контрольной ЭхоКГ отмечено увеличение ФВ по Simpson до 55%. На 12-е сутки на фоне гормонозаместительной терапии левотироксином в дозе 75 мкг после оперативного вмешательства уровень СТ4 составил 15,3 пмоль/л.

Пациентка выписана на 30-е сутки после операции в гемодинамически и клинически стабильном состоянии, на терапии антиаритмическими препаратами и преднизолоном 2,5 мг в сут. Трахеостомический дефект закрылся самостоятельно на 27-е сутки после оперативного вмешательства (рис. 3). По результатам гистологического исследования операционного материала – диффузно-узловой токсический зоб на фоне терапии.

При телефонном контакте с пациенткой через 5 мес. после выписки получены данные об ее удовлетворительном состоянии, успешном расширении двигательного режима (прогулки на улице), на фоне заместительной терапии левотироксином – эутиреоз (ТТГ – 2,5 мМЕ/л).



Рисунок 3. Вид послеоперационной раны в день выписки из больницы

Figure 3. Postoperative wound on the day of discharge from the hospital

Обсуждение

В данном клиническом наблюдении представлен случай успешного хирургического лечения текущего амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза у трахеостомированной реанимационной больной с проявлениями синдрома полиорганной дисфункции различной степени компенсации. В зарубежной и отечественной литературе нами не найдено публикаций о подобном опыте, хотя, несомненно, такие вмешательства проводились.

Заключение

Несмотря на то, что в большинстве случаев АИТ лечится консервативно, хирургическое лечение может являться единственным методом коррекции данной патологии.

Лечение такой категории больных, на наш взгляд, возможно лишь в условиях многопрофильного стационара с возможностью проведения мультидисциплинарного консилиума.

Выполнение тиреоидэктомии в условиях текущего системного воспалительного процесса на фоне функционирующей трахеостомы возможно при соблюдении адекватных хирургических принципов и рационально подобранной антибактериальной терапии.

Тиреоидэктомия по поводу АИТ, выполненная по показаниям, имеет доказанную эффективность в лечении тиреотоксической кардиомиопатии и ее проявлений. В данном случае – постоянной формы ФП и хронической сердечной недостаточности.

Литература/References

1. Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA, et al. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends in cardiovascular medicine*. 2019;29(5):285–295. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.09.005>
2. Гринева Е.Н., Цой У.А., Каронова Т.Л. и др. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2020;16(2):12–24. <https://doi.org/10.14341/ket12693>
3. Grineva EN, Tsoy UA, Karonova TL, et al. Draft of the Federal Clinical Recommendations for diagnosis and treatment of amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16(2):12–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/ket12693>
4. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2018;7(2):55–66. <https://doi.org/10.1159/000486957>
5. Kotwal A, Clark J, Lyden M, et al. Thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis: Mayo Clinic Experience. *J Endocr Soc*. 2018;2(11):1226–1235. <https://doi.org/10.1210/js.2018-00259>
6. Maqdasy S, Benichou T, Dallel S, et al. Issues in amiodarone-induced thyrotoxicosis: update and review of literature. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2019;80(1):54–60. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.05.001>
7. Kinoshita S, Hayashi T, Wada K, et al. Risk factors for amiodarone-induced thyroid dysfunction in Japan. *Journal of Arrhythmia*. 2016;32(6):474–480. <https://doi.org/10.1016/j.joa.2016.03.008>

7. Houghton SG, Farley DR, Brennan MD, et al. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. *World J Surg.* 2004;28:1083–1087. <https://doi.org/10.1007/s00268-004-7599-6>

8. Tomisti L, Materazzi G, Bartalena L, et al. Total thyroidectomy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis and severe left ventricular systolic dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3515–3521. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1797>

9. Patel N, Inder WJ, Sullivan C, et al. An audit of amiodarone-induced thyrotoxicosis – do anti-thyroid drugs alone provide adequate treatment? *Heart Lung Circ.* 2014;23:549–554. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2014.01.013>

10. Gough J, Gough IR. Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis in patients with severe cardiac disease. *World J Surg.* 2006;30:1957–1961. <https://doi.org/10.1007/s00268-005-0673-x>

11. Isaacs M, Costin M, Bova R, et al. Management of amiodarone-induced thyrotoxicosis at a cardiac transplantation centre. *Frontiers in Endocrinology.* 2018;9:1–8. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00482>

12. Cappellani D, Papini P, Pingitore A, et al. Comparison Between Total Thyroidectomy and Medical Therapy for Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(1):242–251. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz041>

Сведения об авторах

Салов Максим Алексеевич, врач-хирург, отделение хирургических методов лечения онкологических больных, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9530-3447>

Шуляковская Анастасия Сергеевна, врач-хирург, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3663-1934>

Данилов Иван Николаевич, к. м. н., заведующий кафедрой факультетской хирургии с клиникой ИМО, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9540-7812>

Глебовская Татьяна Дмитриевна, к. м. н., заведующая отделением анестезиологии и реанимации № 6, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-1715-1465>

Лапшин Кирилл Борисович, заведующий отделением анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии № 14, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-7337-0972>

Далматова Анна Борисовна, к. м. н., врач-эндокринолог, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6077-7477>

Цветкова Елена Васильевна, врач-эндокринолог, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9487-2584>

Наседкин Дмитрий Борисович, заведующий отделением хирургических методов лечения онкологических больных, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4600-865X>

Ковалев Александр Андреевич, врач-хирург, отделение хирургических методов лечения онкологических больных, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5519-0014>

Лапшина Софья Евгеньевна, врач-хирург, отделение хирургических методов лечения онкологических больных, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6754-1942>

Неймарк Александр Евгеньевич, к. м. н., руководитель НИЛ хирургии метаболических нарушений, врач-хирург отделения хирургических методов лечения онкологических больных, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4925-0126>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Maksim A. Salov, Surgeon, Oncological Surgery Division, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9530-3447>

Anastasia S. Shulyakovskaya, Surgeon, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3663-1934>

Ivan N. Danilov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Faculty Surgery, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9540-7812>

Tatiana D. Glebovskaya, Cand. Sci. (Med.), Head of the Cardiac Anesthesiology Department no. 6, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1715-1465>

Kirill B. Lapshin, Head of Anesthesiology and Intensive Care Unit no. 14 with ICU Wards, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-7337-0972>

Anna B. Dalmatova, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6077-7477>

Elena V. Tsvetkova, Endocrinologist, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9487-2584>

Dmitry B. Nasedkin, Head of the Oncological Surgery Division, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4600-865X>

Alexander A. Kovalev, Surgeon, Oncological Surgery Division, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5519-0014>

Sofya E. Lapshina, Surgeon, Oncological Surgery Division, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6754-1942>

Alexander E. Neymark, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory for Surgery of Metabolic Disorders; Surgeon, Oncological Surgery Division, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4925-0126>

Conflict of interest: none declared.



A case report of surgical treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis in a patient with multiple organ failure

Maksim A. Salov*, Anastasia S. Shulyakovskaya, Ivan N. Danilov, Tatiana D. Glebovskaya, Kirill B. Lapshin, Anna B. Dalmatova, Elena V. Tsvetkova, Dmitry B. Nasedkin, Alexander A. Kovalev, Sofya E. Lapshina, Alexander E. Neymark

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

* Maksim A. Salov, Almazov National Medical Research Centre, 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, max.salov@mail.ru

Received: June 2, 2022. Received in revised form: July 7, 2022. Accepted: July 18, 2022.

Abstract

Amiodarone is a drug used in the treatment of life-threatening arrhythmias, which can lead to the development of amiodarone-induced thyrotoxicosis. In most cases this pathology can be treated by conservative methods; surgical treatment is resorted to in cases of thyrotoxicosis refractory to medical treatment.

This case report describes surgical treatment of a patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis, progressive heart failure, neurological pathology, bilateral pneumonia, functioning tracheostomy, systemic infectious process, multiple organ dysfunction syndrome, who was treated in the intensive care unit. Due to the lack of response to therapy with antithyroid drugs (thiamazole, lithium preparations and pulse therapy with prednisolone) and a progressive deterioration of the condition in a short period of time, according to vital indicators, the patient underwent thyroidectomy. In the postoperative period, there was a decrease in the occurrence of chronic heart failure symptoms. Medical control of cardiac arrhythmias was achieved. Surgical stage proceeded without complications in the period of 30-days. The patient was discharged for outpatient rehabilitation treatment.

Keywords: amiodarone induced thyrotoxicosis, amiodarone, thyroidectomy, heart failure, tracheostomy

Cite this article as: Salov M.A., Shulyakovskaya A.S., Danilov I.N., Glebovskaya T.D., Lapshin K.B., Dalmatova A.B., Tsvetkova E.V., Nasedkin D.B., Kovalev A.A., Lapshina S.E., Neymark A.E. A case report of surgical treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis in a patient with multiple organ failure. *Innovative Medicine of Kuban.* 2022;(3):58–63. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-58-63>

Клинический случай хирургического лечения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза у пациента с полиорганной недостаточностью

М.А. Салов*, А.С. Шуляковская, И.Н. Данилов, Т.Д. Глебовская, К.Б. Лапшин, А.Б. Далматова, Е.В. Цветкова, Д.Б. Наседкин, А.А. Ковалев, С.Е. Лапшина, А.Е. Неймарк

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

* М.А. Салов, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2, max.salov@mail.ru

Поступила в редакцию 2 июня 2022 г. Исправлена 7 июля 2022 г. Принята к печати 18 июля 2022 г.

Резюме

Амиодарон – это препарат, применяемый в лечении жизнеугрожающих аритмий, прием которого может приводить к развитию амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза. Чаще всего лечение данной патологии осуществляется консервативными методами, к хирургическому лечению прибегают в случае рефрактерного к медикаментозному лечению тиреотоксикоза.

В данном клиническом примере описан случай хирургического лечения пациентки с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом, прогрессирующей сердечной недостаточностью, неврологической патологией, двухсторонней пневмонией, функционирующей трахеостомой, системным инфекционным процессом, синдромом полиорганной дисфункции, которая находилась на лечении в отделении интенсивной терапии. В связи с отсутствием ответа на терапию анти тиреоидными препаратами (тиамазолом, препаратами лития и пульс-терапией преднизолоном) и прогрессирующим ухудшением состояния в короткие сроки по жизненным показаниям больной выполнена тиреоидэктомия. В послеоперационном периоде отмечено уменьшение проявлений хронической сердечной недостаточности. Достигнут медикаментозный контроль нарушений ритма сердца. Хирургический этап протекал без осложнений в 30-дневный период. Пациентка выписана на амбулаторное восстановительное лечение.

Ключевые слова: амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, амиодарон, тиреоидэктомия, сердечная недостаточность, трахеостомия



Цитировать: Салов М.А., Шуляковская А.С., Данилов И.Н., Глебовская Т.Д., Лапшин К.Б., Далматова А.Б., Цветкова Е.В., Наседкин Д.Б., Ковалев А.А., Лапшина С.Е., Неймарк А.Е. Клинический случай хирургического лечения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза у пациента с полиорганной недостаточностью. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(3): 58–63. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-58-63>

Introduction

Amiodarone is one of the most effective and commonly prescribed antiarrhythmic drugs. Due to the high content of iodine, this drug affects the thyroid hormone metabolism [1].

According to the literature data, the use of amiodarone leads to dysfunction of the thyroid gland in 15–20% of cases, while the incidence of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) ranges from 3 to 15% [2–6]. Commonly the amiodarone-induced thyrotoxicosis is classified into types 1, 2, and a mixed form. Thyroidectomy is an effective treatment for drug-refractory AIT, but its use is considered to be limited due to higher perioperative morbidity and mortality compared to thyroidectomy performed for Graves' disease or toxic multinodular goiter [7]. According to a cohort study that has been conducted at the Mayo Clinic (USA) for 14 years, out of 370 cases of AIT, thyroidectomy was performed only in 17 patients (4.6%) [4].

However, in a number of studies, the authors note a low incidence of perioperative complications of thyroidectomy in patients with AIT refractory to drug therapy, which may be due to the presence of a multidisciplinary team in these clinics and the peculiarities of the anesthetic service [8–10]. Thus, in a retrospective study performed at the St Vincent's Hospital Heart Lung Transplant Unit (Australia), thyroidectomy was performed in 24 patients with AIT. According to echocardiography, in 38% of patients at the time of surgery a decrease in the ejection fraction (EF) of the left ventricle was less than 30%. No cardiorespiratory complications or lethal outcomes were recorded in the postoperative period [11].

According to a retrospective study by D. Cappellani et al., covering a 20-year period, the level of overall mortality and mortality due to cardiovascular diseases after 5 and 10 years in patients undergoing surgical treatment for AIT was statistically significantly lower than in patients who received drug therapy. This difference was most pronounced in patients with intermediate and low left ventricular EF, while no differences were obtained in patients with normal EF [12].

According to 2018 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction thyroidectomy as a treatment for AIT can be considered in the following cases: no effect of drug therapy; the need to continue therapy with amiodarone; the development of unwanted side effects of drug therapy; the presence of vital indications in case of worsening of the course of the cardiovascular system disease [3].

This publication demonstrates a case of complex treatment of a patient who was in the intensive care unit with amiodarone-induced thyrotoxicosis and severe comorbid status.

Material and methods

Female patient X., 51 years old, since 2018 has been suffering from atrial fibrillation (AF), manifested by heart work interruptions and general weakness. She was prescribed amiodarone at a dose of 200 mg per day for oral administration and received the drug from October 2018 to July 2019. On July 3rd, 2019, the patient was hospitalized with a clinical picture of paroxysmal AF, it was stopped, recommendations were given to continue amiodarone therapy at the same dose. However, according to the patient, in July 2019 she stopped the intake of amiodarone. The reason for the drug cancellation – whether it was patient's or doctor's decision – has not been clarified. In addition to that, the patient did not control the thyroid status neither before the period of amiodarone intake nor during it. In May 2021, thyrotoxicosis was first detected. According to laboratory tests: thyroid-stimulating hormone (TSH) – 0.005 μ IU/ml (0.350–4.940), free thyroxine (FT4) – 90.75 pmol/l (9.0–19.0). According to the thyroid gland ultrasound examination dated June 1st, 2021: the echostructure is heterogeneous due to the alternation of hypo- and hyperechoic areas. The volume of the right lobe is 34.0 ml³, along the posterior surface there is a hyperechoic nodule (pseudonodule?) sized 0.7×0.6×0.55 cm, homogeneous, avascular in the color Doppler imaging. The volume of the left lobe is 25.3 ml³, in the middle part along the anterior surface there is a hyperechoic nodule 1.1×0.7×0.85 cm, with fuzzy, smooth contours, heterogeneous in structure due to anechoic inclusions, in the mode of color Doppler mapping (CDM) – a single perinodular blood flow, TIRADS 3. The total volume of the gland is 59.3 ml³ (the norm is less than 18 ml³). Regional lymph nodes are not located. Vascularization of the thyroid gland in CDM is moderately increased, peak systolic blood flow velocities in the thyroid arteries are changed to 38 cm/sec.

On June 1, 2021, the patient was consulted by an endocrinologist at the Almazov National Medical Research Centre on the topic of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 1 or Graves' disease. Treatment with thiamazole at a dose of 30 mg per day was recommended, therapy was initiated on June 2, 2021. The patient stopped taking the drug on her own initiative 5 days later.

On June 21, 2021, the patient arrived at the Almazov National Medical Research Centre for hospitalization in

the endocrinology department. During the examination among her complaints were shortness of breath both at rest and during minimal physical activity, palpitations, occasional body tremor, lower extremities swelling, an increase in the abdomen volume.

Atrial fibrillation, tachysystole with a heart rate of up to 180 beats per minute, decompensated chronic heart failure up to functional class IV (shortness of breath at rest, ascites, anasarca, lower extremities edema) were diagnosed. The patient was admitted to the intensive care unit.

According to echocardiography data, the EF upon admission according to Simpson's method equaled 31%, the global left and right ventricles contractility is severely reduced due to diffuse hypokinesia, the estimated pulmonary artery systolic pressure ranges from 40 to 45 mm Hg, the inferior vena cava is dilated, the inspiratory collapse is less than 20%. According to the examination data, dated June 21st, 2021, free triiodothyronine (T3) – 5.15 pmol/l (2.63–5.69), FT4 – 93.07 pmol/l, TSH – 0.001 mIU/l. Antibodies to TSH receptors – 13.94 IU/l (< 1.75), which confirmed the presence of Graves' disease. Therapy with thiamazole at a dose of 30 mg per day was resumed.

After the condition stabilization and some decrease in the manifestations of heart failure on June 25, 2021, the patient was transferred to the cardiology department of the Center, where she was under the supervision of an endocrinologist. However, despite the ongoing therapy with thiamazole, there was an increase in FT4 and T3 levels, the dosage of the drug was increased to 40 mg per day, oral therapy with prednisolone at a dose of 30 mg per day was started. Against the background of combination therapy, the levels of T3 and FT4 decreased.

