

ИННОВАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА КУБАНИ

научно-практический журнал

Наименование издания:

«Инновационная
медицина Кубани»

Учредитель и издатель:

ГБУЗ «НИИ – Краевая клини-
ческая больница № 1 имени
профессора С.В. Очаповского»
Министерства здравоохра-
нения 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 ме-
дицина Кубани» зарегистри-
рован 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:

Н.В. Кравченко
kkb1research@miackuban.ru

Цена свободная

Сайт

<https://www.innovmedkub.ru>

Редакция журнала сообщает,
что в издании соблюдаются
принципы международной
организации «Комитет по из-
дательской этике» (Committee
on Publication Ethics – COPE).
Ответственность за достовер-
ность информации в реклам-
ных материалах несут рекла-
модатели.

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

Инновационная медицина Кубани

Научно-практический журнал

Том 8, № 3

2023

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

А.А. Авагимян, к. м. н., Ереванский государственный меди-
цинский университет им. Мхитара Гераци, Ереван, Армения

А. Пиччиариелло, д. м. н., проф., Университет им. Альдо
Моро в Бари, Бари, Италия

Ж. Лиу, д. м. н., проф., Китайская академия медицинских наук
и Медицинский колледж Пекинского союза, Пекин, Китай
Ж. Массард, д. м. н., проф., Люксембургский университет,
Люксембург, Люксембург

Г. Варела, д. м. н., проф., Институт биомедицинских иссле-
дований Саламанки, Саламанка, Испания

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

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, Рос-
сийская Федерация

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

А.А. Воротников, д. м. н., проф., Ставропольский государ-
ственный медицинский университет, Ставрополь, Россий-
ская Федерация

А.Н. Блаженко, д. м. н., проф., Кубанский государственный ме-
дицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

Е.В. Болотова, д. м. н., проф., Кубанский государственный ме-
дицинский 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 меди-
цинский 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 ме-
дицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

А.В. Поморцев, д. м. н., проф., Кубанский государственный
медицинский университет, Краснодар, Российская Феде-
рация

И.М. Быков, д. м. н., проф., Кубанский государственный ме-
дицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

Ю.П. Малышев, д. м. н., проф., Кубанский государственный
медицинский университет, Краснодар, Российская Феде-
рация

А.Г. Барышев, д. м. н., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Россий-
ская 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, Рос-
сийская Федерация

И.А. Пашкова, д. м. н., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Россий-
ская Федерация

Е.Ф. Филиппов, д. м. н., Кубанский государственный меди-
цинский 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, Россий-
ская Федерация

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

И.И. Затевахин, д. м. н., проф., акад. РАН, Российский наци-
ональный 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-исследова-
тельский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовско-
го, 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 Феде-
рация

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

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

П.В. Царьков, д. м. н., проф., Первый Московский государ-
ственный 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 ме-
дицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

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

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

П. Голдстроу, д. м. н., проф., Королевская больница Бромп-
тона, Национальный институт лечения заболеваний серд-
ца 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 основ-
ные 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 Krasnodar Region

Address: ulitsa 1 Maya 167,
Krasnodar, 350086, Russian
Federation

Editorial office:
ulitsa Rossiyskaya 140,
Krasnodar, 350086, Russian
Federation
Phone: +7 (861) 252-83-34,
imk-journal@mail.ru

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

Registration number:
EI No. FS77-83025
dated March 31, 2022
Published quarterly

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

Editor, translator:
Nina V. Kravchenko
knb1research@miackuban.ru

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

The Editorial Board of the Innovative Medicine of Kuban follows the principles and standards of Committee on Publication Ethics (COPE).
The advertisers are responsible for the accuracy of any advertising information.
The Journal is included in the Russian Science Citation Index (RSCI) and registered in the Scientific Electronic Library eLIBRARY.RU, the license agreement No. 444-08/2016.

Innovative Medicine of Kuban

Innovatsionnaya meditsina Kubani

Scientific and Practical Journal

Vol. 8 No. 3.
2023

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

Ashot A. Avagimyan, Cand. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Yerevan, Armenia
Arcangelo Picciariello, Dr. Sci. (Med.), Professor, University of Bari Aldo Moro, Bari, Italy
Zheng Liu, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, China
Gilbert Massard, Dr. Sci. (Med.), Professor, University of Luxembourg, Luxembourg
Gonzalo Varela, Dr. Sci. (Med.), Professor, Institute for Biomedical Research of Salamanca, Salamanca, Spain
Pier L. Filosso, Dr. Sci. (Med.), Professor, University of Turin, Turin, Italy
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 Research 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, Krasnodar, Russian Federation
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 Medical 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 Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation
Vladimir L. Medvedev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research 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, Krasnodar, 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 Medical University, Krasnodar, Russian Federation
Aleksander G. Baryshev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation
Larisa V. Shulzhenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation
Kirill O. Barbukhatti, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Research 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, Krasnodar, Russian Federation
Irina A. Pashkova, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation
Evgeny F. Filippov, Dr. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation
Vyacheslav V. Tkachev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation
Igor S. Polyakov, Cand. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation
Vasily P. Leonov, Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor, Scientific center "Biostatistics", Anapa, Russian Federation

EDITORIAL COUNCIL

Leo A. Bockeria, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of Russian Academy of Sciences, Bakulev National Medical Research Center 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 Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko, Moscow, Russian Federation
Igor I. Zatevakhin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of Russian 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 Member of Russian Academy of Sciences, Research Institute of Neurosurgery named after Academician N.N. 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 Hospital named after S.P. 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), Moscow, 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 Academy 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 University, 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

А.М. Перфильев, Д.А. Рзаев АЛГОРИТМ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СО СПИНАЛЬНЫМИ АРТЕРИОВЕНОЗНЫМИ МАЛЬФОРМАЦИЯМИ	5
Н.В. Минеева, С.В. Гавровская, Е.А. Сысоева, С.В. Сидоркевич ДИАГНОСТИКА АЛЛОИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ НОВОРОЖДЕННЫХ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ СПЕЦИФИЧНОСТИ АНТИТРОМБОЦИТАРНЫХ АЛЛОАНТИТЕЛ В ПЛАЗМЕ КРОВИ МАТЕРЕЙ С ПОМОЩЬЮ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО МЕТОДА	13
Г.В. Дьячкова, В.А. Наричын, И.В. Сутягин, К.А. Дьячков, И.И. Мартель, Н.А. Сазонова РЕНТГЕНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КОСТЕЙ СТОПЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЕРЕЛОМА ТАРАННОЙ КОСТИ АППАРАТОМ ИЛИЗАРОВА	20
А.А. Славинский, А.А. Веревкин, Л.М. Чуприненко, В.Л. Друшевская, М.В. Крестесиашвили МЕТОДЫ ЦИФРОВОЙ ПАТОЛОГИИ В АНАЛИЗЕ ЭНДОМИОКАРДИАЛЬНЫХ БИОПТАТОВ	31
О.Г. Сивков, А.О. Сивков ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА ПРИ РАННЕМ НАЗОГАСТРАЛЬНОМ И НАЗОЕЮНАЛЬНОМ ПИТАНИИ	38
О.В. Возгомент, Е.А. Костенко, А.Г. Надточий, Е.П. Фисенко, Н.В. Зайцева СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРЕНХИМАТОЗНОГО ПАРОТИТА У ДЕТЕЙ	45
Г.В. Сазанов, З.Х. Шугушев, О.С. Белокоп, С.В. Ермаков, А.А. Хрипунова БУЖИРОВАНИЕ ИНФАРКТ СВЯЗАННОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ КАК МЕТОД СНИЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ФЕНОМЕНА NO-REFLOW У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST	54
И.И. Павлюченко, Я.В. Клименко, Н.В. Федотова, Е.А. Коков, Л.Н. Кокова, А.П. Сторожук, О.В. Цымбалов АЭРОПАЛИНОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ В ОТДЕЛЬНО ВЗЯТОМ РЕГИОНЕ КАК ФАКТОР ПРОФИЛАКТИКИ ПОЛЛИНОЗА	62

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

К.И. Мелконян, Т.В. Русинова, А.С. Асякина, Е.А. Солоп, А.А. Фоменко, Г.П. Чупрынин РАЗРАБОТКА И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЦЕЛЛЮЛЯРНОГО ДЕРМАЛЬНОГО МАТРИКСА ДЛЯ ГЕРНИОПЛАСТИКИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ	71
---	----

СЛУЧАИ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

С.А. Федоров, С.А. Журко, О.Р. Широкова, В.В. Радовский ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАПИЛЛЯРНОЙ ФИБРОЭЛАСТОМЫ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА В СОЧЕТАНИИ С АОРТОКОРОНАРНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ	80
Э.К. Дерий, Е.В. Зиновьев, Д.В. Костяков, С.Н. Пятаков, В.А. Мануковский ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АУТОПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ, И СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ КЛЕТОЧНОЙ ФРАКЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ АУТОДЕРМОПЛАСТИКЕ	87
В.А. Порханов, В.В. Штрауб, С.Б. Богданов, М.Л. Муханов, С.Л. Зайцева ОПЫТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МЕТОДИКИ ВЫПОЛНЕНИЯ ДИЛАТАЦИОННОЙ ТРАХЕОСТОМИИ	94
В.В. Федюшкин, П.В. Сухоручкин, А.Г. Барышев, С.Б. Чибиров, Р.К. Амирова, Д.Д. Шевчук МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ОСЛОЖНЕННОЙ ФОРМЫ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ	99

ОБЗОРЫ

И.С. Поляков, В.А. Порханов, А.Л. Коваленко, В.Р. Потапова КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ СВИЩЕЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ	105
В.А. Лазаренко, И.С. Иванов, А.А. Ушанов, Е.С. Мишина, Е.Г. Объедков, В.С. Костин ГРЫЖА ИЛИ ГРЫЖЕВОЙ ДЕФЕКТ? ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ В ГЕРНИОЛОГИИ	114
П.П. Поляков, А.Я. Алиматов, А.В. Оноприев, А.В. Авакимян, А.Х. Каде, С.А. Занин, Е.С. Занина, З.С. Попов, А.И. Трофименко, З.Т. Джндоян, А.А. Авагимян РОЛЬ КАПСУЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПРЕДПОЛАГАЕМОГО ТОНКОКИШЕЧНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ ...	121

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Artem M. Perflyev, Jamil A. Rzaev ALGORITHM FOR ENDOVASCULAR TREATMENT OF PATIENTS WITH SPINAL ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS	5
Natalia V. Mineeva, Svetlana V. Gavrovskaya, Elena A. Sysoeva, Sergey V. Sidorkevich DIAGNOSIS OF NEONATAL ALLOIMMUNE THROMBOCYTOPENIA: DETERMINATION OF THE SPECIFICITY OF ANTIPLATELET ALLOANTIBODIES IN THE MATERNAL BLOOD PLASMA USING A MOLECULAR AND GENETIC METHOD	13
Galina V. Diachkova, Vitaliy A. Naritsyn, Ilya V. Sutyagin, Konstantin A. Diachkov, Ivan I. Martel, Natalia A. Sazonova RADIOMORPHOLOGICAL PARAMETERS OF THE FOOT BONES DURING THE TALUS FRACTURE TREATMENT USING THE ILIZAROV APPARATUS	20
Aleksandr A. Slavinskiy, Aleksandr A. Verevkin, Lyudmila M. Chuprinenko, Victoria L. Drushevskaya, Marina V. Kristesiashvili DIGITAL PATHOLOGY FOR ANALYZING ENDOMYOCARDIAL BIOPSY SPECIMENS	31
Oleg G. Sivkov, Alexei O. Sivkov EVALUATION OF PROGNOSTIC CRITERIA FOR SEVERE ACUTE PANCREATITIS IN PATIENTS WITH EARLY NASOGASTRIC AND NASOJEJUNAL FEEDING	38
Olga V. Vozgoment, Eugenia A. Kostenko, Andrey G. Nadtochiy, Elena P. Fisenko, Nina V. Zaitseva CURRENT ULTRASONOGRAPHY POTENTIAL IN THE DIAGNOSIS OF JUVENILE RECURRENT PAROTITIS	45
Grigoriy V. Sazanov, Zaurbek Kh. Shugushev, Oleg S. Belokon, Sergey V. Ermakov, Alesya A. Khripunova DILATION OF THE INFARCT-RELATED CORONARY ARTERY TO REDUCE THE INCIDENCE OF THE NO-REFLOW PHENOMENON IN STEMI PATIENTS	54
Ivan I. Pavlyuchenko, Yana V. Klimenko, Natalia V. Fedotova, Evgeny A. Kokov, Lyudmila N. Kokova, Aleksandr P. Storozhuk, Oleg V. Tsymbalov AIR POLLEN MONITORING IN A SPECIFIC REGION AS A PART OF THE POLLINOSIS PREVENTION	62

EXPERIMENTAL RESEARCH

Karina I. Melkonian, Tatyana V. Rusinova, Alevtina S. Asyakina, Elizaveta A. Solop, Alexandra A. Fomenco, Gleb P. Chuprynin DEVELOPMENT OF THE ACELLULAR DERMAL MATRIX AND EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF ITS USE IN THE ANTERIOR ABDOMINAL WALL HERNIA REPAIR	71
---	----

CASE REPORTS

Sergey A. Fedorov, Sergey A. Zhurko, Olga R. Shirokova, Viacheslav V. Radovsky SURGICAL TREATMENT OF AORTIC VALVE PAPILLARY FIBROELASTOMA IN COMBINATION WITH CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING	80
Eduard K. Derii, Evgenii V. Zinovev, Denis V. Kostyakov, Stanislav N. Pyatakov, Vadim A. Manukovskiy EFFECTIVENESS OF AUTOLOGOUS PLATELET-RICH PLASMA AND STROMAL VASCULAR FRACTION IN AUTOLOGOUS SKIN GRAFTING	87
Vladimir A. Porhanov, Vladimir V. Shtraub, Sergei B. Bogdanov, Mikhail L. Mukhanov, Sophia L. Zaitseva IMPROVEMENT OF THE DILATATIONAL TRACHEOSTOMY TECHNIQUE	94
Vladimir V. Fedyushkin, Pavel V. Sukhoruchkin, Aleksandr G. Baryshev, Soslan K. Chibirov, Regina K. Amirova, Daniil D. Shevchuk MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO THE MANAGEMENT OF DIABETIC FOOT COMPLICATIONS	99

REVIEWS

Igor S. Polyakov, Vladimir A. Porhanov, Alexey L. Kovalenko, Valentina R. Potapova CELL THERAPY FOR UPPER RESPIRATORY TRACT FISTULAS	105
Viktor A. Lazarenko, Ilia S. Ivanov, Alexander A. Ushanov, Ekaterina S. Mishina, Evgenij G. Obedkov, Viktor S. Kostin HERNIA OR HERNIA DEFECT? EXPERIMENTAL HERNIOLOGY MODELS IN LABORATORY ANIMALS	114
Pavel P. Polyakov, Anar Ya. Alimetov, Alexandr V. Onopriev, Andrey V. Avakimyan, Azamat Kh. Kade, Sergey A. Zanin, Ekaterina S. Zanina, Zakhar S. Popov, Artem I. Trofimenko, Zinaida T. Jndoyan, Ashot A. Avagimyan CAPSULE ENDOSCOPY FOR THE DIAGNOSIS OF SUSPECTED SMALL BOWEL BLEEDING	121



Алгоритм эндоваскулярного лечения пациентов со спинальными артериовенозными мальформациями

©А.М. Перфильев^{1,2*}, Д.А. Рзаев^{1,2,3}

¹ Федеральный центр нейрохирургии, Новосибирск, Россия

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

³ Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

* А.М. Перфильев, Федеральный центр нейрохирургии, 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 132/1, Ar.Perfilev@gmail.com

Поступила в редакцию 14 июня 2023 г. Исправлена 7 июля 2023 г. Принята к печати 24 июля 2023 г.

Резюме

Цель исследования: Сравнить результаты эндоваскулярного лечения пациентов со спинальными артериовенозными мальформациями (СпАВМ) на основании предложенного алгоритма.