On July 4, 2021, the patient developed dysarthria and left-sided hemiparesis. According to computed tomography (CT) of the brain: CT signs of a formed zone of an acute cerebrovascular accident (CVA) in the right temporal-parietal-occipital area and the insular region on the right (middle cerebral artery) sized 6.2×3.5×5.7 cm. The patient was transferred to the intensive care unit for treatment. As of July 5, 2021, thyrotoxicosis persisted without significant changes in the level of thyroid hormones: TSH – 0.001 mIU/l, FT4 – 62.9 pmol/l, T3 – 12.08 pmol/l. According to the data of 24-hour cardiac monitoring dated July 6, 2021, AF persisted with a frequency of 161 to 190 (average 176) beats/min during the entire observation period.

Considering the acute period of extensive cerebrovascular accident, it was decided to reduce the dose of prednisolone to 20 mg/day. For uncontrolled thyrotoxicosis in a patient with severe tachysystole, lithium carbonate at a dose of 900 mg/day was added to therapy.

Since July 9, 2021, the presence of febrile fever has been noted, at the same time an increase in markers of a systemic inflammatory reaction was registered, gram-positive cocci were detected in the blood culture.

Bilateral polysegmental pneumonia was diagnosed according to the chest organs CT. The patient was prescribed antibiotic therapy according to the identified sensitivity of microorganisms. Two days later, a tracheostomy was performed.

Against the background of an ongoing multicomponent therapy (thiamazole, prednisolone, lithium carbonate), during the control on July 12, 2021, positive dynamics was noted: T3 – 7.56 pmol/l, FT4 – 28.3 pmol/l. Decrease in heart rate to 110–120 beats/min was clinically noted, as well as regression of heart failure phenomena. According to the results of echocardiography, the EF increase according to Simpson's method was up to 45%. Taking into account the generalized infectious process, it was decided to reduce the dose of oral prednisolone to 10 mg/day. On the fifth day from the moment of dose reduction, a significant increase in the thyroid hormones levels was noted, mainly due to FT4 from 28.3 pmol/l dated July 12, 2021, to 128.7 pmol/l dated July 16, 2021; T3 from 7.56 pmol/l dated July 7, 2021, to 30.6 pmol/l dated July 16, 2021. The ratio of FT4/T3 was 4.18. There was an idea about the current destructive process in the thyroid gland and the progression of "leak" thyrotoxicosis.

Considering the severity of the patient's condition, the presence of a tracheostomy, and swallowing disorders, it was decided to administer prednisolone intravenously at a dose of 180 mg/day. Lithium carbonate therapy was canceled, thiamazole therapy was continued at the same dose. Against the background of thyrotoxicosis relief and heart rate control, regression of heart failure was noted: according to echocardiography, the EF increase according to Simpson's method was up to 45%. However, with a decrease of the dose of prednisolone, a relapse of thyrotoxicosis occurred again.

On July 29, 2021, a multidisciplinary consultation was held. A patient with clinical symptoms of sepsis, an ongoing infectious process in the form of mucopurulent endobronchitis with a significant titer of multiresistant flora in bronchoalveolar lavage cultures and a high risk of systemic infectious process progression, received confirmed indications for urgent thyroidectomy. These indications were determined due to the need to stop thyrotoxicosis, which is adequately resistant to drug treatment, as well as due to the need of expanding the possibilities of antiarrhythmic therapy and reducing the duration of immunosuppressive therapy with glucocorticosteroids.

It was decided to refrain from preoperative fine-needle aspiration biopsy of the left lobe node of the thyroid gland due to the presence of a tracheostomy and, therefore, the technical complexity of the manipulation. It should be noted that despite the listed above diagnoses and a pronounced neurological deficit and intoxication, at the time of the examination the patient was conscious, sane and oriented in time, which made it possible to obtain consent to the intervention.

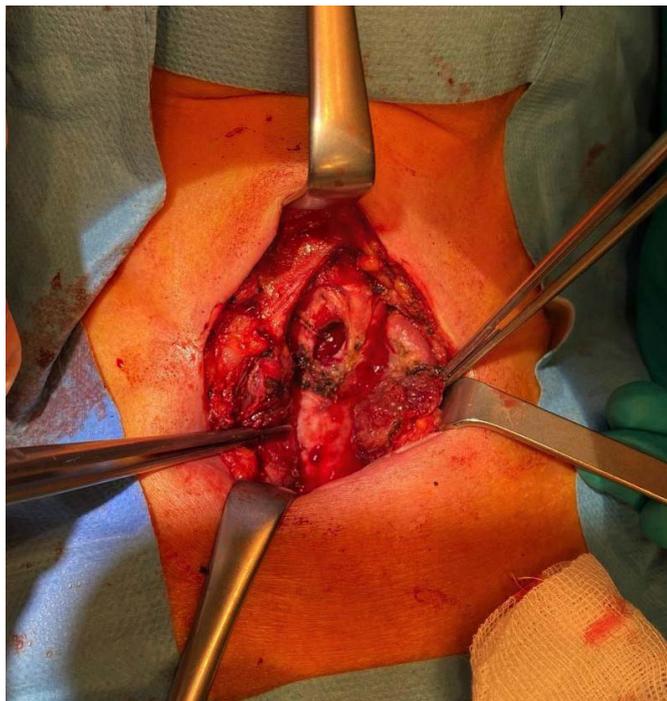


Figure 1. Surgical wound. The tracheostomy defect, transected isthmus of the thyroid gland

Рисунок 1. Операционная рана – трахеостомический дефект, пересеченный перешеек щитовидной железы

Results

On August 4, 2021, a thyroidectomy was performed. An ENT doctor was present during the operation. After anesthesia induction, bronchoscopy was performed through a tracheostomy cannula. The visible part of the trachea is freely passable, the bronchi lumen can be traced, contain a moderate amount of serous-mucous liquid sputum – diffuse, catarrhal endobronchitis. During tracheal intubation, the tracheostomy cannula was removed. Access to the thyroid gland was performed according to Kocher's method with complete excision of the edges of the tracheostomy canal up to the trachea. The defect in the trachea was located above the thyroid gland isthmus (figure 1). During the examination the right lobe of the thyroid gland was 7.0×4.0×3.0 cm, the left lobe was 6.0×3.0×2.5 cm, the isthmus was also enlarged. The thyroid gland was mobilized extrafascially using a Ligasure bipolar coagulator. The isthmus of the gland was crossed for the purpose of the staged removal of its lobes. The recurrent laryngeal nerves and most of the parathyroid glands are visualized in typical places. The superior and inferior thyroid vessels are ligated. A thyroidectomy was performed, a drain was installed in the pretracheal space, brought out through the counter-opening just above the jugular notch, and connected to a vacuum.

The patient was discussed intraoperatively with the participants of the council. Considering the risk of developing acute respiratory failure in the early postoperative period, that is associated with a previous stroke and

a complicated course of the disease, it was decided to keep the tracheostomy. Layered wound suturing was performed with the formation of a new tracheostomy canal with the separation of the latter from the paratracheal and subcutaneous spaces. During extubation of the trachea, it was cannulated with a tracheostomy tube of the same diameter.

The postoperative period proceeded without surgical complications (figure 2). Laboratory monitoring on the first day: parathyroid hormone – 47.7 pg/ml (15–65 pg/ml), ionized calcium – 1.23 mmol/l (1.16–1.32). Hormone replacement therapy with levothyroxine started at a dose of 50 mcg, therapy with prednisolone continued at a dose of 120 mg per day. On the second day after the surgery, the dose of prednisolone was reduced to 60 mg per day, the dose of levothyroxine was increased to 75 mcg. On the third day after the surgery, prednisolone was discontinued, however, due to occurring symptoms of adrenal insufficiency, on the fifth day after the operation, the drug was resumed at a dose of 60 mg per day. During the further treatment the dose of prednisolone was reduced within 2 weeks.

On the 8th day after the surgery, direct laryngoscopy was performed: the vocal cords are located symmetrically, closing during phonation. After control bronchoscopy, the trachea was decannulated. On the 10th day after the surgery, the patient was transferred to the cardiology department.

According to the results of control echocardiography, the EF increase according to Simpson's method was up to 55%. Against the background of hormone replacement therapy with levothyroxine at a dose of 75 mcg on the twelfth day after the surgery, the level of FT4 was 15.3 pmol/l.

The patient was discharged on the 30th day after surgery in a hemodynamically and clinically stable condition, on therapy with antiarrhythmic drugs and prednisolone at



Figure 2. Postoperative wound on the 13th day after surgical treatment

Рисунок 2. Вид послеоперационной раны на 13-е сутки после оперативного вмешательства

a dose of 2.5 mg per day. The tracheostomy defect closed on the twenty-seventh day after the surgery (figure 3). According to the results of histological examination of the surgical material – a diffuse toxic nodular goiter that occurred during the therapy.

During telephone contact with the patient 5 months after discharge, data were obtained on the patient's satisfactory condition, the successful increase of physical activity (walking). Against the background of levothyroxine replacement therapy euthyroidism occurred (TSH – 2.5 mIU/l).

Discussion

This clinical case report presents a successful case of surgical treatment of an ongoing amiodarone-induced thyrotoxicosis in a tracheostomy resuscitation patient with occurring symptoms of multiple organ dysfunction syndrome of varying compensation degrees. In foreign and Russian literature, we did not find publications about such experience, although, undoubtedly, such interventions were carried out.

Conclusion

Despite the fact that in most cases AIT is treated conservatively, surgical treatment may be the only method for correcting this pathology.

Treatment of this category of patients, in our opinion, is possible only in a multidisciplinary hospital with the possibility of holding a multidisciplinary consultation.

Performing thyroidectomy in the conditions of the ongoing systemic inflammatory process against the background of a functioning tracheostomy is possible if adequate surgical principles and rationally selected antibiotic therapy are followed.

Thyroidectomy for AIT, performed according to indications, has proven efficacy in the treatment of thyrotoxic

cardiomyopathy and its manifestations. In this particular case, a permanent form of atrial fibrillation and chronic heart failure.

References/Литература

1. Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA, et al. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends in cardiovascular medicine*. 2019;29(5):285–295. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.09.005>
2. Grineva EN, Tsoy UA, Karonova TL, et al. Draft of the Federal Clinical Recommendations for diagnosis and treatment of amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16(2):12–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/ket12693>
- Гринева Е.Н., Цой У.А., Каронова Т.Л. и др. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреология*. 2020;16(2):12–24. <https://doi.org/10.14341/ket12693>
3. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2018;7(2):55–66. <https://doi.org/10.1159/000486957>
4. Kotwal A, Clark J, Lyden M, et al. Thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis: Mayo Clinic Experience. *J Endocr Soc*. 2018;2(11):1226–1235. <https://doi.org/10.1210/js.2018-00259>
5. Maqdasy S, Benichou T, Dallel S, et al. Issues in amiodarone-induced thyrotoxicosis: update and review of literature. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2019;80(1):54–60. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.05.001>
6. Kinoshita S, Hayashi T, Wada K, et al. Risk factors for amiodarone-induced thyroid dysfunction in Japan. *Journal of Arrhythmia*. 2016;32(6):474–480. <https://doi.org/10.1016/j.joa.2016.03.008>
7. Houghton SG, Farley DR, Brennan MD, et al. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. *World J Surg*. 2004;28:1083–1087. <https://doi.org/10.1007/s00268-004-7599-6>
8. Tomisti L, Materazzi G, Bartalena L, et al. Total thyroidectomy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis and severe left ventricular systolic dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3515–3521. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1797>
9. Patel N, Inder WJ, Sullivan C, et al. An audit of amiodarone-induced thyrotoxicosis – do anti-thyroid drugs alone provide adequate treatment? *Heart Lung Circ*. 2014;23:549–554. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2014.01.013>
10. Gough J, Gough IR. Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis in patients with severe cardiac disease. *World J Surg*. 2006;30:1957–1961. <https://doi.org/10.1007/s00268-005-0673-x>
11. Isaacs M, Costin M, Bova R, et al. Management of amiodarone-induced thyrotoxicosis at a cardiac transplantation centre. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:1–8. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00482>
12. Cappellani D, Papini P, Pingitore A, et al. Comparison Between Total Thyroidectomy and Medical Therapy for Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(1):242–251. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz041>

Author credentials

Maksim A. Salov, Surgeon, Oncological Surgery Division, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9530-3447>



Figure 3. Postoperative wound on the day of discharge from the hospital

Рисунок 3. Вид послеоперационной раны в день выписки из больницы

Anastasia S. Shulyakovskaya, Surgeon, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3663-1934>

Ivan N. Danilov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Faculty Surgery, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9540-7812>

Tatiana D. Glebovskaya, Cand. Sci. (Med.), Head of the Cardiac Anesthesiology Department no. 6, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1715-1465>

Kirill B. Lapshin, Head of Anesthesiology and Intensive Care Unit no. 14 with ICU Wards, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-7337-0972>

Anna B. Dalmatova, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6077-7477>

Elena V. Tsvetkova, Endocrinologist, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9487-2584>

Dmitry B. Nasedkin, Head of the Oncological Surgery Division, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4600-865X>

Alexander A. Kovalev, Surgeon, Oncological Surgery Division, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5519-0014>

Sofya E. Lapshina, Surgeon, Oncological Surgery Division, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6754-1942>

Alexander E. Neymark, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory for Surgery of Metabolic Disorders; Surgeon, Oncological Surgery Division, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4925-0126>

Conflict of interest: none declared.

Сведения об авторах

Салов Максим Алексеевич, врач-хирург, отделение хирургических методов лечения онкологических больных, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9530-3447>

Шуляковская Анастасия Сергеевна, врач-хирург, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3663-1934>

Данилов Иван Николаевич, к. м. н., заведующий кафедрой факультетской хирургии с клиникой ИМО, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9540-7812>

Глебовская Татьяна Дмитриевна, к. м. н., заведующая отделением анестезиологии и реанимации № 6, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-1715-1465>

Лапшин Кирилл Борисович, заведующий отделением анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии № 14, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-7337-0972>

Далматова Анна Борисовна, к. м. н., врач-эндокринолог, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6077-7477>

Цветкова Елена Васильевна, врач-эндокринолог, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9487-2584>

Наседкин Дмитрий Борисович, заведующий отделением хирургических методов лечения онкологических больных, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4600-865X>

Ковалев Александр Андреевич, врач-хирург, отделение хирургических методов лечения онкологических больных, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5519-0014>

Лапшина Софья Евгеньевна, врач-хирург, отделение хирургических методов лечения онкологических больных, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6754-1942>

Неймарк Александр Евгеньевич, к. м. н., руководитель НИЛ хирургии метаболических нарушений, врач-хирург отделения хирургических методов лечения онкологических больных, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4925-0126>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Опыт лечения имплант-ассоциированных раневых осложнений после операций на позвоночнике

В.К. Шаповалов^{1*}, И.Е. Грицаев¹, Д.А. Таюрский²

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

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* В.К. Шаповалов, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, shapovalovspine@gmail.com

Поступила в редакцию 30 марта 2022 г. Исправлена 20 июня 2022 г. Принята к печати 27 июня 2022 г.

Резюме

Цель исследования: Улучшить результаты лечения пациентов с имплант-ассоциированными осложнениями области хирургического вмешательства (ИОХВ) путем разработки тактики лечения в зависимости от вида осложнения.

Материал и методы: Проанализированы результаты лечения 245 пациентов с ИОХВ с различной патологией позвоночника, с 2015 по 2020 г. проходивших стационарное лечение в нейрохирургическом отделении № 3 НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского.

Результаты: Из 245 раневых осложнений, выявленных в клинике, в 241 (98,36%) случае достигнуто частичное или полное разрешение возникших проблем. У 4-х пациентов (1,63%) была отмечена отрицательная динамика даже несмотря на то, что удаление металлоконструкции и установка и смена VAC-повязок были проведены своевременно. В этих 4-х случаях генерализация инфекционного процесса привела к летальному исходу.

Заключение: В нейрохирургическом отделении с высокой хирургической активностью раневые осложнения после операций на позвоночнике с применением спинальных имплантатов при условии выполнения комплекса профилактических мероприятий встречаются не более чем в 2,36%. Чаще такие осложнения развиваются после операций на поясничном отделе позвоночника из заднего доступа по поводу инфекционных (16,58%) или онкологических заболеваний (11,76%). Для принятия решения об удалении имплантатов решающую роль играют глубина нагноения, срок развития осложнения от момента операции, а также наличие или отсутствие межтелового костного или фиброзного блока. У больных с имплант-ассоциированными инфекциями области хирургического вмешательства на позвоночнике применение предложенной тактики и VAC-повязок позволило в 98,36% случаев достигнуть положительных результатов лечения.

Ключевые слова: имплант-ассоциированные раневые осложнения, VAC-повязка, металлоконструкция, заболевания позвоночника, нагноение раны

Цитировать: Шаповалов В.К., Грицаев И.Е., Таюрский Д.А. Опыт лечения имплант-ассоциированных раневых осложнений после операций на позвоночнике. *Инновационная медицина Кубани.* 2022;(3):64–70. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-64-70>

Experience in the treatment of implant-associated wound complications after spinal surgery

Vladimir K. Shapovalov¹, Ivan E. Gritsaev¹, David A. Tayursky²

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

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Vladimir K. Shapovalov, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1, 167, 1 Maya str., Krasnodar, 350086, shapovalovspine@gmail.com

Received: March 30, 2022. Received in revised form: June 20, 2022. Accepted: June 27, 2022.