Материалы и методы: Ретроспективно проанализированы результаты эндоваскулярного лечения 72 пациентов со спинальными артериовенозными мальформациями разных типов за период с 2014–2021 гг. Согласно разработанным показаниям для проведения нейрофизиологического мониторинга и провокационных тестов (НФМ и ПТ), сформированы две основные группы пациентов: группа 1 (n = 63) – лечение проводилось согласно разработанному алгоритму; группа 2 (n = 9) – лечение проводилось до внедрения алгоритма. Группа 1 разделена на подгруппу 1.1 (n = 42) – пациенты, у которых не было показаний для проведения НФМ и ПТ, и подгруппу 1.2 (n = 21) – пациенты, которым показано проведение НФМ и ПТ. Подгруппу 1.2 разделили на подгруппу 1.2А (n = 2) – пациенты, которым показан НФМ и ПТ, но будет неинформативен в виду грубого неврологического дефицита и подгруппу 1.2Б (n = 19) – пациенты, которым был показан и успешно проведен НФМ и ПТ. С целью анализа эффективности предложенного алгоритма, который включал оценку радикальности лечения, функционального статуса, наличие осложнений, выполнено сравнение пациентов между группами 1 и 2, 1.2Б и 2.

Результаты: Радикальность лечения СпАВМ в группе 1 составила 79% по сравнению с группой 2 – 44% ($p = 0,043$). Отмечено значимое улучшение двигательной функции в группе 1 по сравнению с группой 2 в каждый период наблюдения ($p \leq 0,007$). Сравнение групп 1.2Б и 2 не показало значимых различий ($p = 0,05$). В результате лечения отмечены осложнения у 5 (7% от общего количества пациентов со СпАВМ) пациентов: в группе 2 – 4 пациента, в подгруппе 1.2Б – 1 пациент. Результативность разработанных критериев косвенно подтверждена сопоставлением числа осложнений в группах 1.2Б и 2 ($p = 0,001$).

Заключение: Пациенты из группы 1 показали наилучшие результаты лечения, было отмечено значимое клиническое улучшение, высокая радикальность и низкий процент осложнений по сравнению с группой 2. Таким образом, предложенный алгоритм является эффективным инструментом для реализации основных задач эндоваскулярного лечения СпАВМ.

Ключевые слова: спинальные артериовенозные мальформации, эндоваскулярное лечение, нейрофизиологический мониторинг и провокационные тесты, алгоритм лечения спинальных артериовенозных мальформаций

Цитировать: Перфильев А.М., Рзаев Д.А. Алгоритм эндоваскулярного лечения пациентов со спинальными артериовенозными мальформациями. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;(3):5–12. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-5-12>

Algorithm for Endovascular Treatment of Patients With Spinal Arteriovenous Malformations

©Artem M. Perfilyev^{1,2*}, Jamil A. Rzaev^{1,2,3}

¹ Federal Neurosurgical Center, Novosibirsk, Russian Federation

² Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russian Federation

³ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

* Artem M. Perfilyev, Federal Neurosurgical Center, ulitsa Nemirovicha-Danchenko 132/1, Novosibirsk, 630087, Russian Federation, Ar.Perfilev@gmail.com

Received: June 14, 2023. Received in revised form: July 7, 2023. Accepted: July 24, 2023.

Abstract

Objective: To compare the endovascular treatment results in patients with spinal arteriovenous malformations (AVM) based on the proposed algorithm.

Materials and methods: We retrospectively analyzed the endovascular treatment results in 72 patients with various types of spinal AVMs for 2014–2021. We formed 2 main groups of patients based on the developed indications for neurophysiological monitoring and provocative tests (NFM and PT): group 1 (n=63) was treated according to the algorithm, and group 2 (n=9) was treated before the algorithm was implemented. Group 1 was divided into subgroup 1.1 (n=42) including patients with no indications for NFM and PT and subgroup 1.2 (n=21) with patients indicated for NFM and PT. Subgroup 1.2 was further divided into subsubgroup 1.2A (n=2) with



patients indicated for NFM and PT yet to be informative due to severe neurological deficit and subsubgroup 1.2B (n=19) with patients that had indications for and successfully underwent NFM and PT. We compared patients between groups 1 and 2, subsubgroup 1.2B and group 2 to evaluate the effectiveness of the algorithm (radical nature of the treatment, functional status assessment, complications).

Results: Radical nature of spinal AVM treatment in group 1 was 79% compared with 44% in group 2 ($P=.043$). There was a significant improvement in motor function in group 1 compared with group 2 in each follow-up period ($P\leq .007$). Comparison of subsubgroup 1.2B and group 2 showed no significant differences ($P=.05$). The treatment led to complications in 5 patients (7% of the total number of patients with spinal AVMs): 4 patients in group 2 and 1 patient in subsubgroup 1.2B. The effectiveness of the developed criteria was indirectly confirmed by difference in complications number between subsubgroup 1.2B and group 2 ($P=.001$).

Conclusions: Group 1 showed better treatment results, significant clinical improvement, high radical nature of treatment, and a low percentage of complications compared with group 2. The proposed algorithm proved effective for main tasks of endovascular treatment of spinal AVMs.

Keywords: spinal arteriovenous malformations, endovascular treatment, neurophysiological monitoring and provocative tests, algorithm for spinal arteriovenous malformations treatment

Cite this article as: Perfiliev AM, Rzaev JA. Algorithm for endovascular treatment of patients with spinal arteriovenous malformations. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;(3):5–12. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-5-12>

Введение

Спинальные артериовенозные мальформации (СпАВМ) представляют собой редкую гетерогенную группу аномалий сосудистой системы спинного мозга. По данным разных авторов, встречаемость заболевания всех анатомических вариантов составляет от 1 до 3 случаев на 1 млн населения в год, а значимое ухудшение клинической картины отмечается у 72% пациентов в четырехлетний период с момента первых симптомов заболевания [1–3].

Эндоваскулярная эмболизация в настоящее время может рассматриваться как основной метод лечения СпАВМ [4]. С учетом малоинвазивности метода и непрерывности процесса развития эндоваскулярных инструментов, проводимое лечение больных со СпАВМ становится все более радикальным и безопасным. Усугубление неврологического дефицита пациентов со сложными анатомическими вариантами СпАВМ, связанное с эндоваскулярным лечением диспластических образований сосудистого генеза, достигает 18% [5]. Безопасность проводимого лечения может быть обеспечена дополнительными методами контроля над функцией кортикоспинального тракта. Одним из таких методов является интраоперационный нейрофизиологический мониторинг (НФМ) [6]. На сегодняшний день в научной литературе нет систематизированных данных, указывающих на определение показаний к проведению мониторинга у пациентов со спинальными АВМ. Различные анатомические варианты СпАВМ и особенности их ангиоархитектоники определили необходимость разработки критериев включения для проведения нейрофизиологического мониторинга. Появляются работы, указывающие на важность проведения нейрофизиологического мониторинга и провокационных тестов (ПТ) при эмболизации СпАВМ [7–12]. Однако тактика хирурга с учетом интерпретации результатов НФМ и ПТ при эмболизации СпАВМ описана в единичных публикациях [7, 11, 12]. Эффективность лечения, основанная на клинических исходах в раннем и отдаленном послеоперационном периодах, радикальность

с учетом проведения НФМ и ПТ в настоящее время не достаточно изучены. В нашей работе представляем тактику эндоваскулярного лечения СпАВМ, основанную на разработанном алгоритме.

Цель исследования

Сравнить результаты эндоваскулярного лечения пациентов со спинальными артериовенозными мальформациями на основании предложенного алгоритма.

Материалы и методы

За период с 2014 по 2021 г. ретроспективно были проанализированы результаты эндоваскулярного лечения 72 человек (46 мужчин и 26 женщин) со СпАВМ на базе отделения сосудистой нейрохирургии ФГБУ Федерального центра нейрохирургии г. Новосибирска. Возраст пациентов – от 13 до 80 лет, среднее значение – 47,6 года. Перед эндоваскулярным лечением для определения типа СпАВМ всем пациентам проведена селективная спинальная ангиография. Согласно классификации К. Такаи и соавт. (2017), все пациенты были разделены на 5 типов [13].

Радикальность лечения пациентов была оценена путем проведения контрольной селективной спинальной ангиографии сразу после операции и через 3 мес. По радикальности эндоваскулярного лечения спинальные мальформации были разделены на 3 группы: с парциальной эмболизацией, где выключение АВМ составило менее 90%; субтотальной эмболизацией – более 90% и тотальной эмболизацией, где окклюзия мальформации составила 100%.

Оценка функционального статуса (оценка двигательной и мочеиспускательной функций) был выполнена до операции, на момент выписки, через 3 и более мес. после оперативного лечения с использованием шкалы Aminoff and Logue (ALS) [14].

Для анализа функции кортикоспинального тракта мы использовали общепринятый протокол проведения нейрофизиологического мониторинга [8, 15]. Согласно стандартным протоколам, перед эмболизацией проводили оценку функциональной значимости

Таблица 1
Разработанные критерии включения для проведения НФМ и ПТ у пациентов со СпАВМ
Table 1
Developed inclusion criteria for performing NFM and PT in patients with spinal AVMs

Типы СпАВМ	Критерии включения
I, V	В регионе артериовенозной фистулы: на том же уровне, на уровень выше или ниже, или с противоположной стороны верифицирована радикуломедуллярная артерия
II, III	Невозможно детально идентифицировать ангиоархитектонику СпАВМ (точки перехода артерий узла мальформации в дренирующие вены не визуализируются, отсутствует визуализация спинальных артерий дистальнее узла АВМ) или ангиоархитектоника СпАВМ идентифицирована, но интранидальная микрокатетеризация крайне затруднена в связи с деформацией афферентных артерий
IV	Артериовенозная фистула имеет высокий поток* и дистальная часть ПспА и/или ЗспА не прослеживается

Прим.: * – высокий поток характеризовался аномально расширенным афферентом (диаметр которого более чем в два раза больше артерий, кровоснабжающих сопоставимые области спинного мозга, не участвующих в кровоснабжении АВМ), напрямую связанным с варикозно деформированной дренирующей веной

Note: * – The high flow is characterized by an abnormally dilated afferent (more than twice the diameter of the arteries that supply comparable areas of the spinal cord and are not involved in the blood supply to the AVM) directly associated with a varicose deformed draining vein

афферентов СпАВМ при помощи провокационных тестов путем последовательного введения 5 мг пропофола и 20 мг лидокаина [8, 9, 16]. На основании ранее опубликованных данных в научной литературе, провокационный тест считали положительным, если после введения пропофола и/или лидокаина амплитуда моторных вызванных потенциалов снижалась на 50% и более от исходных значений [10, 12, 17]. Если ПТ был положительным, то меняли позицию микрокатетера на более дистальную или катетеризировали другой афферент мальформации (при наличии условий), и уже из этого афферента проводили провокационные тесты. Если тест был отрицательным, то выполняли эмболизацию мальформации. Данная тактика вошла в структуру разработанного алгоритма лечения СпАВМ.

По данным селективной спинальной ангиографии, выполненной на дооперационном этапе, на основании ангиоархитектурных особенностей СпАВМ разных типов, нами выделены критерии включения (показания) для проведения НФМ и ПТ (табл. 1). Критерии включения определены с целью предотвращения возможной окклюзии функционально значимых артерий спинного мозга при эмболизации СпАВМ.

Формирование групп

Для оценки эффективности предложенных критериев включения для проведения НФМ и ПТ, а также предложенной хирургической тактики с учетом интерпретации результатов мониторинга, пациенты ретроспективно были разделены на следующий группы (рис. 1):

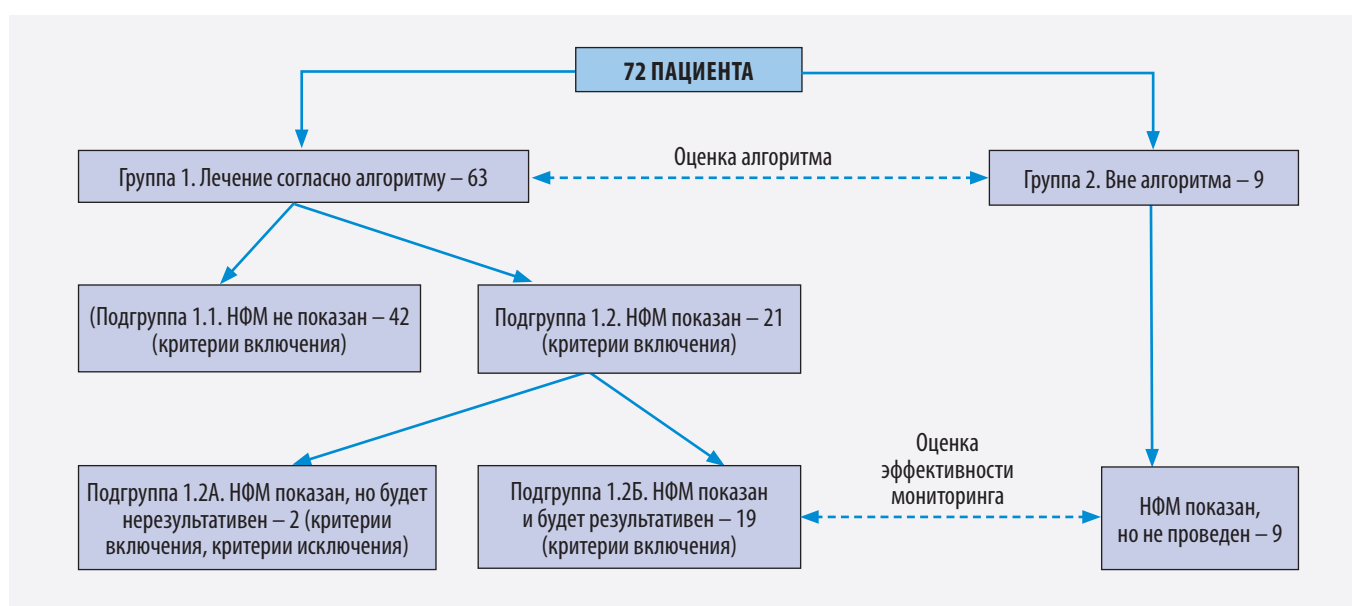


Рисунок 1. Схема сформированных групп пациентов для оценки эффективности предложенного лечения согласно алгоритму

Figure 1. Scheme of formed patient groups to evaluate the effectiveness of the algorithm-based treatment

Таблица 2
Характеристики пациентов сформированных групп
Table 2
Characteristics of patients in the formed groups

Показатель	Группа 1 (n = 63)	Подгруппа 1.1 (n = 42)	Подгруппа 1.2А (n = 2)	Подгруппа 1.2Б (n = 19)	Группа 2 (n = 9)
Возраст**	49,3/55 [39,5; 60]	51,3/55 [43; 63]	14, 57*	46,5/52 [34; 58]	35,2/36 [22; 43]
Пол, мужчины	39 (62%)	31 (74%)	–	8 (42%)	7 (79%)
Распределение по типам СпАВМ					
I тип	31 (49%)	22 (52%)	1 (50%)	8 (42%)	2 (22%)
II тип	13 (21%)	5 (12%)	1 (50%)	7 (37%)	4 (45%)
III тип	3 (4%)	1 (2%)	–	2 (11%)	–
IV тип	8 (13%)	7 (17%)	–	1 (5%)	3 (33%)
V тип	8 (13%)	7 (17%)	–	1 (5%)	–

Прим.: * – приведены точные значения из-за малого числа пациентов в подгруппе

Прим.: ** – формат представления данных: среднее/медиана [интерквартильный размах]

Note: * – exact values are given due to the small number of patients in the subsubgroup

Note: ** – data presentation format: mean/median [interquartile range]

В группе 1 диагностика и лечение пациентов осуществлялись в рамках разработанных нами критериев включения для проведения НФМ и ПТ. Это основная группа, в которой лечение проводилось согласно алгоритму. В данную группу вошли 63 пациента.

Группа 1 была разделена на две подгруппы: 1.1 – 42 пациента, которым не показан НФМ и ПТ, и 1.2 – 21 пациент, которому показано проведение НФМ и ПТ. С учетом неврологического статуса больных подгруппа 1.2 разделена еще на две подгруппы: 1.2А и 1.2Б. Подгруппу 1.2А составили 2 пациента, которым НФМ был показан, но не проведен в связи с грубым неврологическим дефицитом в виде нижней параплегии, а также отсутствием ответов с мышечно-мишенной по данным НФМ до проведения операции. Подгруппа 1.2Б сформирована из 19 пациентов, которым были показаны и успешно проведены НФМ и ПТ.