Abstract

Objective: Improvement of the treatment results of patients with implant-associated complications in the surgical site (SSI) by developing treatment tactics depending on the type of complication.

Material and methods: The analysis of the treatment results of 245 patients with implant-associated complications of SSI was carried out in patients with various pathologies of the spine who underwent inpatient treatment in the neurosurgical department no. 3 in Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1 in the period from 2015 to 2020.

Results: Out of the 245 wound complications identified in clinic, partial or complete resolution of the problems was achieved in 241 (98.36%) cases. In 4 patients (1.63%), a negative trend was noted, even though the removal of the metal structure and the application and change of vacuum assisted closure (VAC) dressings were carried out in a timely manner. In these 4 cases, the generalization of the infectious process led to lethal outcome.

Conclusion: In a neurosurgical department with a high surgical activity, wound complications after spinal surgery using spinal implants, occur in no more than 2.36% of cases, provided that a set of preventive measures are carried out. More often, such complica-



tions develop after operations on the lumbar spine from the posterior access for infectious (16.58%) or oncological diseases (11.76%). The depth of suppuration, the period of the complication development from the moment of surgery, as well as the presence or absence of an interbody bone or fibrous block play a crucial role in the decision on the implants removal. In patients with implant-associated infections of the area of surgical intervention on the spine, the use of the proposed tactics and VAC bandages allowed to achieve positive treatment results in 98.36% of cases.

Keywords: implant-associated wound complications, VAC dressing, metal structures, spinal diseases, wound suppuration

Cite this article as: Shapovalov V.K., Gritsaev I.E., Tayursky D.A. Experience in the treatment of implant-associated wound complications after spinal surgery. *Innovative Medicine of Kuban.* 2022;(3):64–70. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-64-70>

Введение

Из года в год неуклонно растет количество операций на позвоночнике с применением имплантов. Металлоконструкции эффективно применяют для лечения дегенеративных заболеваний позвоночника, травм, новообразований, коррекции различных деформаций и инфекционных заболеваний, что ведет к естественному росту разноплановых осложнений, наиболее частыми из которых являются проблемы, связанные с операционной раной [1–8]. Раневые осложнения разделяют на инфекционные и неинфекционные, глубокие и поверхностные, ранние и поздние. К раневым осложнениям относятся несостоятельность швов, формирование гематомы или серомы, некроз краев раны, раннее (до 3 мес.) и позднее (более 3 мес.) нагноение [7–11].

Инфекционные осложнения – наиболее распространенная причина неудовлетворительных результатов хирургического лечения и увеличения сроков госпитализации у пациентов после операций на позвоночнике [12, 13]. По данным литературы, частота имплант-ассоциированных осложнений по причине инфекций в области хирургического вмешательства (ИОХВ) после операций на позвоночнике составляет от 0,7 до 16% [14]. Клинико-экономический анализ показывает, что каждый случай ИОХВ обуславливает в среднем дополнительные 14 койко-дней в послеоперационном периоде и повышает стоимость лечения пациента в 3–4 раза по сравнению с первичной операцией [15, 16]. Стоит отметить, что в связи с усовершенствованием хирургической техники и инструментария, систематизацией и улучшением методов профилактики и борьбы с раневыми осложнениями наблюдается их неуклонное снижение [9, 10, 17]. Так, по данным литературы, нагноения при транспедикулярной фиксации позвоночника в 1991 г. возникали в 20% случаев, к 1992 г. их количество уменьшилось в 2 раза и составляло около 10%, а еще через 10 лет снизилось до 6% [18].

Цель исследования

Улучшить результаты лечения пациентов с имплант-ассоциированными осложнениями области хирургического вмешательства путем разработки тактики лечения, в зависимости от вида осложнения.

Материал и методы

Проанализированы результаты хирургического лечения 12798 пациентов с различной патологией позвоночника, проходивших стационарное лечение в нейрохирургическом отделении № 3 НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского с 2015 по 2020 г.

В указанный период нами всего было выполнено 13703 операций, из них с имплантацией различных стабилизирующих систем – 10342 (75,47%).

Местные раневые осложнения диагностированы у 245 (2,36%) среди больных с установленными металлоконструкциями. Ранние послеоперационные осложнения (до 3 мес. со дня операции) были диагностированы у 172 (70,2%) пациентов, а поздние осложнения (в срок более 3 мес. со дня операции) – у 73 (29,8%).

Чаще всего осложнения возникали при операциях на поясничном отделе позвоночника – у 127 человек (51,83%), реже на грудном отделе – у 86 (35,1%) и еще реже в шейном отделе – у 32 больных (13,06%).

При использовании дорсальных доступов указанные осложнения диагностированы у 227 пациентов (92,66%), а при использовании вентральных систем фиксации – у 18 (7,34%).

В 97 из 5748 (1,68%) случаях встречались раневые осложнения после операций по поводу дегенеративных заболеваний, в 112 из 4352 (2,57%) – травм позвоночника, в 26 из 157 (16,56%) – инфекционной патологии и в 10 из 85 случаев (11,76%) по причине онкологических заболеваний (табл.).

Все раневые осложнения с практической целью нами были разделены на поверхностные 62 (25,3%) и глубокие 183 (74,7%), так как они требуют несколько

Таблица
Нозологические формы заболеваний позвоночника и количество имплант-ассоциированных раневых осложнений для каждой формы
Table

Nosological forms of spinal diseases and the number of implant-associated wound complications for each form

Нозологическая форма	Дегенеративные заболевания	Травма позвоночника	Инфекционные заболевания	Онкологические заболевания
Всего прооперировано с 2015 по 2020 г.	5748	4352	157	85
Раневые осложнения (%)	97 (1,68)	112 (2,57)	26 (16,56)	10 (11,76)

разных подходов к лечению. Из 62 (100%) поверхностных осложнений: некроз краев раны отмечен у 11 (17,74%) больных, подкожные гематомы и серомы – у 17 (27,41%), расхождение кожных швов – у 22 (35,49%) пациентов, а поверхностные нагноения диагностированы в 12 (19,36%) случаях.

В случаях расхождения краев раны производилось повторное ушивание раны, в некоторых ситуациях с иссечением ее краев. При возникновении поверхностного некроза краев раны выполнялось иссечение зоны некроза с ушиванием. В одном случае из четырех при возникновении некроза в области затылка после окципитоспондилодеза потребовалось выполнение кожной пластики свободным кожным аутоотрансплантатом. Подкожные гематомы и серомы вскрывали, санировали и ушивали рану. Борьба с поверхностным нагноением требовала обработки стенок раны и санации с применением метода лечения отрицательным давлением сменными VAC-повязками [4, 7].

Среди глубоких подопоневротических осложнений встречались гематомы – у 13 (7,1%) пациентов и нагноения операционной раны – у 170 (92,89%). Во всех случаях применялся метод хирургического лечения.

В случае диагностики глубоких гематом последние опорожнялись открытым способом, проводилась обработка стенок раны, тщательный гемостаз. В 4-х случаях (30,74%) рана окончательно ушивалась с дренажом сразу после обработки. Еще в 9-и случаях (69,26%) после обработки раны накладывалась VAC-повязка, а через 48–72 ч рана была окончательно ушита.

Всем пациентам выполняли бактериологический посев из раны, назначалась этиотропная терапия согласно результату посева. До получения результата посева больным назначалась антибактериальная терапия антибиотиками широкого спектра действия.

Результаты

Из 245 раневых осложнений в 241 (98,36%) случае достигнуто частичное или полное разрешение возникших проблем.

У 4-х пациентов (1,64%) была отмечена отрицательная динамика даже несмотря на то, что удаление металлоконструкции и установка, и смена VAC-повязок были проведены своевременно. В этих случаях генерализация инфекционного процесса привела к летальному исходу. Стоит отметить высокую коморбидность этих пациентов (ожирение 3 ст. и сахарный диабет в первых двух случаях, пожилой возраст и тяжелая кардиальная патология в двух других).

В результате лечения поверхностных раневых осложнений (расхождение швов, серома, некроз и поверхностная гематома) все 62 человека выздоровели в сроки от 7 до 15 дней. Лечение указанных пациентов проводилось в профильном нейрохирургическом отделении без перевода в другие подразделения

клиники. Исключением стала ситуация, когда выявилось поверхностное нагноение. В этом случае больной был переведен в отделение гнойной хирургии под курацию гнойного хирурга и нейрохирурга.

Все пациенты выписаны домой с ограничениями, соответствующими проведенному первичному хирургическому вмешательству. Дополнительных ограничений по физической активности и реабилитации не вводилось. Осложнения купированы, возврата пациентов этой группы для долечивания не отмечалось.

Глубокие раневые осложнения, диагностированные у нейрохирургических пациентов, требовали хирургического вмешательства, в зависимости от вида осложнения. В случае диагностики глубокой подопоневротической гематомы пациенты продолжали лечение в нейрохирургическом отделении на той же койке. Опорожнение гематомы, обработка стенок полости и ушивание раны проводилось сразу после диагностики осложнения. Пациенты оперировались в чистой операционной в последнюю очередь с обязательным бактериологическим посевом из раны. Клиническое излечение достигнуто у всех пациентов в сроки от 8 до 15 дней.

В случае развития глубокого нагноения больной переводился в отделение гнойной хирургии, а тактика зависела от сроков возникновения указанного осложнения. При раннем нагноении операционной раны своевременный дебридмент и использование VAC-повязок позволили сохранить металлоконструкцию у 106 (83,46%) из 127 пациентов. Излечение у этих больных достигнуто в срок от 14 до 42 дней. Указанные больные выписаны домой или в стационары по месту жительства для долечивания. Отсутствие заживления раны или рецидив нагноения отмечены у 21 (16,54%) человека. Этим пациентам была проведена замена или перемонтаж металлоконструкции в 8 случаях, а еще у 13 человек выполнено удаление фиксирующей системы. 9 из 13 человек проведен реостеосинтез в отсроченном порядке (3–6 мес.). На шейном отделе позвоночника в 2-х случаях реостеосинтез выполнен со стороны первичного доступа, в 4-х – с противоположной стороны. У двух пациентов при развитии нагноения после дорзального доступа на грудном и поясничном отделах альтернативная фиксация осуществлена с вентральной стороны на уровне L4-L5-S1. Еще у одного пациента после трансторакальной резекции Th10 позвонка и развития эмпиемы плевры фиксация выполнена из заднего доступа.

Позднее нагноение диагностировано у 73 (29,2%) пациентов. В этом случае основой к определению дальнейшей тактики была оценка степени состояния спондилодеза. В ситуации не сформированного костного блока алгоритм лечения была сопоставимым с техникой лечения при раннем нагноении, а также выполнялся перемонтаж металлоконструкции. При наличии

сформированного спондилодеза задача сохранения металлоконструкции утрачивала смысл. Конструкция удалялась, а лечение раневого осложнения проводилось по общим принципам гнойной хирургии.

Из 73 пациентов с поздним нагноением удаление фиксирующей транспедикулярной системы выполнено у 48 (65,75%) пациентов, перемонтаж системы – у 25 (34,25%).

Клинический пример лечения раневой инфекции продемонстрирован на рис. 1. В данном случае имело место раннее глубокое нагноение раны, возникшее у пациентки, оперированной по поводу опухоли на уровне Th4–Th5. Для лечения использовались сменные вакуумно-аспирационные повязки.

Обсуждение

Развитие местных раневых осложнений является серьезной проблемой в современной хирургии позвоночника. По данным I. Daldal и соавт. (2020), метод использования VAC-повязок последние годы становится одним из наиболее важных инструментов в лечении имплант-ассоциированных раневых осложнений после операций на позвоночнике [19]. VAC-повязка заполняет пустое пространство в ране, очищает ее от экссудата, стимулирует ангиогенез [20]. С помощью применения VAC-терапии можно добиться от 80 до 100% благополучных исходов лечения раневых осложнений [21]. Задача сохранения металлоконструкции, особенно в случае обширных резекций, является приоритетной. Считаем целесообразным при лечении ранних поверхностных раневых осложнений применение хирургической обработки

с последующим ушиванием раны, а при необходимости – выполнение кожной пластики. Наличие у пациента глубокой неинфицированной гематомы является основанием для ее опорожнения и однократного применения VAC-повязки. При диагностике раннего глубокого нагноения основными задачами было купирование инфекции, сохранение металлоконструкции, заживление раны и предупреждение рецидива нагноения. При этом осложнении максимальную эффективность демонстрирует метод лечения отрицательным давлением с помощью сменных VAC-повязок и тщательного дебридмента. VAC-повязка позволяет вести рану изолированно от окружающей среды, что предотвращает попадание в рану нозокомиальной микстинфекции и предупреждает хронизацию процесса. С применением данной методики нам удалось сохранить металлоконструкцию в 83,46%. Эффективность данного подхода также продемонстрирована в работе М.Р. Glotzbecker и соавт. (2016), где при раннем глубоком нагноении раны удалось сохранить металлоконструкцию в 89% случаев [18].

В ситуации развития позднего нагноения необходимо производить удаление металлоконструкции в связи с ее длительным контактом с инфекционным агентом, а в случаях, когда удаление невозможно, рекомендуем выполнять ее перемонтаж. Удаление металлоконструкции выполнено у 65,6% пациентов с поздним нагноением, у 34,4% осуществили ее замену или демонтаж с последующей отсроченной фиксацией. Схожий процент удалений имплантов в случае развития поздней ИОХВ продемонстрирован в работе Т.Т. Kowalski и соавт. (2007) – 64% [17].



а

б

в

Рисунок 1. (а, б, в). Лечение раннего глубокого нагноения с использованием сменных вакуумно-аспирационных повязок у пациентки, оперированной по поводу опухоли на уровне Th4–5

Figure 1. (a, b, c). Treatment of an early deep suppuration using replaceable vacuum aspiration dressings in a patient operated on for a Th4–5 level tumor

По данным систематического обзора К.Ж. Ousey и соавт. (2013), по-прежнему сохраняется недостаток работ, которые бы подтверждали эффективность применения VAC-терапии при лечении ИОХВ имплант-ассоциированных раневых осложнений после операций на позвоночнике, а также отсутствие алгоритмов выбора тактики лечения [22].

На основе опыта лечения имплант-ассоциированных раневых осложнений нами предложена тактика лечения, основанная на виде осложнения, сроках его развития и наличии спондилодеза. Тактика лечения представлена ниже на схеме (рис. 2).

Заключение

В нейрохирургическом отделении с высокой хирургической активностью раневые осложнения после операций на позвоночнике с применением спинальных имплантатов при условии выполнения комплекса профилактических мероприятий встречаются не более чем в 2,36% случаев. Чаще такие осложнения развиваются после операций на поясничном отделе позвоночника из заднего доступа по поводу инфекционных (16,58%) или онкологических заболеваний (11,76%). При принятии решения об удалении имплантатов решающую роль играет глубина нагноения, срок развития осложнения

от момента операции, а также наличие или отсутствие межтелового костного или фиброзного блока. У больных с имплант-ассоциированными инфекциями области хирургического вмешательства на позвоночнике применение предложенной тактики и VAC-повязок позволило в 98,36% случаев достигнуть положительных результатов лечения.

Литература/References

1. Гринь А.А., Кайков А.К., Кордонский А.Ю. и др. Результаты применения протокола профилактики нагноения послеоперационных ран у пациентов с заболеваниями и травмами позвоночника. *Нейрохирургия*. 2020;22(3):51–56. <http://doi.org/10.17650/1683-3295-2020-22-3-51-56>
2. Ахметьянов Ш.А., Крутько А.В. Результаты хирургического лечения дегенеративно-дистрофических поражений пояснично-крестцового отдела позвоночника. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;5:324.
3. Попов А.Ю., Басанкин И.В., Петровский А.Н. Хирургическое лечение больной с сочетанным эхинококковым поражением. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2012;(6):56–57.