Группа 2 сформирована из 9 больных, которым было показано применение НФМ и ПТ, но мониторинг не проводился. Это те пациенты, которые были прооперированы до момента внедрения НФМ и ПТ в практику эндоваскулярного лечения СпАВМ в клинике ФЦН г. Новосибирска. Группа была сформирована ретроспективно и стала контрольной.

С целью анализа эффективности предложенного алгоритма, которая включала оценку радикальности лечения, функционального статуса, наличие осложнений, выполнено сравнение пациентов между группами 1 и 2. Для оценки эффективности НФМ и ПТ проводили сравнение результатов лечения между подгруппой 1.2Б и группой 2. Пациенты обеих групп имели схожие варианты ангиоархитектоники СпАВМ и особенности клинического течения заболевания.

Основные характеристики пациентов исследуемых групп приведены в таблице 2.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных производили с помощью программного обеспечения R [18] и Excel (Microsoft Office 2016). При сопоставлении двух независимых выборок по количественным признакам использовали двухсторонний критерий Манна-Уитни. Сравнение групп по качественному признаку выполняли с помощью точного критерия Фишера или его асимптотической реализации (в случае размерности таблиц частот более чем 2 на 2). Оценка результатов лечения проводилась с применением двухстороннего критерия Уилкоксона. В качестве показателя достоверности было использовано значение $p < 0,05$.

Результаты

Сопоставление радикальности проведенного эндоваскулярного лечения СпАВМ между группой 1 (лечение согласно алгоритму) и группой 2 (лечение, где алгоритм не применялся) показано в таблице 3. Также приведены данные по подгруппе 1.2Б (подгруппа, где НФМ и ПТ были показаны и проведены), т. к. она наиболее сопоставима по входным данным с группой 2.

Таблица 3
Сопоставление радикальности эмболизации СпАВМ по группам пациентов
Table 3
Comparison of the radical nature of spinal AVMs embolization by patient groups

Радикальность	Парциальная	Суб- тотальная	Тотальная
Группа 1	6 (10%)	7 (11%)	50 (79%)
Подгруппа 1.2Б	3 (16%)	4 (21%)	12 (63%)
Группа 2	1 (12%)	4 (44%)	4 (44%)

В группе 1 зарегистрирован самый высокий процент радикальности. Тотальная эмболизация достигнута в 79% случаев по сравнению с группой 2, где тотальная эмболизация выполнена в 44% ($p = 0,043$).

При сравнении радикальности между группами 2 и 1.2Б статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,524$), но в процентном соотношении в подгруппе 1.2Б радикальность была выше, чем в группе 2 (63 и 44% соответственно).

В таблице 4 приведено сопоставление групп 1 и 1.2Б с группой 2 по динамике изменений функционального статуса ALS (двигательная и мочевогоделительная функция).

При сравнении функционального статуса пациентов наблюдалось отличие между группами 1 и 2 по ALS (двигательная функция) в каждый период наблюдения с уровнем статистической значимости $p \leq 0,007$, главным образом за счет фиксации большего процента ухудшений функционального статуса в группе 2. Сравнение групп 1.2Б (подгруппа с рекомендованным НФМ

и ПТ) и 2 (группа вне алгоритма) не показало различий с уровнем статистической значимости $p = 0,05$.

При сопоставлении ALS (мочевогоделительная функция) группа 2 отличается от групп 1 и 1.2Б также главным образом из-за наличия пациентов с ухудшением состояния. Однако малая вариабельность шкалы и небольшое число пациентов не позволили получить статистически значимых результатов. Как и в случае с ALS (двигательная функция) при сравнении группы 1 и группы 2 в процентном соотношении первая показывает более высокий процент улучшения после операции.

Все осложнения эндоваскулярного лечения СпАВМ были связаны с послеоперационной ишемией спинного мозга. Интраоперационных геморрагических осложнений и летальных исходов не зарегистрировано. В таблице 5 приведены данные пациентов с послеоперационными осложнениями.

В таблице 5 указаны характеристики всех 5 (7% от общего количества пациентов со СпАВМ) пациентов с осложнениями в результате лечения. Все

Таблица 4
Сравнение функционального статуса ALS между группами в послеоперационный период
Table 4

Comparison of the ALS functional status between the groups in the postoperative period

Период	Улучшение, %	Без динамики, %	Ухудшение, %	p
Сравнение групп 1 – 2 ALS (двигательная функция)				
Выписка	22–11	76–56	2–33	0,007
3 мес.	54–44	46–22	0–33	0,002
Кадамнез*	57–40	40–0	3–60	0,003
Сравнение групп 1.2Б – 2 ALS (двигательная функция)				
Выписка	32–11	63–56	5–33	0,154
3 мес.	67–44	33–22	0–33	0,057
Кадамнез*	45–40	45–0	10–60	0,063
Сравнение групп 1 – 2 ALS (мочевогоделительная функция)				
Выписка	16–0	84–89	0–11	0,090
3 мес.	48–44	52–33	0–22	0,015
Кадамнез*	43–40	57–60	0–0	1,000
Сравнение групп 1.2Б – 2 ALS (мочевогоделительная функция)				
Выписка	16–0	84–89	0–11	0,191
3 мес.	44–44	56–33	0–22	0,125
Кадамнез*	36–40	64–60	0–0	1,000

Прим.: * Кадамнез: 1-я группа – 17/15,9 [8,4; 18,9] (от 5,26 до 41,9 мес.); 1.2Б – 20,6/17 [15,3; 23,9] (от 6,38 до 41,9 мес.); 2 группа – 17,8/11,6 [10,6; 12,1] (от 10 до 44,4 мес.)

Note: * Catamnesis: group 1 – 17/15.9 [8.4; 18.9] (5.26–41.9 months); subsubgroup 1.2B – 20.6/17 [15.3; 23.9] (6.38–41.9 months); group 2 – 17.8/11.6 [10.6; 12.1] (10–44.4 months)

Таблица 5
Данные пациентов с осложненным течением после операции
Table 5

Characteristics of patients with postoperative complications

№	Группа	Пол	Возраст	Уровень	Тип СпАВМ	Эмболизирующее вещество	Радикальность
1	2	ж	40	ГОП	IV	Адгезивная композиция	Тотальная
2	2	м	43	ШОП	II	Неадгезивная композиция	Субтотальная
3	2	м	31	ГОП	IV	Адгезивная композиция	Субтотальная
4	2	ж	22	ШОП	II	Адгезивная композиция	Субтотальная
5	1.2Б	м	30	ШОП	II	Адгезивная композиция	Субтотальная

пациенты были молодого возраста. У больного № 5 из подгруппы 1.2Б со СпАВМ II типа после операции было незначительное ухудшение в виде снижение ALS 0 до ALS 1. Пациенту проводился интраоперационный НФМ и ПТ, где перед эмболизацией СпАВМ из афферента снижение МВП и ССВП было менее 50%. В его случае нами не обнаружено нецелевого распределения эмболизующего вещества в функционально значимые артерии спинного мозга,

и по данным МРТ нарастания миелопатии также не выявлено.

Эмболизующее вещество и радикальность не явились предикторами осложнений у этих пациентов.

Выделенные нами критерии включения пациентов для проведения НФМ и ПТ, определение хирургической тактики при эмболизации СпАВМ с учетом интерпретации результатов НФМ и ПТ позволили разработать алгоритм эндоваскулярного лечения СпАВМ (рис. 2).

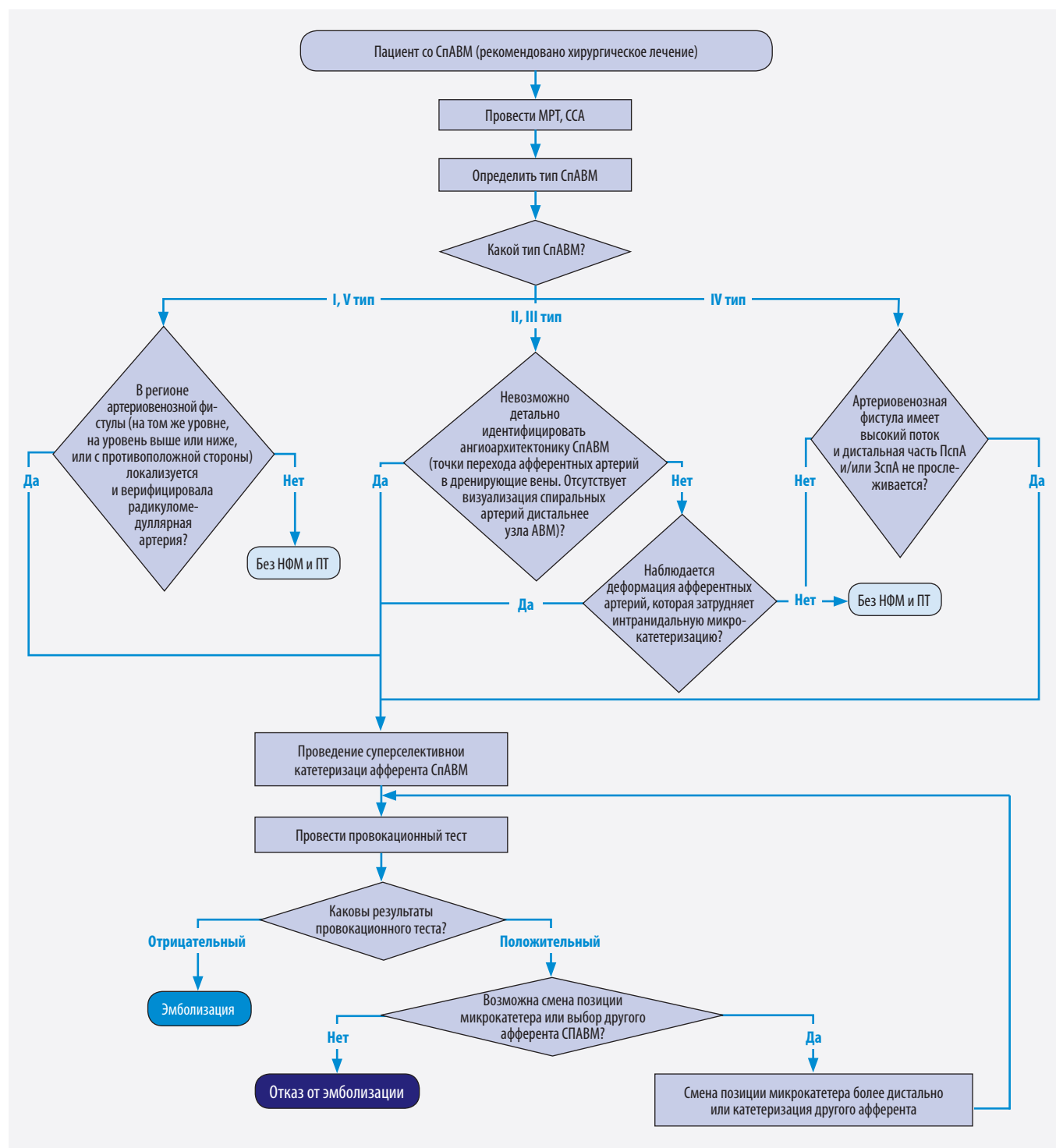


Рисунок 2. Алгоритм эндоваскулярного лечения спинальных артериовенозных мальформаций
Figure 2. Algorithm for endovascular treatment of spinal arteriovenous malformations

Обсуждение результатов

Высокая радикальность в группе пациентов, которые были оперированы согласно разработанному алгоритму (группа 1) объяснима правильной оценкой вероятности развития послеоперационных осложнений, соответственно, более управляемой эмболизацией. Сравнение между группой 1.2Б (применялся НФМ и ПТ) и группой 2 (НФМ и ПТ не применялись) показало отсутствие статистически достоверного влияния на радикальность применения НФМ и ПТ в лечении СпАВМ. Однако в процентном соотношении радикальность в группе 1.2Б оказалось выше, чем в группе 2. Такой же статистический эффект получен и при сравнении функционального статуса (двигательная функция) между группами 1.2Б и 2. Основной причиной отсутствия статистически достоверных различий в данном случае мы считаем малое количество пациентов в группах.

При анализе осложнений в разрезе четырех выделенных подгрупп пациентов (рис. 1) с учетом проведения нейрофизиологического мониторинга и провокационных тестов отмечено развитие 4-х осложнений в группе 2 и одного осложнения в подгруппе 1.2Б. Высокий процент осложнений в группе 2 – 4 пациента из 9 (44%) стал поводом для разработки показаний и внедрения НФМ и ПТ для эндоваскулярного лечения СпАВМ. Результативность разработанных критериев включения (показаний) косвенно подтверждена сопоставлением числа осложнений в группах 1.2Б и 2 ($p = 0,001$). Отсутствие осложнений в подгруппе 1.1 связано с анатомически понятной ангиоархитектоникой СпАВМ. Понимание сосудистой анатомии СпАВМ позволяет обеспечить лучший контроль над безопасным распространением эмболизирующих веществ по сосудам мальформации в соответствии с целью эмболизации. В подгруппе 1.2А также не отмечено осложнений, что связано с наличием грубого неврологического дефицита у пациентов на момент поступления в стационар. Грубый неврологический дефицит был представлен нижней параплегией, отсутствием чувствительности, а также наличием миелопатии на МРТ-исследовании. Все вышеперечисленные факторы, несмотря на показания, не позволяют выполнить пациентам эндоваскулярную эмболизацию СпАВМ с применением НФМ и ПТ ввиду отсутствия регистрации вызванных потенциалов с конечностей. Поэтому усугубление неврологического дефицита после операции у данной группы пациентов просто невозможно, если эмболизация выполнена в пределах границы СпАВМ.

В подгруппе 1.2Б развилось одно осложнение (2% от общего количества пациентов в группе 1 или 5% от количества пациентов в подгруппе 1.2Б), где неврологический дефицит был легкой степени и носил транзиторный характер. Вероятнее всего, усугубление

неврологического дефицита было связано с тем, что гемодинамика в узле мальформации после эмболизации изменилась, соответственно могла измениться и перфузия спинного мозга в сторону снижения, которая с течением времени компенсировалась, и через 3 мес. наступил полный регресс неврологической симптоматики.

Заключение

Таким образом, исходя из полученных результатов нашего исследования, предложен алгоритм эндоваскулярного лечения спинальных АВМ, который представлен на рисунке 2. Пациенты из группы 1 (алгоритма) показали наилучшие результаты лечения, продемонстрировав значимое клиническое улучшение, высокую радикальность и существенно низкий процент осложнений по сравнению с группой 2 (вне алгоритма). Предложенный алгоритм является эффективным инструментом для реализации основных задач эндоваскулярного лечения СпАВМ.

Литература/References

1. Thron A. Spinal dural arteriovenous fistulas. *Radiologe*. 2001;41(11):955–960. (In German). PMID: 11765536. <https://doi.org/10.1007/s001170170031>
2. Lad SP, Santarelli JG, Patil CG, Steinberg GK, Boakye M. National trends in spinal arteriovenous malformations. *Neurosurg Focus*. 2009;26(1):1–5. PMID: 19228104. <https://doi.org/10.3171/FOC.2009.26.1.E10>
3. Yu JX, Hong T, Krings T, et al. Natural history of spinal cord arteriovenous shunts: an observational study. *Brain*. 2019;142(8):2265–2275. Published correction appears in *Brain*. 2019;142(11):e62. PMID: 31211368. <https://doi.org/10.1093/brain/awz153>
4. Тиссен Т.П. Эндоваскулярное лечение артериовенозных мальформаций спинного мозга. *Нейрохирургия*. 2007;(3):35–42.
Tissen TP. Endovascular treatment of arterial-venous malformations of the spinal cord. *Russian Journal of Neurosurgery*. 2007;(3):35–42. (In Russ.).
5. Gross BA, Du R. Spinal juvenile (type III) extradural-intradural arteriovenous malformations. *J Neurosurg Spine*. 2014;20(4):452–458. PMID: 24527826. <https://doi.org/10.3171/2014.1.SPINE13498>
6. Гринь А.А., Синкин М.В., Алейникова И.Б., Кордонский А.Ю. Интраоперационный нейрофизиологический мониторинг при удалении опухоли позвоночника с паравертебральным распространением (случай из практики). *Нейрохирургия*. 2018;20(4):75–89. <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2018-20-4-75-79>
7. Grin' AA, Sinkin MV, Aleynikova IB, Kordonskiy AY. Intraoperative neurophysiological monitoring during thoracoscopic removal of the paravertebral spinal tumor (from practice). *Russian Journal of Neurosurgery*. 2018;20(4):75–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2018-20-4-75-79>
8. Niimi Y, Sala F, Deletis V, Setton A, de Camargo AB, Berenstein A. Neurophysiologic monitoring and pharmacologic provocative testing for embolization of spinal cord arteriovenous malformations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25(7):1131–1138. PMID: 15313696. PMID: PMC7976537.
9. Sala F, Beltramello A, Gerosa M. Neuroprotective role of neurophysiological monitoring during endovascular procedures in the brain and spinal cord. *Neurophysiol Clin*. 2007;37(6):415–421. PMID: 18083497. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2007.10.004>