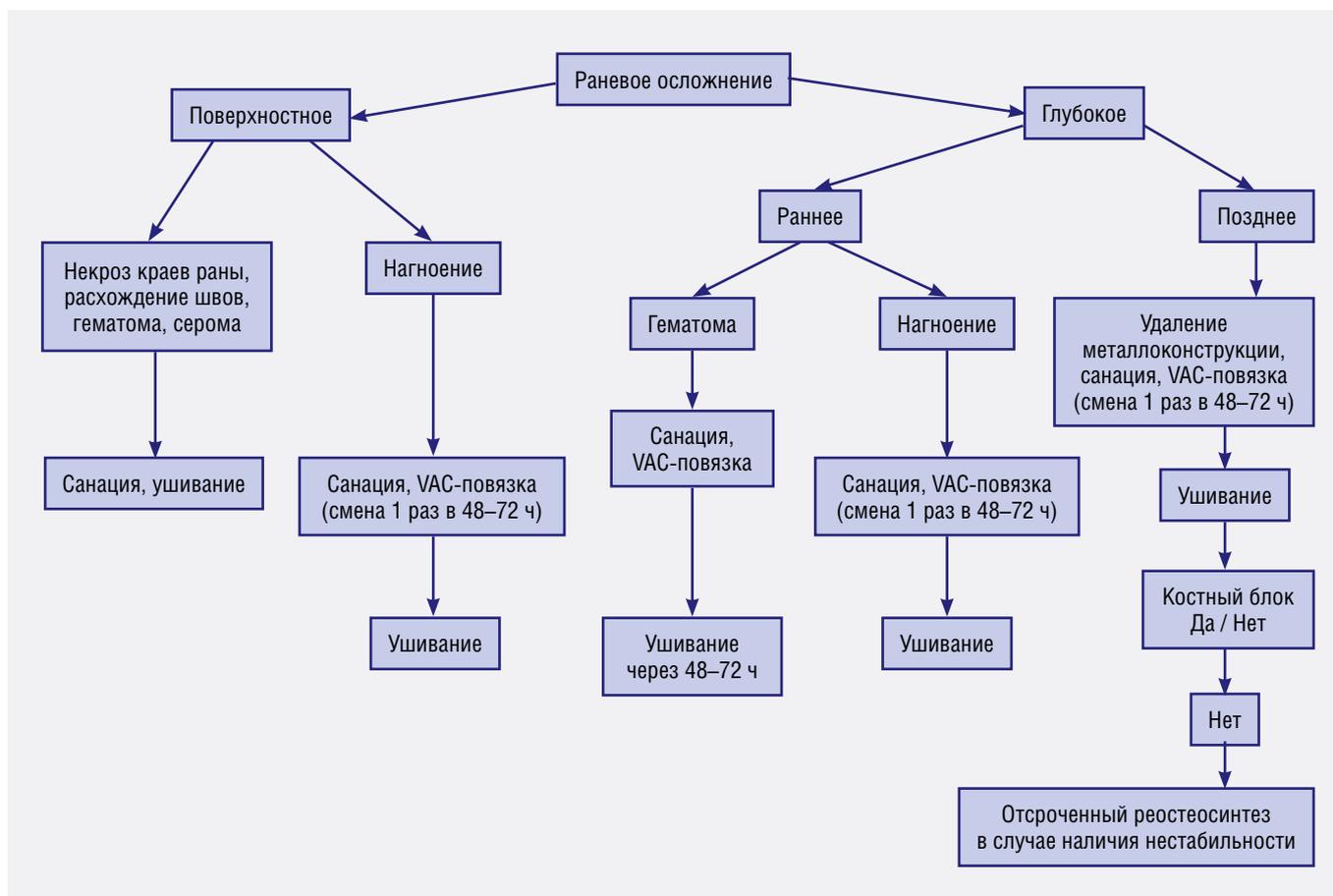


Рисунок 2. Тактика лечения имплант-ассоциированных раневых осложнений
 Figure 2. Treatment tactics of implant-associated wound complications

- Popov AYu, Basankin IV, Petrovsky AN. The surgical treatment of the combined hydatid disease. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2012;(6):56–57. (In Russ.).
4. Афаунов А.А., Кузьменко А.В., Басанкин И.В. и др. К вопросу о классификации посттравматических деформаций грудного и поясничного отделов позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2018;15(2):23–32. <https://doi.org/10.14531/ss2018.2.23-32>
- Afaunov AA, Kuzmenko AV, Basankin IV, et al. Classification of post-traumatic deformities of the thoracic and lumbar spine. *Spine Surgery*. 2018;15(2):23–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.14531/ss2018.2.23-32>
5. Колесов С.В., Казьмин А.И., Швец В.В. и др. Сравнение эффективности применения стержней из титанола и титановых стержней при хирургическом лечении дегенеративных заболеваний позвоночника с фиксацией пояснично-крестцового отдела. *Травматология и ортопедия России*. 2019;25(2):59–70. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-2-59-70>
- Kolesov SV, Kazmin AI, Shvets VV, et al. Comparison of Nitinol and Titanium Nails Effectiveness for Lumbosacral Spine Fixation in Surgical Treatment of Degenerative Spine Diseases. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2019;25(2):59–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-2-59-70>
6. Zhou J, Wang R, Huo X, et al. Incidence of Surgical Site Infection After Spine Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2020;45(3):208–216. PMID: 31464972. <https://doi.org/10.1097/brs.0000000000003218>
7. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Борисов В.Э. и др. Инфекции в области хирургического вмешательства в спинальной нейрохирургии. *Казанский медицинский журнал*. 2017;98(5):796–803. <http://doi.org/10.17750/KMJ2017-796>
- Byvaltsev VA, Stepanov IA, Borisov VE, et al. Surgical site infections in spinal neurosurgery. *Kazan medical journal*. 2017;98(5):796–803. (In Russ.). <http://doi.org/10.17750/KMJ2017-796>
8. Вишневецкий А.А. Сравнение основных факторов риска формирования сепсиса у пациентов с неспецифическим остеомиелитом позвоночника и туберкулезным спондилитом. *Гений ортопедии*. 2021;27(6):740–745. <http://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-6-740-745>
- Vishnevskii AA. Comparison of the main risk factors for sepsis in patients with non-specific osteomyelitis of the spine and tuberculous spondylitis. *Genius of Orthopedics*. 2021;27(6):740–745. (In Russ.). <http://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-6-740-745>
9. Шаповалов В.К., Басанкин И.В., Афаунов А.А. и др. Применение вакуумных систем при ранней имплант-ассоциированной инфекции, развившейся после декомпрессивно-стабилизирующих операций при поясничном спинальном стенозе. *Хирургия позвоночника*. 2021;18(3):53–60. <https://doi.org/10.14531/ss2021.3.53-60>
- Shapovalov VK, Basankin IV, Afaunov AA, et al. Use of vacuum systems for early implant-associated infection after decompression and stabilization surgery for lumbar spinal stenosis. *Spine surgery*. 2021;18(3):53–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.14531/ss2021.3.53-60>
10. Мушкин А.Ю., Вишневецкий А.А. Клинические рекомендации по диагностике инфекционных спондилитов (проект для обсуждения). *Медицинский альянс*. 2018;3:65–74.
- Mushkin AYu, Vishnevskiy AA. Clinical recommendations for the diagnosis of infectious spondylitis (draft for discussion). *Medical alliance*. 2018;3:65–74. (In Russ.).
11. Chaudhary SB, Vives MJ, Basra SK, et al. Postoperative Spinal Wound Infections and Postprocedural Diskitis. *J Spinal Cord Med*. 2007;30(5):441–451. PMID: 18092559. PMCID: PMC2141723. <https://doi.org/10.1080/10790268.2007.11753476>
12. Whitehouse JD, Friedman ND, Kirkland KB, et al. The impact of surgical-site infections following orthopedic surgery at a community hospital and a university hospital: adverse quality of life, excess length of stay, and extra cost. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23(4):183–189. PMID: 12002232. <https://doi.org/10.1086/502033>
13. Мушкин А.Ю., Вишневецкий А.А., Перецманас Е.О. и др. Инфекционные поражения позвоночника: Проект национальных клинических рекомендаций. *Хирургия позвоночника*. 2019;16(4):63–76. <https://doi.org/10.14531/ss2019.4.63-76>
- Mushkin AYu, Vishnevskiy AA, Peretsmanas EO, et al. Infectious Lesions of the Spine: Draft National Clinical Guidelines. *Spine Surgery*. 2019;16(4):63–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.14531/ss2019.4.63-76>
14. Yao R, Tan T, Tee JW, et al. Prophylaxis of surgical site infection in adult spine surgery: A systematic review. *J Clin Neurosci*. 2018;52:5–25. PMID: 29609860. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.03.023>
15. Friedman ND, Sexton DJ, Connelly SM, et al. Risk factors for surgical site infection complicating laminectomy. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:1060–1065. PMID: 17932827. <https://doi.org/10.1086/519864>
16. Никитин В.Г., Оболенский В.Н., Семенистый А.Ю. и др. Вакуум-терапия в лечении ран и раневой инфекции. *Русский медицинский журнал*. 2010;17:1064.
- Nikitin VG, Obolenskiy VN, Semenisty AA, et al. Vacuum therapy in the treatment of wounds and wound infection. *Russian medical journal*. 2010;17:1064. (In Russ.).
17. Kowalski TJ, Berbari EF, Huddleston PM, et al. The management and outcome of spinal implant infections: contemporary retrospective cohort study. *Clinical infectious diseases*. 2007;44(7):913–920. PMID: 17342641. <https://doi.org/10.1086/512194>
18. Glotzbecker MP, Gomez JA, Miller PE, et al. Management of Spinal Implants in Acute Pediatric Surgical Site Infections: A Multicenter Study. *Spine deformity*. 2016;4(4):277–282. PMID: 27927517. <https://doi.org/10.1016/j.jspd.2016.02.001>
19. Daldal I, Senkoylu A. Strategies of management of deep spinal infection: from irrigation and debridement to vacuum-assisted closure treatment. *Ann Transl Med*. 2020;8(2):33. PMID: 32055624. PMCID: PMC6995911. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.11.60>
20. Jones GA, Butler J, Lieberman I, et al. Negative-pressure wound therapy in the treatment of complex postoperative spinal wound infections: complications and lessons learned using vacuum-assisted closure. *J Neurosurg Spine*. 2007;6(5):407–411. PMID: 17542505. <https://doi.org/10.3171/spi.2007.6.5.407>
21. Labler L, Keel M, Trentz O. Wound conditioning by vacuum assisted closure (V.A.C.) in postoperative infections after dorsal spine surgery. *Eur Spine J*. 2006;15(9):1388–1396. PMID: 16835734. PMCID: PMC2438567. <https://doi.org/10.1007/s00586-006-0164-2>
22. Ousey KJ, Atkinson RA, Williamson JB, et al. Negative pressure wound therapy (NPWT) for spinal wounds: a systematic review. *Spine J*. 2013;13(10):1393–1405. PMID: 23981819. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2013.06.040>

Сведения об авторах

Шаповалов Владимир Константинович, к. м. н., врач – травматолог-ортопед, нейрохирургическое отделение № 3, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0003-4556-251X>

Грицаев Иван Евгеньевич, врач-нейрохирург, нейрохирургическое отделение № 3, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0001-7854-7741>

Таюрский Давид Александрович, врач-ординатор, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-1107-2857>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Vladimir K. Shapovalov, Cand. Sci. (Med.), Traumatologist-orthopedist, Neurosurgical department no. 3, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0003-4556-251X>

Ivan E. Gritsaev, Neurosurgeon, Neurosurgical department no. 3, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0001-7854-7741>

David A. Tayurskiy, Resident doctor, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-1107-2857>

Conflict of interest: *none declared.*



Взаимосвязь гастроэзофагеального рефлюкса и кашля у детей

А.В. Бурлуцкая, А.В. Статова, О.Г. Коробкина, Ю.В. Писоцкая*, Д.В. Устюжанина

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* Ю.В. Писоцкая, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4, ms.pisotskaya2017@gmail.com

Поступила в редакцию 2 июня 2022 г. Исправлена 20 июля 2022 г. Принята к печати 4 августа 2022 г.

Резюме

На протяжении многих десятилетий научное сообщество медицинских специалистов задавалось вопросом: существует ли взаимосвязь кашля с гастроэзофагеальным рефлюксом. Эта проблема актуальна для врачей различных специальностей. Важность данного вопроса обусловлена практическим применением, поскольку определяет тактику диагностики и лечения как при кашле, так и при гастроэзофагеальном рефлюксе.

В статье приведен анализ отечественных и зарубежных литературных данных, опираясь на которые можно сделать вывод о взаимосвязи гастроэзофагеального рефлюкса (гастроэзофагеальной рефлюксной болезни) и кашля.

Ключевые слова: кашель, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дети

Цитировать: Бурлуцкая А.В., Статова А.В., Коробкина О.Г., Писоцкая Ю.В., Устюжанина Д.В. Взаимосвязь гастроэзофагеального рефлюкса и кашля у детей. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(3):71–78. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-71-78>

Correlation between cough and gastroesophageal reflux in children

Alla V. Burlutskaya, Anastasia V. Statova, Olga G. Korobkina, Yulia V. Pisotskaya*, Diana V. Ustyuzhanina

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Yulia V. Pisotskaya, Kuban State Medical University, 4, M. Sedina str., Krasnodar, 350063, ms.pisotskaya2017@gmail.com

Received: June 2, 2022. Received in revised form: July 20, 2022. Accepted: August 4, 2022.

Abstract

For many decades, the scientific community of medical professionals has wondered if there is a correlation between cough and gastroesophageal reflux. This problem is relevant for doctors of various specialties. The importance of this issue is due to practical application since it determines the tactics of diagnosis and treatment both for cough and gastroesophageal reflux.

The article provides an analysis of Russian and foreign literature data, based on which we can conclude that there is a correlation between gastroesophageal reflux (gastroesophageal reflux disease) and cough.

Keywords: cough, gastroesophageal reflux, gastroesophageal reflux disease, children

Cite this article as: Burlutskaya A.V., Statova A.V., Korobkina O.G., Pisotskaya Y.V., Ustyuzhanina D.V. Correlation between cough and gastroesophageal reflux in children. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(3):71–78. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-71-78>

Введение

Кашель является наиболее частой причиной обращений за медицинской помощью. Он рассматривается как основной симптом наследственных и врожденных, а также приобретенных острых и хронических заболеваний дыхательной системы инфекционного, воспалительного, аллергического генеза [1]. Так, по статистическим данным, примерно 80% детей с жалобами на затяжной кашель более 5 раз повторно обращаются к врачу амбулаторно до установления диагноза и назначения эффективного лечения [2].

Зачастую страдающие хроническим кашлем пациенты принимают различные лекарственные препараты в течение продолжительного времени, в большинстве случаев безрезультатно. При этом такое лечение

влечет за собой значимые финансовые затраты. В итоге снижается качество жизни, нарушается сон, физическая и ментальная активность. Индивидуальный подход с учетом особенностей конкретного больного, точная диагностика и выявление причины – ключ к проведению дифференцированного лечения и залог успешного управления кашлем [3, 4].

В соответствии с современными представлениями, гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) – это непроизвольное забрасывание в пищевод несвойственного ему содержимого из желудка и/или кишечника. Рефлюктат при длительном соприкосновении со слизистой оболочкой (СО) пищевода способен вызвать ее физико-химическое повреждение [5]. Обратное поступление химуса из желудка в пищевод может



наблюдаться и у здоровых людей. Если частота рефлюксов в ходе рН-метрии не превышает одного раза в час, заброс считается физиологическим. При этом в норме естественным путем сразу очищается СО пищевода. Определяется это тем, насколько быстро происходит «возвращение» агрессивного содержимого из пищевода в желудок. Имеющая в своем составе бикарбонаты слюна играет определенную роль в нейтрализации желудочного содержимого. Однако снижение рН < 4,0 в просвете нижней трети пищевода наблюдается при нормальном по времени и выраженности ГЭР, но не более чем за 4,2% продолжительности. Если время рефлюкса постоянно увеличивается, стоит задуматься о патологическом ГЭР [6].

Причинами ГЭР могут служить органические изменения пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки (ДПК), такие как аномалии развития, заболевания воспалительного генеза, эрозивные и язвенные изменения СО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также функциональные расстройства органов пищеварения, которые обусловлены нарушениями регуляции моторики [5]. Кроме того, выделяют ряд предрасполагающих к развитию ГЭР факторов.

У детей раннего возраста к таковым относят: осложнения перинатального периода (поражения центральной нервной системы с нарушениями вегетативной нервной системы, родовая травма шейного отдела позвоночника как следствие снижения тонуса кардиального сфинктера), повышение тонуса пилорического жома (пилороспазм), нарушенная моторно-эвакуаторная функция желудка, подтвержденная гастроинтестинальная аллергия (особенно на белок коровьего молока), а также хронические расстройства питания (паратрофия) [7, 8]. У подростков ГЭР способствуют ожирение, патология ЖКТ органического характера (язвенная болезнь желудка и/или ДПК, хронический гастродуоденит), расстройства вегетативной нервной системы.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – хроническое заболевание, склонное к рецидивированию, которое развивается вследствие обратного заброса содержимого желудка и/или кишечника и характеризуется клиническими эзофагеальными и внепищеводными проявлениями и разнообразными морфофункциональными изменениями СО пищевода. Среди пациентов педиатрического профиля течение ГЭРБ может не сопровождаться поражениями СО пищевода, особенно на начальном этапе развития заболевания. Однако встречаются и изменения СО, что определяется рефлюкс-эзофагитом.

Примерно у 10% детей встречается ГЭР. По данным литературы, частота ГЭРБ в структуре заболеваний пищеварительной системы у детей составляет от 8 до 10%. У детей с патологией ЖКТ рефлюкс-эзофагит

выявляется с вариабельной частотой и колеблется в пределах 8,7–17% [9].