9. Jahangiri FR, Sheryar M, Al Okaili R. Neurophysiological monitoring of the spinal sensory and motor pathways during embolization of spinal arteriovenous malformations--propofol: a safe alternative. *Neurodiagn J*. 2014;54(2):125–137. PMID: 25080772.

10. Li X, Zhang HQ, Ling F, He C, Ren J. Differences in the electrophysiological monitoring results of spinal cord arteriovenous and intramedullary spinal cord malformations. *World Neurosurg*. 2019;122:e315–e324. PMID: 30339909. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.10.032>

11. Перфильев А.М., Киселев В.С., Чищина Н.В., Рзаев Д.А. Эндоваскулярная эмболизация спинальной интрамедуллярной артериовенозной мальформации на шейном уровне. Клинический случай и обзор литературы. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2020;84(3):82–87. <https://doi.org/10.17116/neiro20208403182>

Perfilyev AM, Kiselev VS, Chishchina NV, Rzaev DA. Endovascular embolization of spinal intramedullary arteriovenous malformation at the cervical level: case report and literature review. *Voprosy neurokhirurgii imeni NN Burdenko*. 2020;84(3):82–87. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/neiro20208403182>

12. Перфильев А.М., Чищина Н.В., Киселев В.С., Рзаев Д.А. Возможности эндоваскулярной эмболизации артериовенозных мальформаций спинного мозга с применением нейрофизиологического мониторинга и провокационных фармакологических тестов. *Нейрохирургия*. 2020;22(2):14–24. <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2020-22-2-14-24>

Perfilyev AM, Chishchina NV, Kiselev VS, Rzaev JA. Possibilities of endovascular embolization of spinal cord arteriovenous malformations using neurophysiological monitoring and provocative pharmacological tests. *Russian Journal of Neurosurgery*. 2020;22(2):14–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2020-22-2-14-24>

13. Takai K. Spinal arteriovenous shunts: angioarchitecture and historical changes in classification. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017;57(7):356–365. PMID: 28515372. PMCID: PMC5566708. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2016-0316>

14. Aminoff MJ, Logue V. The prognosis of patients with spinal vascular malformations. *Brain*. 1974;97(1):211–218. PMID: 4434169. <https://doi.org/10.1093/brain/97.1.211>

15. Deletis V. Intraoperative neurophysiology and methodologies used to monitor the functional integrity of the motor system. In: Deletis V, Shils J. *Neurophysiology in Neurosurgery: A Modern Intraoperative Approach*. Academic Press; 2002:25–51.

16. Feliciano CE, de León-Berra R, Hernández-Gaitán MS, Torres HM, Creagh O, Rodríguez-Mercado R. Provocative test with propofol: experience in patients with cerebral arteriovenous malformations who underwent neuroendovascular procedures. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(3):470–475. PMID: 19892816. PMCID: PMC7963975. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1855>

17. Li X, Zhang HQ, Ling F, et al. Intraoperative neurophysiological monitoring during the surgery of spinal arteriovenous malformation: sensitivity, specificity, and warning criteria. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;165:29–37. PMID: 29289918. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.12.016>

18. The R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing; 2022.

Сведения об авторах

Перфильев Артем Михайлович, врач-нейрохирург, отделение сосудистой нейрохирургии, Федеральный центр нейрохирургии; ассистент кафедры нейронаук, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет (Новосибирск, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4065-5736>

Рзаев Джамиль Афет оглы, д. м. н., главный врач, Федеральный центр нейрохирургии; доцент, заведующий кафедрой нейрохирургии, Новосибирский государственный медицинский университет; профессор кафедры нейронаук, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет (Новосибирск, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1209-8960>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Artem M. Perfilyev, Neurosurgeon, Vascular Neurosurgery Division, Federal Neurosurgical Center; Assistant Professor at the Department of Neurosciences, Novosibirsk National Research State University (Novosibirsk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4065-5736>

Jamil A. Rzaev, Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Federal Neurosurgical Center; Head of the Neurosurgery Department, Associate Professor, Novosibirsk State Medical University; Professor at the Department of Neurosciences, Novosibirsk National Research State University (Novosibirsk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1209-8960>

Conflict of interest: none declared.



Диагностика аллоиммунной тромбоцитопении новорожденных: определение специфичности антитромбоцитарных аллоантител в плазме крови матерей с помощью молекулярно-генетического метода

©Н.В. Минеева*, С.В. Гавровская, Е.А. Сысоева, С.В. Сидоркевич

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

* Н.В. Минеева, Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства, 191024, Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., д. 16, izoserologia@mail.ru

Поступила в редакцию 7 июня 2023 г. Исправлена 20 июня 2023 г. Принята к печати 26 июня 2023 г.

Резюме

Актуальность: Тромбоцитопения (количество тромбоцитов $< 150 \times 10^9/\text{л}$) встречается у 1–5% новорожденных. Снижение показателя до $50 \times 10^9/\text{л}$ ведет к развитию геморрагического синдрома. Одной из причин является неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения (НАИТ), обусловленная несовместимостью матери и плода по антигенам системы HPA (Human Platelet Antigens), отсутствующим у матери и унаследованным ребенком от отца, что приводит к выработке у матери антител. Клинически значимыми являются анти-HPA1a, анти-HPA5b, анти-HPA3a и анти-HPA3b антитела, разрушающие тромбоциты плода/новорожденного, что приводит к развитию тяжелых осложнений. В 20% случаев развиваются внутричерепные кровоизлияния, в 10% случаев – пренатальная или постнатальная гибель. Грамотное проведение диагностики определяет успех терапевтических мероприятий, кардинально различающихся в зависимости от причины тромбоцитопении.

Цель: Установить аллоиммунную природу тромбоцитопении новорожденного и специфичность антител в крови матери.

Материалы и методы: Исследовали образцы крови родителей новорожденных с тромбоцитопенией, доставленные из учреждений здравоохранения г. Санкт-Петербурга (21 пара). Аллоантитела в плазме матерей определяли методом проточной цитометрии после инкубации с тромбоцитами отца и окрашивания моноклональными антителами Goat F(ab')₂ Anti-Human IgG-FITC и CD41-PE. Показатель аллосенсибилизации вычисляли как процент IgG-позитивных клеток к числу клеток, фиксирующих анти-CD41 антитела. При значении $\geq 15\%$ делали вывод о наличии в образце антитромбоцитарных аллоантител. Генетические исследования проводили с использованием молекулярной системы детекции на анализаторе FluoVista (InnoTrain, Германия) с помощью аллель-специфических праймеров. Аллели генов, кодирующих экспрессию антигенов HPA1, HPA2, HPA3, HPA4, HPA5, HPA6, HPA9, HPA15, определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием набора реактивов HPA-FluoGene (InnoTrain, Германия). Геномную ДНК выделяли с помощью набора ДНК-сорб-В (AmpliSens, Россия).