Скользкая (аксиальная) грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (СГПОД) является одним из важнейших факторов, предрасполагающих к развитию ГЭРБ. СГПОД может быть как врожденной (у 1 на 1700 новорожденных встречаются врожденные диафрагмальные грыжи), так и приобретенной. У детей с эзофагеальными заболеваниями, согласно статистическим данным, частота СГПОД составляет от 4,5 до 7,2%. При этом расхождения между мальчиками и девочками незначительны. По показателям детских гастроэнтерологов СГПОД обнаруживается с частотой 6,5% у педиатрических пациентов с заболеваниями пищевода, а рефлюкс-эзофагит при установленной СГПОД выявляется, по различным данным, у половины, а иногда до 90% детей. Особенности строения, такие как общее аортально-пищеводное отверстие, а также укорочение диафрагмальных ножек, способствуют развитию СГПОД. Вследствие этого в задний отдел средостения могут перемещаться органы, покрытые брюшиной (брюшная часть пищевода, желудок, кишечник, сальник), в результате чего происходит нарушение функционирования пищевода и развитие патологического процесса (например, эзофагит) [5].

Грыжа нередко утяжеляет течение рефлюкс-эзофагита или способствует его рефрактерному течению. Рефлюкс-эзофагит, в свою очередь, способствует поддержанию СГПОД, создавая «порочный круг» [10].

К основным этиологическим и патогенетическим факторам приобретенной СГПОД относятся:

- 1) повышение интраабдоминального давления как результат длительных запоров, метеоризма, хронического кашля, ожирения, подъема тяжестей;
- 2) воспалительные и рубцовые изменения пищевода и области эзофагогастрального перехода;
- 3) снижение общего мышечного тонуса (например, при некоторых диффузных заболеваниях соединительной ткани, дефиците или избытке массы тела);
- 4) синдром дисплазии соединительной ткани.

СГПОД может иметь бессимптомное течение или манифестировать яркой симптоматикой у пациентов педиатрического профиля. В целом, именно размеры грыжевого мешка и степень эзофагеальной фиксации определяют полиморфизм клиники [11].

Для ГЭРБ характерны не только пищеводные, но и экстраэзофагеальные симптомы, вследствие поражения органов за пределами ЖКТ: респираторные, неврологические, кардиологические, стоматологические проявления, а также связанная с рефлюксом оториноларингологическая патология (ЛОР-патология) [12].

На приеме у стоматолога могут выявляться характерные изменения полости рта у пациентов с ГЭРБ [13]:

- 1) изменения сосочков языка, афты СО полости рта;

2) заболевания пародонта воспалительного генеза (гингивиты, пародонтиты);

3) поражения твердых тканей зубов некариозной этиологии (эрозия эмали).

Считается, что ГЭР является причиной трети случаев хронической ЛОР-патологии [5]. ГЭРБ-ассоциированная ЛОР-патология достаточно разнообразна. Выделен термин «экстраэзофагеальный рефлюкс» (ЭЭР), объединяющий комплекс симптомов и заболеваний дыхательных путей и уха, связанных с ГЭРБ, либо ситуации, когда такая ассоциация предполагается [14]. ЭЭР подразделяют на два оториноларингологических варианта: назофарингеальный и ларингофарингеальный рефлюкс. Кроме того, при ГЭРБ не исключается поражение и нижних дыхательных путей. Рассматривается причинно-следственная связь с рецидивирующими бронхоспазмами, увеличением приступов бронхиальной астмы (БА) в ночное время, частыми пневмониями у детей [15, 16]. В 2015 г. G.L. Falk и соавт. представили скинтиграфическую картину легких 34 пациентов с установленным диагнозом ГЭРБ. У половины обследованных подтвердилась аспирация радиоактивного технеция в нижние дыхательные пути [17].

Существуют некоторые гендерные различия в течение ларингофарингеального рефлюкса: мальчики страдают чаще, имеют более яркую клиническую картину болезни [18].

При забрасывании желудочного содержимого в гортань происходит раздражение СО органа, особенно задних отделов, что в последующем влечет развитие хронического воспаления. У пациентов педиатрического профиля это в первую очередь проявляется расстройством тембра голоса: по данным литературы, практически у всех детей с ЭЭР наблюдается охриплость. Дисфония сочетается с дисфагией в 74,2% случаев, хроническим кашлем – в 56,4%, болью при глотании – в 51,6%, *globus sensation* (ощущение «кома в горле» или «застывание» пищи при глотании) – в 48,4% случаев [19–21].

Согласно некоторым данным, ЭЭР рассматривается как одна из причин развития острых средних отитов у детей. В ходе исследований у пациентов с ГЭРБ установлена высокая концентрация пепсина и пепсиногена в секрете барабанной полости и цитоплазме эпителиоцитов СО среднего уха. В данный момент этот показатель является одним из ведущих диагностических критериев ЭЭР при экссудативных отитах у детей [22–24].

Преимущественно ночью, когда снижается тонус глоточно-пищеводного сфинктера, происходит соприкосновение рефлюктата с верхней третью пищевода, что обуславливает симптомы патологического процесса в глотке и гортани (постоянный сухой кашель; осиплость голоса по утрам, сочетающаяся

с навязчивой потребностью «прочистить глотку» – дисфония). Как полагает ряд исследователей, длительный контакт с HCl, пепсином и, возможно, дуоденальным содержимым с $pH > 7$ (в случае ретроградного заброса из ДПК в желудок) приводит к поражению СО, а впоследствии – к развитию язв, гранулем, полипов голосовых складок и карциномы гортани [25].

Кашель, а также постоянное покашливание из-за першения в горле и симптомы бронхообструкции считаются наиболее часто встречающимися проявлениями ГЭРБ со стороны органов дыхания в практике педиатров. Главная задача кашля, как сложного рефлекторного защитного механизма, заключается в очищении и восстановлении проходимости воздухоносных путей. Реализуется данная функция благодаря мукоцилиарному клиренсу, следствием которого являются возникающие примерно 10–15 раз в течение дня кашлевые толчки. Осуществляется этот рефлекторный акт с участием нескольких систем: дыхательной, иммунной, нервно-гуморальной. При этом, если возникает «поломка» в одной из них, непременно произойдет цепная реакция изменений, что впоследствии приведет к патологическому кашлю [26–28].

В патогенезе кашля при ГЭРБ различают 2 основных звена:

1. Блуждающий нерв является общим источником иннервации пищевода и бронхиального дерева. Развитие бронхоспазма происходит опосредовано через блуждающий нерв вследствие раздражения СО пищевода кислым содержимым желудка [29].

2. Воспалительный процесс в трахеобронхиальном дереве развивается благодаря неспецифической гиперреактивности бронхов под действием микро- или макро- аспирации желудочного содержимого на рецепторы гортани, трахеи и бронхов [30].

На протяжении длительного времени интерес исследователей обращен к изучению механизма микроаспирации. Известно, что закрытие *rima vocalis* во время акта глотания и координация глотательного рефлекса предотвращает развитие легочной аспирации. В основе микроаспирации при ГЭР лежит состояние кардиального жома в сочетании с мышечными сокращениями пищевода. Бронхоспазм и гиперсекреция бронхиального дерева связаны с забрасыванием и длительной персистенцией содержимого желудка и, как следствие, повреждением СО дыхательных путей. А стимуляция кашля возникает при кратковременном действии на СО рефлюктата и раздражения рецепторов глотки [6].

Вследствие проведения интубации и седации к микроаспирации содержимого желудка предрасполагает искусственная вентиляция легких (ИВЛ) [31].

В неонатальном периоде микроаспирация приводит к аспирационным пневмониям, бронхоспазмам, остановке дыхания и изменению его ритма.

Эпителиальная ткань альвеол, а также вся СО дыхательных путей значимо страдает как морфологически, так и функционально в результате микроаспирации. Кроме этого, повреждается микроциркуляторное русло легких, увеличивается проницаемость сосудов, отек интерстиция, альвеолы наполняются трансудатом. В результате нарушается газообменная функция дыхательной системы [32]. Это усугубляет течение бронхолегочной дисплазии (БЛД) недоношенных. Согласно статистическим данным, у детей с аспирацией рефлюктата в анамнезе БЛД регистрируется достоверно чаще. Полное нивелирование бронхолегочной патологии по достижении трехлетнего возраста значительно выше у педиатрических пациентов без ГЭР [33].

Большая часть пациентов с ГЭРБ страдает БА. Часто у больных с ГЭРБ регистрируются: повторные пневмонии, рецидивирующие бронхообструктивные бронхиты, развитие апноэ и синдрома внезапной смерти, ателектазы [34]. Возникновение кашля ассоциировано с употреблением пищи и/или изменением положения тела в пространстве. Поэтому он регистрируется в период сна и обычно сочетается с часто встречающимися проявлениями ГЭРБ (нередкие срыгивания, дефицит массы тела, дисфагия, изжога) [35].

Сочетание ГЭРБ и бронхиальной астмы

О «непростых взаимодействиях» кашля и ГЭР свидетельствуют некоторые исторические данные.

- Еще в XIII в. в трактате «Об астме» взаимосвязь между приемом пищи, горизонтальным положением и хрипами в легких упоминал Моше бен Маймон.

- В XVIII в. Нильс Розен-Розенштейн (Nils Rosén von Rosenstein) в сочинении о детских болезнях и их лечении «Underrättelser om barns sjukdomar och deras botemedel» выделил понятие «желудочный кашель», возникающий преимущественно после переедания.

- В книге «Commentaries on the history and cure of diseases» 1802 г. Уильям Геберден отметил, что у многих людей после еды возникает затрудненное дыхание.

- Уильям Ослер в руководстве «The Principles and Practice of Medicine» дал диетические рекомендации для пациентов с БА и призывал не ложиться, «пока не переварится пища».

На сегодняшний день статистические сведения встречаемости БА в сочетании с ГЭРБ весьма неоднозначны и противоречивы. По отечественным и зарубежным статистическим данным, ГЭР имеется у 50–72% детей и более, страдающих БА [36]. Выделить отдельной нозологической формой рефлюкс-зависимую астму неправильно. В настоящее время ГЭРБ и БА рассматриваются как два хронических заболевания, которые могут быть триггером обострения друг друга [37].

Возможны побочные эффекты глюкокортикостероидов и бронхолитиков, широко используемых в лечении БА, о которых также следует помнить. Ипратропиум,

ксантины, β -адреномиметики действуют на тонус НПС (нижнего пищеводного сфинктера), снижая его, что в свою очередь может приводить к развитию ГЭР. Во время приступа БА происходит повышение внутрибрюшного давления, а бронхолитические препараты, используемые в лечении, снижают тонус НПС, что провоцирует развитие ГЭР. Все это формирует порочный круг, связывающий ГЭР и бронхообструкцию [38].

С позиции практической медицины рутинное обследование пациента детского возраста с БА заключается в сборе анамнеза, объективном осмотре и проведении дополнительных исследований. Причем, как правило, жалобы и симптомы, которые отражают состояние дыхательной системы, анализируются в первую очередь. Сами пациенты не обращают внимание на жалобы со стороны других органов и систем, акцентируя лишь на респираторных проявлениях. Безусловно, бронхообструктивные состояния имеют наиболее яркую клиническую картину на фоне других сопутствующих заболеваний. Однако зачастую это является причиной диагностических ошибок и приводит к длительному безуспешному лечению в связи с отсутствием ответа на традиционную терапию [39].

Полное нивелирование симптомов БА не произойдет вследствие излечения ГЭР, однако может способствовать более легкому течению и большему контролю над заболеванием. Экстраэзофагеальные проявления ГЭР могут сопровождаться гиперчувствительностью бронхов, рецидивирующими бронхообструктивными состояниями, тем самым «симулируя» клиническую картину истинной БА. В этой связи необходимо проводить комплексную дифференциальную диагностику этих состояний [40].

Диагностический поиск ГЭРБ

При подозрении на ГЭРБ необходимо провести комплекс диагностических мероприятий. Как известно, грамотно собранный анамнез является ключом к постановке диагноза. Кроме того, следует выполнить полное объективное обследование пациента: пальпацию, перкуссию и аускультацию всех систем органов, в том числе дыхательной. Важно не только измерить антропометрические параметры, но и оценить физическое развитие ребенка. На наличие ГЭРБ могут указывать изменения зубочелюстной системы, галитоз. При проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС) оценивается характер изменений СО пищевода, наличие эрозий и язв. Нецелесообразно проводить диагностику ГЭРБ только по данным ЭФГДС, так как полученная картина эзофагита может быть результатом других причин (например, отравления, воспаления аллергического происхождения, рвоты при кишечных инфекциях). Следовательно, обязательным является сопоставление

данных клинической картины и эндоскопического исследования [41].

Суточная рН-метрия – «золотой стандарт» диагностики ГЭРБ. С помощью этого исследования оцениваются такие показатели, как суммарное число рефлюксов в течение суток; количество рефлюксов длительностью более 5 мин; временной интервал самого продолжительного рефлюкса, а также общее время, в течение которого $\text{pH} < 4$. Диагностическими критериями ГЭРБ являются: общее количество эпизодов ГЭР в течение суток более 46, общая продолжительность снижения $\text{pH} \leq 4$ в пищеводе более одного часа. Чувствительность этого метода, по некоторым данным, составляет 88–95% [6].

Подтвердить диагноз СГПОД, диффузный эзофагоспазм, стриктуры пищевода возможно также с помощью рентгенконтрастного обследования ЖКТ. Дополнительными методами обследования являются: рентгенография органов грудной полости, оценка функции внешнего дыхания, постановка кожно-скарификационных проб, холтеровское мониторирование ЭКГ.

В некоторых ситуациях прибегают к пробной терапии ингибиторами протонной помпы с целью оценки влияния на симптомы ГЭРБ (эффект *ex juvantibus*).

При ГЭРБ ассоциированной ЛОР-патологии необходима консультация оториноларинголога, а иногда и проведение эндоскопического исследования гортани и трахеи. Для исключения травмы шейного отдела позвоночника, других органических поражений центральной нервной системы, которые могут протекать под маской ГЭРБ, требуются осмотр и заключение невролога.

Тактика ведения детей с ГЭРБ с респираторными проявлениями

При установлении диагноза ГЭРБ в сочетании с респираторными проявлениями требуется комплексный подход. Во-первых, проводят коррекцию рациона и режима питания. Применение специальных антирефлюксных смесей, в состав которых входят загустители (крахмал, камедь рожкового дерева), уменьшает количество рефлюксов у детей раннего возраста [42]. В подростковом возрасте важно выявить и исключить из рациона продукты, способные усилить ГЭР (наиболее частые из них – газированные напитки, кофе, жиры, шоколад, томаты) [43].

Постуральная терапия

На занятиях физкультурой и спортом не применять тяжелые физические нагрузки, наклоны у школьников. На область живота не следует оказывать давление элементами одежды и предметов ухода (тугие пояса, ремни, резинки, памперсы). Альтернативой может выступать использование подтяжек. Тело грудного ребенка по отношению к матери в процессе кормления

должно находиться под углом не более 90° , а после – следует некоторое время удерживать его в вертикальном положении. Коррекция режима питания школьников заключается в дробном питании малыми порциями с последним приемом пищи за 3–4 ч до сна. После еды не следует принимать горизонтальное положение. «Лечение положением» особенно важно не только в дневное, но и в ночное время. Связано это с тем, что в период сна уменьшается число перистальтических волн (вызванных актом глотания) и защитное действие слюны, в результате чего нарушается клиренс нижней трети пищевода от рефлюктата. Поэтому изголовье кровати больного должно быть приподнято на 20 см [44, 45].

При отсутствии эффекта от диеты и постуральной терапии назначается медикаментозная коррекция ГЭРБ.

1. Патогенетическое лечение. Повышение тонуса кардиального жома, стимуляция сокращений пищевода и желудка, улучшение пищеводного клиренса, антродуоденальной координации, противорвотного эффекта достигаются приемом прокинетики. В основе действия данных препаратов лежит блокада D_2 -рецепторов к дофамину. Некоторые представители этой группы имеют большой спектр побочных эффектов (в частности, экстрапирамидные нарушения, системные аллергические реакции, агранулоцитоз), в связи с чем в настоящее время в педиатрической практике не применяются.

2. Проводится антисекреторная терапия, задача которой состоит в минимизировании действия НС1 на СО пищевода. Широкое применение получили средства, блокирующие гистаминовые H_2 -рецепторы и ингибиторы протонного насоса. Данная группа препаратов имеет возрастные ограничения в связи со сложностью дозирования [46].

3. В качестве симптоматической терапии используют местные невсасывающиеся антациды. Они оказывают протективное действие на СО от агрессивного рефлюктата. Этот эффект достигается за счет нейтрализации НС1 и образования противовоспалительного геля.

Заключение

- По крайней мере, в 1/3 случаев ГЭР играет важную роль в патогенезе хронического кашля.
- В развитии кашля имеет значение раздражение рецепторов дистального отдела пищевода забрасываемым желудочным содержимым, а у части детей – микроаспирация. Наиболее вероятным представляется формирование рефлекторной дуги с механорецепторов пищевода.
- На фоне лечения ГЭР/ГЭРБ происходит уменьшение респираторных симптомов у детей с хроническим кашлем (включая БА).

- Детям с хроническим кашлем, не отвечающим на базисную терапию, показано обследование с целью выявления возможного влияния ГЭР на формирование имеющейся симптоматики. Если проведение такого обследования по каким-либо причинам невозможно, рекомендуется эмпирическая терапия ГЭРБ.

- Важный фактор развития ГЭРБ – СГПОД, одним из клинических проявлений которой является кашель. Вследствие этого важно выявление СГПОД с целью определения тактики ведения больного и решения вопроса о коррекции хирургическим путем.

- Даже при отсутствии выраженных респираторных симптомов, больным ГЭРБ показано хотя бы минимальное обследование для уточнения состояния органов дыхания (например, пикфлоуметрия).

Литература/References

1. Kantar A. Phenotypic presentation of chronic cough in children. *Journal of Thoracic Disease*. 2017;9(4):907–913. PMID: 28523136. PMCID: PMC5418253. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.03.53>

2. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Затяжной и длительный кашель у детей: алгоритмы дифференциальной диагностики и дифференцированной терапии. *Медицинский совет*. 2019;(17):58–75. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-58-75>

Mizernitskiy YuL, Melnikova IM. Persistent and prolonged cough in children: differential diagnosis and treatment algorithms. *Medical council*. 2019;(17):58–75. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-58-75>

3. Мельникова И.М., Удальцова Е.В., Мизерницкий Ю.Л. Алгоритмы дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем у детей. *Педиатрия*. 2018;97(2):8–18. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18>

Melnikova IM, Udaltsova EV, Mizernitskiy YuL. Algorithms for differential diagnosis of diseases accompanied by protected and chronic cough in children. *Pediatrics*. 2018;97(2):8–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18>

4. Rhee CK, Jung JY, Lee SW, et al. The Korean Cough Guideline: Recommendation and Summary Statement. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2016;79(1):14–21. PMID: 26770230. PMCID: PMC4701789. <https://doi.org/10.4046/trd.2016.79.1.14>

5. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Приворотский В.Ф. Кашель и гастроэзофагеальный рефлюкс: непростые взаимодействия (часть 1). *Педиатрия*. 2020;99(5):144–149. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-5-144-149>

Belmer SV, Khavkin AI, Privorotsky VF. Cough and gastrointestinal reflux: difficult interactions (part 1). *Pediatrics*. 2020;99(5):144–149. (In Russ.). <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-5-144-149>

6. Закиров И.И., Сафина А.И. Респираторные проявления гастроэзофагеального рефлюкса у детей. *Вестник современной клинической медицины*. 2016;9(2):46–52. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9\(2\).46-52](https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9(2).46-52)

Zakirov II, Safina AI. Respiratory manifestations of gastroesophageal reflux in children. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2016;9(2):46–52. (In Russ.). [https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9\(2\).46-52](https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9(2).46-52)

7. Жихарева Н.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей. *Медицинский Совет*. 2013;(3):3441. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-3-34-41>

Zhikhareva NS. Gastroesophageal reflux disease in children. *Medical council*. 2013;(3):3441. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-3-34-41>

8. Бельмер С.В., Вольнец Г.В., Гурова М.М. и др. Проект клинических рекомендаций российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению функциональных расстройств органов пищеварения у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2019;17(6):27–48. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-6-27-48>

Belmer SV, Volynets GV, Gurova MM, et al. Draft clinical guidelines of the Russian Society of Paediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists on diagnosis and treatment of functional gastrointestinal disorders in children. *Pediatric Nutrition*. 2019;17(6):27–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-6-27-48>

9. Hunt R, Armstrong D, Katelaris PH, et al. World Gastroenterology Organization Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(6):467–478. PMID: 28591069. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000854>

10. Chang AB, Oppenheimer JJ, Kahrilas PJ, et al. Chronic Cough and Gastroesophageal Reflux in Children: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2019;156(1):131–140. PMID: 31002783. PMCID: PMC6859246. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.03.035>

11. Scarpato E, D’Armiento M, Martinelli M, et al. Impact of hiatal hernia on pediatric dyspeptic symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(6):795–798. PMID: 25141229. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000536>

12. Poddar U. Gastroesophageal reflux disease (GERD) in children. *Paediatr Int Child Health*. 2019;39(1):7–12. PMID: 30080479. <https://doi.org/10.1080/20469047.2018.1489649>

13. Sarath Kumar KS, Mungara J, Venumbaka NR, et al. Oral manifestations of gastroesophageal reflux disease in children: A preliminary observational study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2018;36(2):125–129. PMID: 29970628. https://doi.org/10.4103/JISPPD.JISPPD_1182_17

14. Ciorba A, Bianchini C, Zuolo M, et al. Upper aerodigestive tract disorders and gastro-oesophageal reflux disease. *World J Clin Cases*. 2015;3(2):102–111. PMID: 25685756. PMCID: PMC4317603. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i2.102-111>

15. Kelly EA, Parakininkas DE, Werlin SL, et al. Prevalence of pediatric aspiration-associated extraesophageal reflux disease. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139(10):996–1001. PMID: 23989194. PMCID: PMC4764882. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.4448>

16. Kilic M, Ozturk F, Kirmemis O, et al. Impact of laryngopharyngeal and gastroesophageal reflux on asthma control in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(3):341–345. PMID: 23277300. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2012.11.021>

17. Falk GL, Beattie J, Ing A, et al. Scintigraphy in laryngopharyngeal and gastroesophageal reflux disease: a definitive diagnostic test? *World J Gastroenterol*. 2015;21(12):3619–3627. PMID: 25834329. PMCID: PMC4375586. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i12.3619>

18. Baudoin T, Kosec A, Cor IS, et al. Clinical features and diagnostic reliability in paediatric laryngopharyngeal reflux. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(7):1101–1106. PMID: 24833166. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.04.024>

19. Bongiovanni A, Parisi GF, Scuderi MG, et al. Gastroesophageal reflux and respiratory diseases: does a real link exist? *Minerva Pediatr*. 2019;71(6):515–523. PMID: 31129955. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.19.05531-2>

20. Ida JB, Thompson DM. Questioning the Utility of Laryngoscopy in the Evaluation of Pediatric Gastroesophageal Reflux. *J Pediatr*. 2017;183:9–11. PMID: 28161203. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.01.035>
21. Galli J, Meucci D, Salonna G, et al. Use OF NBI for the assessment of clinical signs of rhino-pharyngo-laryngeal reflux in pediatric age: Preliminary results. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;128:109733. PMID: 31670195. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.109733>
22. Yüksel F, Doğan M, Karataş D, et al. Gastroesophageal reflux disease in children with chronic otitis media with effusion. *J Craniofac Surg*. 2013;24(2):380–383. PMID: 23524698. PMCID: PMC3608273. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e31827feb08>
23. Abdel-aziz MM, El-Fattah AM, Abdalla AF. Clinical evaluation of pepsin for laryngopharyngeal reflux in children with otitis media with effusion. *Intl J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(10):1765–1770. PMID: 24011938. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.08.014>
24. Luo HN, Yang QM, Sheng Y, et al. Role of pepsin and pepsinogen: linking laryngopharyngeal reflux with otitis media with effusion in children. *Laryngoscope*. 2014;124(7):294–300. PMID: 24284944. <https://doi.org/10.1002/lary.24538>
25. Zhang R, Li J, Nie Q, et al. Clinical analysis of 46 cases of female laryngeal contact granuloma. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2020;34(4):360–363. PMID: 32842234. <https://doi.org/10.13201/j.issn.2096-7993.2020.04.018>
26. Weinberger M, Hurvitz M. Diagnosis and management of chronic cough: similarities and differences between children and adults. PMID: 32765833. PMCID: PMC7385707. *FI000Res*. 2020;9:757. <https://doi.org/10.12688/fi000research.25468.1>
27. Irwin RS, French CL, Chang AB, et al. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;153(1):196–209. PMID: 29080708. PMCID: PMC6689094. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.10.016>
28. de Benedictis FM, Bush A. Respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux in children. *Arch Dis Child*. 2018;103(3):292–296. PMID: 28882881. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-312890>
29. Kopka M, Małacka M, Stelmach I. Chronic cough as a symptom of laryngopharyngeal reflux-two case reports. *Pneumonol Alergol Pol*. 2016;84(1):29–32. PMID: 26687670. <https://doi.org/10.5603/PiA.Pa.2015.0082>
30. Lee AS, Lee JS, He Z, et al. Reflux-Aspiration in Chronic Lung Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(2):155–164. PMID: 31697575. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201906-427CME>
31. Pirogowicz I, Patyk M, Popecki P, et al. Lung function in patients with gastro-oesophageal reflux disease and respiratory symptoms. *Adv Exp Med Biol*. 2013;788:161–166. PMID: 23835974. https://doi.org/10.1007/978-94-007-6627-3_24
32. Gulati IK, Jachlerla SR. Gastroesophageal Reflux Disease in the Neonatal Intensive Care Unit Infant: Who Needs to Be Treated and What Approach Is Beneficial? *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(2):461–473. PMID: 30819348. PMCID: PMC6400306. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.12.012>
33. Ferguson TD. Gastroesophageal Reflux: Regurgitation in the Infant Population. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2018;30(1):167–177. PMID: 29413212. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2017.10.015>
34. Cash H, Trosman S, Abelson T, et al. Chronic cough in children. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(5):417–423. PMID: 25790130. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2015.0257>
35. Gupta S, Lodha R, Kabra SK, et al. Asthma, GERD and Obesity: Triangle of Inflammation. *Indian J Pediatr*. 2018;85(10):887–892. PMID: 29127618. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2484-0>
36. Solidoro P, Patrucco F, Fagoonee S, et al. Asthma and gastroesophageal reflux disease: a multidisciplinary point of view. *Mi-nerva Med*. 2017;108(4):350–356. PMID: 28378957. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.17.05181-3>
37. Ansari SF, Memon M, Kumar R, et al. Risk Factors Associated with Frequent Acute Exacerbations of Asthma. *Cureus*. 2020;12(10):e11090. PMID: 33240688. PMCID: PMC7681754. <https://doi.org/10.7759/cureus.11090>
38. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Приворотский В.Ф. Кашель и гастроэзофагеальный рефлюкс: непростые взаимодействия (часть 2). *Педиатрия*. 2020;99(6):236–240.
- Belmer SV, Khavkin AI, Privorotsky VF. Cough and gastroesophageal reflux: difficult interactions (part 2). *Pediatrics*. 2020;99(6):236–240. (In Russ.). <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-236-240>
39. Апенченко Ю.С., Гнусаев С.Ф., Розов Д.Н. и др. Течение бронхиальной астмы в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью у детей. *Вестник новых медицинских технологий*. 2018;25(3):7–14. <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2018-16057>
- Apenchenko YuS, Gnusaev SF, Rozov DN, et al. The course of bronchial asthma with gastroesophageal reflux disease in children. *Journal of New Medical Technologies*. 2018;25(3):7–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2018-16057>
40. Ozcan C, Erkoçoğlu M, Civelek E, et al. The relationship between gastro-oesophageal reflux disease and asthma during childhood. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(2):109–114. PMID: 23265260. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2012.08.009>
41. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(3):516–554. PMID: 29470322. PMCID: PMC5958910. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001889>
42. Duncan DR, Larson K, Rosen RL. Clinical Aspects of Thickeners for Pediatric Gastroesophageal Reflux and Oropharyngeal Dysphagia. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(7):30. PMID: 31098722. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0697-2>
43. Leung AK, Hon KL. Gastroesophageal reflux in children: an updated review. *Drugs Context*. 2019;8:212591. PMID: 31258618. PMCID: PMC6586172. <https://doi.org/10.7573/dic.212591>
44. Lopez RN, Lemberg DA. Gastro-oesophageal reflux disease in infancy: a review based on international guidelines. *Med J Aust*. 2020;212(1):40–44. PMID: 31834639. <https://doi.org/10.5694/mja.2.50447>
45. Barfield E, Parker MW. Management of Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease. *JAMA Pediatr*. 2019;173(5):485–486. PMID: 30882857. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.0170>
46. Mattos ÂZ, Marchese GM, Fonseca BB, et al. Antisecretory treatment for pediatric gastroesophageal reflux disease – a systematic review. *Arq Gastroenterol*. 2017;54(4):271–280. PMID: 28954042. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201700000-42>

Сведения об авторах

Бурлуцкая Алла Владимировна, д. м. н., заведующая кафедрой педиатрии № 2, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

Статова Анастасия Васильевна, к. м. н., доцент кафедры педиатрии № 2, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0003-3632-1386>

Коробкина Ольга Геннадьевна, ординатор 2-го года обучения, кафедра педиатрии № 2, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-1097-0698>

Писоцкая Юлия Васильевна, ординатор 1-го года обучения, кафедра педиатрии № 2, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-0674-7194>

Устюжанина Диана Всеволодовна, клинический ординатор, кафедра педиатрии № 2, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-3580-5816>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Alla V. Burlutskaya, Dr. Sci. (Med.), Head of the Pediatrics Department no. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

Anastasia V. Statova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Pediatrics Department no. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0003-3632-1386>

Olga G. Korobkina, 2nd year resident, Pediatrics Department no. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-1097-0698>

Yulia V. Pisotskaya, 1st year resident, Pediatrics Department no. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-0674-7194>

Diana V. Ustyuzhanina, Clinical resident, Pediatrics Department no. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-3580-5816>

Conflict of interest: none declared.



Роль паратгормон-родственного протеина в диагностике и прогнозировании развития рака молочной железы

А.С. Шатохина², И.М. Быков¹, Е.Ф. Филиппов¹, В.А. Порханов^{1,3}, А.Н. Курзанов^{1*}

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

² Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар, Россия

³ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

* А.Н. Курзанов, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4, kurzanov@mail.ru

Поступила в редакцию 21 февраля 2022 г. Исправлена 15 марта 2022 г. Принята к печати 23 марта 2022 г.

Резюме

В настоящее время имеется ограниченное количество данных, подтверждающих использование паратгормон-родственного протеина в целях диагностики рака молочной железы и прогнозирования развития заболевания. В данном обзоре представлены результаты исследований диагностического потенциала паратгормон-родственного протеина в качестве биомаркера рака молочной железы и существующая в современной литературе информация, отражающая очевидные противоречия по поводу клинической или прогностической значимости этого белка при первичном онкопоражении молочной железы, корреляции его экспрессии с риском костного метастазирования и выживаемостью пациентов.

Результаты доклинических и клинических исследований показывают, что паратгормон-родственный протеин ингибирует прогрессирование опухоли и уменьшает ее метастазирование на ранних стадиях заболевания, что ведет к улучшению выживаемости, но действует противоположным образом, способствуя развитию опухоли, образованию метастазов и снижению выживаемости пациентов при запущенных формах рака. Эти исследования подтверждают идею о двойной роли паратгормон-родственного протеина при раке молочной железы.

Использование паратгормон-родственного протеина для ранней диагностики рака молочной железы и прогнозирования развития этого заболевания в настоящее время становится предметом детальных научных исследований, что подтверждается информацией, представленной в данном обзоре.

Ключевые слова: рак молочной железы, биомаркеры, прогнозирование развития заболевания

Цитировать: Шатохина А.С., Быков И.М., Филиппов Е.Ф., Порханов В.А., Курзанов А.Н. Роль паратгормон-родственного протеина в диагностике и прогнозировании развития рака молочной железы. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(3): 79–86. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-79-86>

Role of parathyroid hormone-related protein in breast cancer detection and prognosis

Alina S. Shatokhina², Ilya M. Bykov¹, Evgeny F. Filippov¹, Vladimir A. Porhanov^{1,3}, Anatoly N. Kurzanov^{1*}

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Clinical Oncology Dispensary no. 1, Krasnodar, Russian Federation

³ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1, Krasnodar, Russian Federation

* Anatoly N. Kurzanov, Kuban State Medical University, 4, M. Sedina Str., Krasnodar, 350063, kurzanov@mail.ru

Received: February 21, 2022. Received in revised form: March 15, 2022. Accepted: March 23, 2022.

Abstract

Currently, there are limited data supporting the use of parathyroid hormone-related protein for the purposes of breast cancer detection and disease prognosis. This literature review covers research results on diagnostic potential of parathyroid hormone-related protein as a biomarker for breast cancer, as well as the information available in the scientific literature, reflecting obvious contradictions regarding clinical and prognostic importance of this protein in the primary breast cancer, correlation of its expression with the risk of bone metastasis and survival of patients.

Results of preclinical and clinical research show, that parathyroid hormone-related protein inhibits tumor progression and decreases its metastasis at early stages of the disease, which improves the survival rate, but it has an opposite effect at the advanced stages of cancer, as it increases tumor development and metastasis, and reduces survival rates. Altogether, these studies prove an idea that parathyroid hormone-related protein plays a double role in breast cancer.

Use of parathyroid hormone-related protein for breast cancer early detection and disease prognosis is currently becoming a subject of detailed scientific research studies, which is confirmed by the facts presented in this literature review.



Keywords: breast cancer, biomarker, disease development prognosis

Cite this article as: Shatokhina A.S., Bykov I.M., Filippov E.F., Porhanov V.A., Kurzanov A.N. Role of parathyroid hormone-related protein in breast cancer detection and prognosis. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(3):79–86. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-79-86>

Диагностический потенциал паратгормон-родственного протеина в качестве биомаркера рака молочной железы

Первая медицинская проблема рака молочной железы (РМЖ) – это своевременная диагностика. Краеугольным камнем клинической практики по-прежнему остаются традиционные методы, такие как компьютерная томография, рентгенография и сцинтиграфия костей, позитронно-эмиссионная томография, биопсия опухоли под визуальным контролем, магнитно-резонансная томография. Другой подход заключается в использовании биомаркеров. N-концевой телопептид коллагена I типа и C-концевой телопептид коллагена I типа, высвобождаемые при резорбции кости, были оценены как биомаркеры метастазов РМЖ в кости [1]. Исследования *in vitro* и *in vivo*, а также клинические исследования, изучающие паратгормон-родственный протеин (ПТГрП) как диагностический фактор, дали неоднозначные противоречивые результаты, усложняя понимание роли молекулы в онкогенезе и метастазировании опухоли. При РМЖ костные метастазы были связаны с присутствием микроРНК miR-214, miR-10a и miR-10b. Эти микроРНК активируются фактором транскрипции RUNX2 (Runt-related transcription factor 2). MiR-214 можно использовать в качестве биомаркера метастазов РМЖ в кости. Экспрессия miR-135 и miR-203 была связана со сниженной экспрессией RUNX2 при метастатическом РМЖ, что делает их потенциальной терапевтической мишенью [2].

При РМЖ ПТГрП выявляется примерно в 60% первичных опухолей и более чем в 70% костных метастазов, тогда как только 17% внекостных метастазов экспрессируют ПТГрП [3]. Более высокая экспрессия ПТГрП положительно коррелирует с инвазивным фенотипом опухоли и развитием метастазов в костях. ПТГрП является эффектором трансформирующего фактора роста (TGF- β) в развитии и прогрессировании остеолитических метастазов в кости. TGF- β , высвобождающийся в костном матриксе во время остеолитической резорбции, усиливает продукцию ПТГрП опухолевыми клетками. Затем ПТГрП стимулирует резорбцию кости и развивает метастатический потенциал опухолевых клеток. Таким образом, существует петля обратной связи между клетками карциномы и микроокружением кости, что приводит к порочному кругу [3]. Сверхэкспрессия как TGF- β , так и ПТГрП коррелировали с размером опухоли, большей долей метастазов в подмышечные лимфатические узлы и более поздней клинической стадией РМЖ [3].

ПТГрП и его фрагменты исследуются для определения их диагностического потенциала при различных видах рака человека. Предполагается, что у пациентов с РМЖ может быть выявлен протеомный паттерн, позволяющий различать пациентов с РМЖ с метастазами в кости или без них с высокой специфичностью и чувствительностью [4]. Для проверки этой гипотезы разработан диагностический протеомный профиль, который был подтвержден путем анализа плазмы пациентов с РМЖ. Выявлен диагностический пул, содержащий 13 белков (чувствительность 97% и специфичность 82%), который отличал пациентов с РМЖ с костными метастазами от пациентов без метастазирования в кости. Основной дискриминационный протеин в этом пуле (уникальный N-концевой пептидный фрагмент ПТГрП (12–48) был идентифицирован в качестве плазменного биомаркера метастазов РМЖ в кости с чувствительностью 91% и специфичностью 93% [4]. С помощью масс-спектрометрии был определен значительно повышенный уровень ПТГрП (12–48) в плазме больных РМЖ с метастазами в кости по сравнению с контрольной группой без метастазов ($p < 0,0001$). Оценка диагностического потенциала ПТГрП (12–48), как отдельного биомаркера либо в сочетании с измерением маркера резорбции кости N-телопептида коллагена I типа (NTx) с использованием модели логистической регрессии показала, что ПТГрП (12–48) и NTx классифицировали группы пациентов с высокой точностью (AUC = 0,85 и 0,95 соответственно). Измерение ПТГрП (12–48) в сочетании с NTx повышает диагностическую специфичность и точность обнаружения костных метастазов РМЖ. Обнаружение ПТГрП (12–48) – позитивного иммуноокрашивания в опухолевых клетках костного метастаза РМЖ человека, а также в остеокластах [5], свидетельствует о том, что ПТГрП (12–48) экспрессируется и первичными, и метастатическими опухолями молочной железы. Эти данные могут предоставить новые возможности для улучшенной диагностики метастазирования РМЖ.

Обычные методы обнаружения ПТГрП, такие как иммунорадиометрический анализ (IRMA), не обладают достаточной чувствительностью. Был разработан сверхчувствительный анализ [6] для количественного измерения в крови интактного ПТГрП (1–173), а также циркулирующих N-концевых и C-концевых пептидных фрагментов с пределами обнаружения примерно в 1 тыс. раз ниже, чем IRMA. Установлено, что концентрации циркулирующей изоформы ПТГрП (1–173) и ее C-концевых фрагментов были незначительными

меньше, чем концентрации всех изоформ ПТГрП (1–141, 1–139 и 1–173) и их фрагментов. Обнаружены значительные различия между уровнями ПТГрП у здоровых людей по сравнению с больными раком. ROC-анализ дал 96–100% специфичности и 80–83% чувствительности для выявления рака при использовании совместного анализа ПТГрП (1–86) и ПТГрП (1–173). Результаты свидетельствуют о высоком потенциале нового сверхчувствительного иммуноанализа ПТГрП (1–86) и (1–173) для клинической диагностики, прогнозирования и терапевтического мониторинга у пациентов с РМЖ на ранней и поздней стадиях.

Ранее проведено сравнение уже используемых сывороточных маркеров при распространенном РМЖ (СОЭ, СЕА и СА15–3) с более новым потенциальным маркером ПТГрП [7]. ПТГрП не был ни чувствительным (22%), ни специфичным (90,1%) сывороточным маркером по сравнению с СЕА или СА15-3. С помощью иммуногистохимии было обнаружено, что ПТГрП экспрессируется примерно в двух третях случаев первичного РМЖ [8], а уровни ПТГрП в плазме крови были повышены у 70% женщин с РМЖ и метастазами в костях с гиперкальциемией [9]. Показатели экспрессии ПТГрП и его рецептора РТН1R при РМЖ человека коррелировали с клиническим исходом [10]. Уровни экспрессии оценивали количественно с помощью Q-PCR и анализировали в зависимости от стадии и степени выраженности опухоли, наличия локального рецидива, отдаленных метастазов и выживаемости после медианного периода наблюдения в 120 мес. Распределение ПТГрП и его рецептора в тканях РМЖ человека оценивали иммуногистохимически. Полученные результаты позволили зафиксировать значительно более высокие уровни транскрипта ПТГрП в онкотрансформированных тканях молочной железы по сравнению с нормальными тканями и показали, что повышенная экспрессия мРНК ПТГрП положительно коррелирует с прогрессированием заболевания. Протоковые карциномы имели более высокий уровень транскриптов ПТГрП по сравнению с менее злокачественными формами опухоли. Авторы констатировали, что экспрессия ПТГрП повышена у человека при РМЖ, особенно у пациентов с агрессивными опухолями.

По многочисленным данным, ПТГрП либо усиливает, либо ингибирует пролиферацию, дифференцировку и гибель клеток РМЖ в клеточных линиях [11–13]. Сообщается, что экспрессия ПТГрП коррелирует с экспрессией рецепторов эстрогена и прогестерона, более дифференцированной гистологией, меньшим количеством метастазов и лучшим прогнозом [14, 15]. ПТГрП, обнаруживаемый в сыворотке, можно использовать для терапевтического мониторинга пациентов с диагнозом тройного отрицательного РМЖ [16].

Проведено крупномасштабное исследование [17], включающее данные 55540 случаев РМЖ у женщин европейского, 1116 случаев африканского и 6269 случаев восточноазиатского происхождения в Консорциуме онкологической ассоциации (BCAC), а также информацию о 15252 носителях мутации гена *BRCA1* в Консорциуме исследователей модификаторов *BRCA1/2*. Идентифицировано 6 предполагаемых функциональных вариантов с убедительными доказательствами регуляции экспрессии генов, среди которых полиморфизм *rs11049453* у женщин европейского происхождения достоверно ассоциирован с экспрессией гена, кодирующего ПТГрП. Обнаружено, что этот ген был изменен в опухолях молочной железы, и эта трансформация может способствовать восприимчивости к РМЖ.

Проблемы, связанные с РМЖ, требуют новых инструментов для выявления этого заболевания на начальных стадиях, когда вероятность излечения наиболее высока. При лечении данной категории пациентов важно вовремя спрогнозировать их реакцию на терапию, а также течение или прогрессирование заболевания. В этом смысле актуален поиск новых диагностических, прогностических и предиктивных биомаркеров протеомной, геномной или иммунологической природы.

Паратгормон-родственный протеин в прогнозировании развития рака молочной железы

Существующая информация отражает очевидные противоречия по поводу прогностической значимости экспрессии ПТГрП при первичном РМЖ. Сообщалось, что экспрессия ПТГрП при РМЖ придает опухоли менее инвазивный фенотип и коррелирует с уменьшенным риском развития костного метастазирования. Показано, что пациенты с первичными ПТГрП-позитивными опухолями имели более высокую выживаемость в сравнении с больными, у которых ПТГрП отсутствовал в ткани опухоли [18–20]. Исследование 125 первичных опухолей молочной железы выявило ПТГрП-позитивность клеток в 63,2% наблюдений. При медиане наблюдения 97 мес. было обнаружено, что экспрессия ПТГрП в первичной опухоли коррелирует с развитием костных метастазов (HR 7,104 (95% ДИ, 1,782–48,110; $p = 0,0037$) наряду с наличием опухоли T4 в многофакторном логистическом регрессионном анализе. Авторы заключили, что экспрессия ПТГрП в первичном локусе онкопоражения свидетельствует о худшем исходе [21]. При РМЖ поражение лимфатических узлов считается наиболее надежным клиническим показателем прогноза. Таким образом, исследование экспрессии ПТГрП в первичных опухолях молочной железы, в сочетании с метастазами в лимфатические узлы, предлагается

в качестве нового полезного маркера для прогнозирования риска метастазирования в кости у пациентов с РМЖ [21].

Данные других исследований свидетельствуют о том, что экспрессия ПТГрП в ткани РМЖ ассоциирована с плохой выживаемостью пациентов [21, 22]. Более высокая экспрессия ПТГрП положительно коррелирует с инвазивным фенотипом опухоли и развитием метастазов в кости [3, 10]. Степень коэкспрессии ПТГрП и рецептора РТН1R при первичном и метастатическом РМЖ была сопоставлена с данными о выживаемости пациентов [22]. Полученные результаты показали частую коэкспрессию РТН1R и ПТГрП при первичном РМЖ и подтвердили, что она ассоциирована с высокой частотой развития в костных метастазах. Эти данные свидетельствуют, что экспрессия РТН1R в первичном РМЖ коррелирует с плохим прогнозом и связана с уменьшением общей и безрецидивной выживаемости пациенток. Выявление экспрессии только ПТГрП, прогнозирующее снижение безрецидивной выживаемости, не предсказывало снижение общей выживаемости. Авторы полагают, что именно присутствие рецептора РТН1R в первичной опухоли определяет доминирующую роль этого фактора в развитии клинического исхода и утверждают, что экспрессия ПТГрП, в отсутствие экспрессии его рецептора, предполагает более благоприятный результат, чем при их совместной экспрессии. Повышенный уровень и частота экспрессии рецептора РТН1R в костном метастазе, по сравнению с первичными опухолями, позволили предположить, что рецептор может играть роль в метастатическом процессе.

Исследования первичного РМЖ выявили набор генов, связанных с плохим прогнозом, предсказывающих развитие метастазов и снижение выживаемости [23]. Данные нескольких небольших исследований послужили основанием для вывода, что гиперэкспрессия ПТГрП прогнозирует более агрессивное поведение опухоли [24, 25], в то время как крупное, хорошо контролируемое клиническое исследование продемонстрировало, что экспрессия ПТГрП является независимым предиктором более доброкачественного клинического течения [15]. Таким образом, несмотря на то, что участие ПТГрП в развитии РМЖ хорошо известно, остается неясным, какое влияние оказывает гармон на развитие или прогрессирование первичных опухолей, а также их метастазирование.

В большом проспективном исследовании пациенток с инвазивным РМЖ изучалась взаимосвязь между обнаружением ПТГрП при первичном РМЖ, развитием скелетных осложнений и общей выживаемостью [18]. Медиана наблюдения составила 67 мес. (диапазон 3–120 мес.). ПТГрП обнаружен с помощью иммуногистохимии в 72% первичных опухолей молочной железы и был связан со статусом рецептора

эстрогена (ER) (отношение шансов (OR) = 2,4; 95% ДИ = 1,4–4,0; $p < 0,001$), состоянием рецепторов прогестерона (PR) (OR = 1,9; 95% ДИ = 1,1–3,2; $p = 0,01$) и наличием кальцификации опухоли (OR = 1,6; 95% ДИ = 1,0–2,6; $p = 0,05$), но не с менопаузальным статусом, размером опухоли, состоянием лимфатических узлов, степенью опухоли или наличием лимфатической/сосудистой инвазии опухолью. Пациенты с новообразованиями, содержащими обнаруживаемый ПТГрП, имели лучшую выживаемость по сравнению с пациентами с ПТГрП-негативными опухолями. Общая 5-летняя канцер-специфическая выживаемость составила 87% (95% ДИ = 82–91%) для пациентов с ПТГрП-положительными опухолями и 73% (95% ДИ = 63–81%) для пациентов с ПТГрП-отрицательными опухолями ($p = 0,002$).

Фактически HR (отношение рисков) для развития костных метастазов у женщин с опухолями, экспрессирующими ПТГрП, составляло 39% от такового у пациенток с ПТГрП-негативной опухолью (95% ДИ 21–71%, $p = 0,002$). Общий кумулятивный 5-летний риск развития костных метастазов – 26% (95% ДИ = 19–37%) для пациентов с ПТГрП-негативными первичными опухолями и 13% (95% ДИ = 9–18%) для женщин с ПТГрП-положительными опухолями ($p = 0,001$). Таким образом установлено, что локализация ПТГрП в опухолях молочной железы у женщин является независимым предиктором улучшения выживаемости и снижения риска метастазирования. Эти наблюдения противоречат первоначальной гипотезе исследователей и указывают на то, что ПТГрП-негативный рак связан с большим количеством метастазов и менее благоприятной выживаемостью. Авторы констатировали, что женщины с ПТГрП-положительным первичным РМЖ имеют более благоприятный исход и меньше метастазов в кости и другие органы. Эти результаты предполагают, что ПТГрП снижает инвазивную способность клеток опухоли молочной железы и защищает от роста опухоли в первичном месте, а также препятствует образованию отдаленных метастазов. Таким образом, защитные действия ПТГрП на ранних стадиях туморогенеза в первичном РМЖ, вероятно, отличаются от его негативных эффектов, когда диссеминированные опухолевые клетки достигают кости.

В проспективном исследовании 526 пациенток больницы Сент-Винсент Мельбурнского университета (Австралия) с операбельным РМЖ была оценена значимость иммуногистохимического выявления ПТГрП в тканях опухоли [15]. Анализ этой когорты, включающей пациентов со средним периодом наблюдения 10 лет, выявил ПТГрП в 79% первичных опухолей. Возникновение костных метастазов составляло более 30%, а выживаемость – 51% в течение 10 лет в ПТГрП-негативных случаях. Ретроспективное

клиническое исследование опухолей молочной железы показало лучшую выживаемость у пациентов, первичная опухоль которых гиперэкспрессировала ПТГрП. Вывод о том, что у пациентов с ПТГрП-положительными первичными опухолями был значительно улучшен прогноз выживаемости, оказался неожиданным. Это повышает вероятность благоприятного влияния ПТГрП при раке молочной железы, которое отличается от его способности стимулировать резорбцию кости. Исследование пациентов со средним периодом наблюдения 10 лет расширяет предыдущий анализ, проведенный после наблюдения в течение 5, 6 лет, подтверждает его выводы и повышает статистическую значимость и точность [18]. Установлено, что положительный статус ПТГрП при первичном раке молочной железы независимо связан с улучшением выживаемости и уменьшением метастазов. Улучшение выживаемости наблюдалось у пациенток с ПТГрП-положительными опухолями [расчетное однофакторное отношение рисков 0,43; 95% ДИ 0,30–0,62; $p < 0,001$]. Следовательно, коэффициент риска развития костных метастазов был ниже в группе ПТГрП-положительных пациентов. Полученные результаты позволили констатировать, что повышенная продукция ПТГрП клетками РМЖ придает им менее инвазивный фенотип, эффект, отличный от стимулирующего резорбцию кости действия, который способствует метастазированию костей [15].

Обнаружена положительная связь между экспрессией ПТГрП и гистологической степенью опухоли [26]. Однофакторный анализ продемонстрировал значительно более короткую общую выживаемость для пациентов с ПТГрП-положительным РМЖ, а многофакторный анализ доказал, что экспрессия ПТГрП опухолевой тканью и статус узлов были ассоциированы с более короткой общей выживаемостью. Следовательно, экспрессия ПТГрП не только коррелирует с метастазированием в кости, но связана с прогрессированием карциномы молочной железы, и избыточная экспрессия ПТГрП может быть потенциальным прогностическим фактором РМЖ человека.

Клиническое значение и прогностическая ценность ПТГрП у пациенток с трижды негативным РМЖ (TNBC – Triple-negative breast cancer) были подтверждены [27] с использованием общедоступного набора данных Атласа ракового генома (TCGA – The Cancer Genome Atlas). Авторы исследовали взаимосвязь между уровнями экспрессии ПТГрП и клинико-патологическими характеристиками пациентов с TNBC. Экспрессия ПТГрП не имела статистически значимой корреляции со скоростью и типом прогрессирования у пациентов с TNBC. Однако анализ отдаленных участков прогрессирования выявил статистически значимую коррелятивную связь между высокой экспрессией ПТГрП и повышенной частотой

метастазов в ЦНС у всех пациентов ($p = 0,0232$) и пациентов с отдаленными метастазами ($p = 0,0238$). Оценка относительных уровней экспрессии мРНК гена ПТГрП по отношению к другим маркерам проведена с использованием базы данных «Breast Cancer Gene-Expression Miner Version 4.0». Этот инструмент статистического анализа опубликованных аннотированных транскриптомных данных РМЖ использует общедоступные сведения 5861 пациента и позволяет проводить корреляционный, экспрессионный и прогностический анализы генов. Обнаружено, что экспрессия гена ПТГрП демонстрирует значительную положительную корреляцию с компонентами сигнальных путей, связанных с мезенхимальным подтипом, а также с ключевыми люминальными маркерами и сигнальными генами рецепторов андрогенов, характерных для люминального подтипа. Экспрессия гена ПТГрП обнаруживает положительную корреляцию с генами, вовлеченными в метастазирование в кости, мозг и легкие у пациентов во всех подтипах TNBC. Проведена оценка прогностической значимости экспрессии ПТГрП в TNBC по критериям выживаемости без прогрессирования (PFS – progression-free survival), выживаемости без прогрессирования центральной нервной системы (CNS-PFS – central nervous system progression-free survival) и общей выживаемости (OS) [27]. В одномерном анализе ПТГрП имел статистически значимое прогностическое значение в CNS-PFS (HR = 5,519, 95% ДИ = 1,570–19,398, $p = 0,0077$) и при оценке OS (HR = 2,033, 95% ДИ = 1,221–3,386, $p = 0,0064$), но не в PFS (HR = 1,487, 95% ДИ = 0,890–2,485, $p = 0,1295$). Пятилетняя выживаемость CNS-PFS составила 97 и 81%, а пятилетняя общая выживаемость – 76 и 61% для групп с низким и высоким ПТГрП соответственно. ПТГрП также имел статистически значимое прогностическое значение для выживаемости без метастазов в головной мозг (BMFS – brain metastases-free survival) ($p = 0,0019$). Пятилетний показатель BMFS составлял 100 и 84% для групп с низким и высоким ПТГрП соответственно. Многофакторный анализ прогностической связи ПТГрП с CNS-PFS и OS при корректировке с статистически значимыми ковариатами, обнаруженными в одномерном анализе, продемонстрировал, что как высокая экспрессия ПТГрП (HR = 5,014, 95% ДИ = 1,421–17,692, $p = 0,0122$), так и положительная LN ($N2 > 3$ положительных LN) (HR = 3,262, 95% ДИ = 1,218–8,733, $p = 0,186$) возникли как независимые прогностические факторы для короткой CNS-PFS. Высокая экспрессия ПТГрП не была независимым прогностическим фактором для плохой OS (HR = 1,590, 95% ДИ = 0,925–2,736, $p = 0,0936$). Эти результаты показывают, что ПТГрП имеет статистически значимое независимое прогностическое значение

для CNS-PFS, но не для OS. Экспрессия ПТГрП имела статистически значимое прогностическое значение в TNBC, где она была связана с худшим показателем общей выживаемости пациентов. Это позволило определить ПТГрП, как новый независимый прогностический биомаркер метастазов в ЦНС с потенциальной клинической ценностью для выбора адъювантной химиотерапии пациентов с отрицательными лимфатическими узлами в TNBC [27].

Во многих исследованиях сообщалось о противоречивой связи экспрессии ПТГрП с исходом РМЖ. Для выяснения прогностической ценности ПТГрП при первичном РМЖ человека в недавнем исследовании [14] использовали количественную иммуногистохимию. В независимых когортах пациентов в образцах злокачественно трансформированного эпителия ткани первичного РМЖ и в эпителии нормальной молочной железы измеряли как локализованный в ядре, так и цитоплазматический ПТГрП. Затем сопоставили уровни ПТГрП при первичном РМЖ с клиническим исходом. Первая когорта из 410 пациентов с РМЖ использовалась в качестве сравнительной выборки. Анализ выживаемости с использованием объективного порогового значения, основанного на данных, показал, что более низкие уровни ПТГрП в опухоли были связаны с неблагоприятным клиническим исходом (HR 1,37; 95% ДИ, 1,04–1,80; $p = 0,028$). Независимый анализ транскриптов ПТГрП из второй когорты пациентов предоставил дополнительные доказательства того, что потеря ПТГрП в опухолях молочной железы связана с неблагоприятным исходом. Было обнаружено, что уровни ПТГрП в эпителии злокачественных опухолей были заметно снижены по сравнению с нормальным эпителием молочной железы. Таким образом, по результатам анализа почти 800 случаев РМЖ низкие уровни ПТГрП, локализованного в ядре раковых клеток, коррелировали с неблагоприятным клиническим исходом.

Зафиксирована положительная корреляционная взаимосвязь между содержанием ПТГрП, локализованного в ядре клеток РМЖ и уровнями факторов транскрипции Stat5a и Stat5b, которые являются маркерами благоприятного прогноза и медиаторами передачи сигналов пролактина. Пролактин стимулировал экспрессию ПТГрП в клеточных линиях РМЖ *in vitro* и *in vivo*. Хотя ПТГрП регулируется несколькими промоторами и многочисленными регуляторами транскрипции, новые данные свидетельствуют о прямой взаимосвязи пролактина, Stat5 и ПТГрП в эпителии молочной железы, которая часто нарушается при злокачественной прогрессии опухоли. Повышенная экспрессия ПТГрП может быть обусловлена прямым эффектом Stat5 в промоторной области P2 гена ПТГрП через продукцию транскрипта AT6, кодирующего изоформу ПТГрП (1–173). Низкий уровень транскрипта AT6 ассоциирован с плохим клиническим исходом.

Это может частично объяснить, почему ядерный ПТГрП связан с неблагоприятными клиническими исходами, поскольку потеря экспрессии и активации Stat5 при РМЖ неизменно ассоциировалась с плохими прогнозами [28]. В совокупности был идентифицирован ген ПТГрП как мишень Stat5 и предоставлены новые данные, связывающие потерю ядерного ПТГрП при первичном РМЖ с неблагоприятным прогнозом.

Выявлена коррелятивная связь между уровнем ПТГрП и плохо дифференцированными и более агрессивными опухолями молочной железы. Было сопоставлено на уровне мРНК в когортах из 737 пациентов в наборе данных GOBO [29] и 3951 пациента в наборе данных KM-Plotter [30]. Это наиболее полный и количественный анализ экспрессии ПТГрП при РМЖ на сегодняшний день.

В целом доклинические и клинические исследования подтверждают идею о двойной роли ПТГрП при РМЖ и доказывают, что ПТГрП ингибирует прогрессирование опухоли на ранних стадиях заболевания [31], но действует противоположным образом, способствуя развитию опухоли и образованию метастазов при запущенных формах рака, что приводит к снижению выживаемости пациентов.

Литература/References

1. Álvarez L, Guañabens N, Peris P, et al. The clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. *Med Clin (Barc)*. 1999;112(13):517–518. PMID: 10353122.
2. Taipaleenmäki H, Browne G, Akech J, et al. Targeting of Runx2 by miR-135 and miR-203 Impairs Progression of Breast Cancer and Metastatic Bone Disease. *Cancer Res*. 2015;75(7):1433–1444. PMID: 25634212. PMCID: PMC4383679. <http://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1026>
3. Devys A, Lortholary A, Audran M. PTHrP and breast cancer. *Bull Cancer*. 2001;88(11):1075–1080. PMID: 11741801.
4. Washam CL, Byrum SD, Leitzel K, et al. Identification of PTHrP(12–48) as a plasma biomarker associated with breast cancer bone metastasis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(5):972–983. PMID: 23462923. PMCID: PMC3651837. [Http://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-1318-T](http://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-1318-T)
5. Kamalakar A, Washam CL, Akel NS, et al. PTHrP(12–48) modulates the bone marrow microenvironment and suppresses human osteoclast differentiation and lifespan. *J Bone Miner Res*. 2017;32:1421–1431. PMID: 28370412. PMCID: PMC5518789. <http://doi.org/10.1002/jbmr.3142>
6. Otieno BA, Krause CE, Jones AL, et al. Cancer Diagnostics via Ultrasensitive Multiplexed Detection of Parathyroid Hormone-Related Peptides with a Microfluidic Immunoarray. *Anal Chem*. 2016;88(18):9269–9275. PMID: 27558535. PMCID: PMC5032051. <http://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b02637>
7. Pyke CM, Menezes G, Purdie DM, et al. Is parathyroid hormone-related protein a sensitive serum marker in advanced breast cancer? *Aust N Z J Surg*. 1997;67(5):256–259. PMID: 9152154. <http://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1997.tb01958.x>
8. Southby J, Kissin MW, Danks JA, et al. Immunohistochemical localization of parathyroid hormone-related protein in human breast cancer. *Cancer Res*. 1990;50(23):7710–7716. PMID: 2253214.

9. Grill V, Ho P, Body JJ, et al. Parathyroid hormone-related protein: elevated levels in both humoral hypercalcemia of malignancy and hypercalcemia complicating metastatic breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(6):1309–1315. PMID: 1955513. <http://doi.org/10.1210/jcem-73-6-1309>
10. Zia MK, Rmali KA, Mansel RE, et al. Level of Expression of Parathyroid Hormone Related Protein and its Receptor in Human Breast Cancer and its Correlation with the Clinical Outcome. *International Journal of Cancer Research.* 2007;3:92–102. <http://doi.org/10.3923/ijcr.2007.92.102>
11. Wysolmerski JJ. Parathyroid hormone-related protein: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2947–2956. PMID: 22745236. PMCID: PMC3431578. <http://doi.org/10.1210/jc.2012-2142>
12. Zhang R, Li J, Assaker G, et al. Parathyroid Hormone-Related Protein (PTHrP): An Emerging Target in Cancer Progression and Metastasis. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1164:161–178. PMID: 31576548. http://doi.org/10.1007/978-3-030-22254-3_13
13. Kim W, Takyar FM, Swan K, et al. Calcium-Sensing Receptor Promotes Breast Cancer by Stimulating Intracrine Actions of Parathyroid Hormone-Related Protein. *Cancer Res.* 2016;76(18):5348–5360. PMID: 27450451. PMCID: PMC5026591. <http://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2614>
14. Tran TH, Utama FE, Sato T, et al. Loss of Nuclear Localized Parathyroid Hormone-Related Protein in Primary Breast Cancer Predicts Poor Clinical Outcome and Correlates with Suppressed Stat5 Signaling. *Clin Cancer Res.* 2018;24(24):6355–6366. PMID: 30097435. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3280>
15. Henderson MA, Danks JA, Slavin JL, et al. Parathyroid hormone-related protein localization in breast cancers predict improved prognosis. *Cancer Res.* 2006;66(4):2250–2256. PMID: 16489028. <http://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2814>
16. Bucht E, Rong H, Pernow Y, et al. Parathyroid hormone-related protein in patients with primary breast cancer and eucalcemia. *Cancer Res.* 1998;58(18):4113–4116. PMID: 9751621.
17. Zeng C, Guo X, Long J, et al. Identification of independent association signals and putative functional variants for breast cancer risk through fine-scale mapping of the 12p11 locus. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):64. PMID: 27459855. PMCID: PMC4962376. <http://doi.org/10.1186/s13058-016-0718-0>
18. Henderson MA, Danks JA, Moseley J, et al. Parathyroid hormone-related protein production by breast cancers, improved survival, and reduced bone metastases. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(3):234–237. PMID: 11158193. <http://doi.org/10.1093/jnci/93.3.234>
19. Surowiak P, Dziegiel P, Matkowski R, et al. Prognostic value of immunocytochemical determination of parathyroid hormone-related peptide expression in cells of mammary ductal carcinoma. Analysis of 7 years of the disease course. *Virchows Arch.* 2003;442(3):245–251. PMID: 12647214. <http://doi.org/10.1007/s00428-002-0743-5>
20. Fleming NI, Trivett MK, George J, et al. Parathyroid hormone-related protein protects against mammary tumor emergence and is associated with monocyte infiltration in ductal carcinoma in situ. *Cancer Res.* 2009;69(18):7473–7479. PMID: 19723659. <http://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-0194>
21. Takagaki K, Takashima T, Onoda N, et al. Parathyroid hormone-related protein expression, in combination with nodal status, predicts bone metastasis and prognosis of breast cancer patients. *Exp Ther Med.* 2012;3(6):963–968. PMID: 22970000. PMCID: PMC3438629. <http://doi.org/10.3892/etm.2012.521>
22. Linforth R, Anderson N, Hoey R, et al. Coexpression of parathyroid hormone related protein and its receptor in early breast cancer predicts poor patient survival. *Clin Cancer Res.* 2002;8(10):3172–3177. PMID: 12374685.
23. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(25):1999–2009. PMID: 12490681. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa021967>
24. Bundred NJ, Walker RA, Ratcliffe WA, et al. Parathyroid hormone related protein and skeletal morbidity in breast cancer. *Eur J Cancer.* 1992;28(2–3):690–692. PMID: 1591095. [http://doi.org/10.1016/s0959-8049\(05\)80127-3](http://doi.org/10.1016/s0959-8049(05)80127-3)
25. Hoey RP, Sanderson C, Iddon J, et al. The parathyroid hormone-related protein receptor is expressed in breast cancer bone metastases and promotes autocrine proliferation in breast carcinoma cells. *Br J Cancer.* 2003;88(4):567–573. PMID: 12592371. PMCID: PMC2377170. <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600757>
26. Yoshida A, Nakamura Y, Shimizu A, et al. Significance of the parathyroid hormone-related protein expression in breast carcinoma. *Breast Cancer.* 2000;7(3):215–220. PMID: 11029801. <http://doi.org/10.1007/BF02967463>
27. Assaker G, Camirand A, Abdulkarim B, et al. PTHrP, A Biomarker for CNS Metastasis in Triple-Negative Breast Cancer and Selection for Adjuvant Chemotherapy in Node-Negative Disease. *JNCI Cancer Spectr.* 2019;4(1):pkz063. PMID: 32296756. PMCID: PMC7050156. <http://doi.org/10.1093/jncics/pkz063>
28. Peck AR, Witkiewicz AK, Liu C, et al. Low levels of Stat5a protein in breast cancer are associated with tumor progression and unfavorable clinical outcomes. *Breast Cancer Res.* 2012;14(5):R130. PMID: 23036105. PMCID: PMC4053108. <http://doi.org/10.1186/bcr3328>
29. Ringnér M, Fredlund E, Häkkinen J, et al. GOBO: gene expression-based outcome for breast cancer online. *PLoS One.* 2011;6(3):e17911. PMID: 21445301. PMCID: PMC3061871. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0017911>
30. Györfy B, Lanczky A, Eklund AC, et al. An online survival analysis tool to rapidly assess the effect of 22,277 genes on breast cancer prognosis using microarray data of 1,809 patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123(3):725–731. PMID: 20020197. <http://doi.org/10.1007/s10549-009-0674-9>
31. Martin TJ, Johnson RW. Multiple actions of parathyroid hormone-related protein in breast cancer bone metastasis. *Br J Pharmacol.* 2021;178(9):1923–1935. PMID: 31087800. PMCID: PMC8445224. <http://doi.org/10.1111/bph.14709>

Сведения об авторах

Шатохина Алина Станиславовна, заведующая 11-м онкологическим отделением, Клинический онкологический диспансер № 1 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7719-370X>

Быков Илья Михайлович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

Филиппов Евгений Федорович, д. м. н., доцент, заведующий кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5817-0924>

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>

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

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Alina S. Shatokhina, Head of the Oncology department no. 11 (chemotherapy), Clinical Oncology Dispensary no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7719-370X>

Ива М. Вук, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

Evgeny F. Filippov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Clinical Immunology, Allergology

and Laboratory Diagnostics, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5817-0924>

Vladimir A. Porhanov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Doctor of Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1; Head 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/0000-0003-0572-1395>

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

Conflict of interest: *none declared.*