Результаты: У 8 из 21 (38%) матерей обнаружены антитела, направленные против тромбоцитов отца ребенка. При генотипировании в парах мать/отец выявлены несовместимые сочетания антигенов тромбоцитов: HPA1b/HPA1a у 9 пар (на тромбоцитах матери нет антигена HPA1a, на тромбоцитах отца присутствует), из них у 5 матерей (55%) были обнаружены антитела, вероятной специфичности анти-HPA1a; несовместимость HPA1a/HPA1b обнаружена у 4-х пар, у 2 (50%) матерей обнаружены антитела специфичности анти-HPA1b. Несовместимость HPA3a/HPA3b имели 4 пары, антитела (вероятно, анти-HPA3b) обнаружены у одной матери (25%). Обнаружена несовместимость HPA2a/HPA2b, HPA5a/HPA5b, HPA15a/HPA15b, HPA15b/HPA15a (по 1 случаю из 21 пары), антител у матерей не обнаружено. Вероятная специфичность антител распределилась следующим образом: анти-HPA1a – 62%, анти-HPA1b – 25% и анти-HPA3a – 13%.

Заключение: В 8 случаях из 21 подтверждена иммунная природа тромбоцитопении новорожденных, установлена вероятная специфичность аллоантител в крови матерей.

Ключевые слова: тромбоцитопения новорожденных, несовместимость, антитромбоцитарные аллоантитела

Цитировать: Минеева Н.В., Гавровская С.В., Сысоева Е.А., Сидоркевич С.В. Диагностика аллоиммунной тромбоцитопении новорожденных: определение специфичности антитромбоцитарных аллоантител в плазме крови матерей с помощью молекулярно-генетического метода. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;(3):13–19. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-13-19>



Diagnosis of Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: Determination of the Specificity of Antiplatelet Alloantibodies in the Maternal Blood Plasma Using a Molecular and Genetic Method

©Natalia V. Mineeva*, Svetlana V. Gavrovskaya, Elena A. Sysoeva, Sergey V. Sidorkevich

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical-Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation

* Natalia V. Mineeva, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical-Biological Agency, ulitsa 2-ya Sovetskaya 16, Saint Petersburg, 191024, Russian Federation, izoserologia@mail.ru

Received: June 7, 2023. Received in revised form: June 20, 2023. Accepted: June 26, 2023.

Abstract

Background: Thrombocytopenia occurs in 1-5% of newborns (platelet count $< 150 \times 10^9/L$). Low platelet count of $50 \times 10^9/L$ leads to the hemorrhagic syndrome, with one of its causes being neonatal alloimmune thrombocytopenia resulting from incompatibility between the mother and the fetus with human platelet antigens (HPA) inherited from the father and absent in the mother, which leads to the formation of maternal antibodies. Anti-HPA-1a, anti-HPA-5b, anti-HPA-3a, and anti-HPA-3b antibodies are clinically significant as they destroy fetal/neonatal platelets causing severe complications (intracranial hemorrhage in 20% of cases and prenatal or postnatal death in 10% of cases). Adequate diagnosis is a key to a successful treatment approach, which largely depends on the thrombocytopenia cause.

Objective: To determine the alloimmune nature of neonatal thrombocytopenia and the specificity of antibodies in the mother's blood.

Materials and methods: We studied blood samples of parents (21 pairs) of newborns with thrombocytopenia in Saint Petersburg, Russian Federation. We used flow cytometry to determine alloantibodies in the maternal plasma after incubation with paternal platelets and staining with Goat F(ab')₂ Anti-Human IgG-FITC and CD41-PE monoclonal antibodies. Allosensitization index was calculated as the percentage of IgG-positive cells to the number of cells fixing anti-CD41 antibodies. At the value of $\geq 15\%$, antiplatelet alloantibodies were considered present in a sample. We used a molecular detection system of the FluoVista analyzer (Inno-Train, Germany) for genetic testing with allele-specific primers. Alleles of genes encoding the expression of HPA-1, HPA-2, HPA-3, HPA-4, HPA-5, HPA-6, HPA-9, and HPA-15 antigens were determined by a real-time polymerase chain reaction using a set of HPA-FluoGene reagents (Inno-Train, Germany). Genomic DNA was isolated using the DNA-sorb-B set (AmpliSens, Russian Federation).

Results: We found that 8 of 21 (38%) mothers had antibodies against paternal platelets. During genotyping in mother/father pairs, incompatible combinations of platelet antigens were revealed: HPA-1b/HPA-1a in 9 pairs (HPA-1a antigen absent on the maternal platelets and present on the paternal platelets), of which 5 mothers (55%) had antibodies with a probable specificity to anti-HPA-1a; HPA-1a/HPA-1b incompatibility in 4 pairs, with 2 (50%) mothers having antibodies with an anti-HPA-1b specificity. HPA-3a/HPA-3b incompatibility was observed in 4 pairs, with antibodies (probably anti-HPA3b) in 1 mother (25%). HPA-2a/HPA-2b, HPA-5a/HPA-5b, HPA-15a/HPA-15b, HPA-15b/HPA-15a incompatibilities were detected (1 case each in 21 pairs), with no antibodies found in mothers. The probable specificity of the antibodies was distributed as follows: 62% for anti-HPA-1a, 25% for anti-HPA-1b, and 13% for anti-HPA-3a.

Conclusions: We confirmed the immune nature of neonatal thrombocytopenia and determined the probable specificity of maternal alloantibodies in 8 of 21 cases.

Keywords: neonatal thrombocytopenia, incompatibility, antiplatelet alloantibodies

Cite this article as: Mineeva NV, Gavrovskaya SV, Sysoeva EA, Sidorkevich SV. Diagnosis of neonatal alloimmune thrombocytopenia: determination of the specificity of antiplatelet alloantibodies in the maternal blood plasma using a molecular and genetic method. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;(3):13–19. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-13-19>

Введение

Тромбоцитопения выявляется примерно у 1–5% новорожденных (количество тромбоцитов $< 150 \times 10^9/L$) [1, 2]. При тяжелой тромбоцитопении, когда количество тромбоцитов меньше $50 \times 10^9/L$, повышается риск кровотечений [3, 4]. Клинические проявления разных видов тромбоцитопений новорожденных практически одинаковы. Типичным является появление на поверхности кожи геморрагических высыпаний спустя минуты или часы после рождения ребенка (петехии, экхимозы), кровотечения из микроциркуляторного русла (носовые, десневые и пр.), кровотечения из пуповинного остатка, мелена [5]. Различают первичные тромбоцитопении, в основе которых, как правило, лежат иммунопатологические процессы, и вторичные (симптоматические) тромбоцитопении, возникающие на фоне различных состояний, среди которых: вирусные или бактериальные

инфекции, тяжелые гипоксические проявления, иммунодефицитные состояния, синдром внутрисосудистого свертывания крови и др. [6, 7]. Основным методом лечения тяжелых инфекционных процессов в настоящее время считается внутривенное введение иммуноглобулинов, при использовании которых продолжительность заболевания значительно сокращается [8]. Однако такая терапия может маскировать иммунную природу тромбоцитопении. Выявление антитромбоцитарных аллоантител необходимо в диагностике тромбоцитопений новорожденных, а также является важной частью пренатальной диагностики беременных женщин для оценки риска возникновения у ребенка НАИТ, особенно если у старших детей в период новорожденности была диагностирована тромбоцитопения.

Неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения развивается при несовместимости матери и плода

по представленным на тромбоцитах антигенам HPA1a, -2b, -3a, -3b, -5b, -15a, 15b, отсутствующим у матери и унаследованным ребенком от отца, что аналогично патогенезу гемолитической болезни новорожденных. Большинство антигенов тромбоцитов плода экспрессируются уже в 16–18 недель беременности. Из-за высокой иммуногенности системы HPA в 50% случаев тромбоцитопения у плода развивается уже при первой беременности. Образовавшиеся материнские антитела принадлежат к иммуноглобулинам класса G и способны проникать через плаценту, поэтому могут вызывать склеивание и лизис тромбоцитов плода уже на 24-й неделе [9–11]. Наиболее клинически значимыми являются анти-HPA1a, анти-HPA5b, анти-HPA3a и анти-HPA3b антитела. Среди белого населения 80–90% случаев НАИТ обусловлены анти-HPA1a антителами, 10–15% – анти-HPA5b антителами. Антитела другой специфичности также могут вызывать тромбоцитопению [12, 13].

Развивающаяся по этому механизму тромбоцитопения плода в дальнейшем сохраняется у новорожденного в течение нескольких недель после родов. Частота возникновения НАИТ составляет один случай на 1000–1500 новорожденных, хотя антигенные различия между матерью и ребенком встречаются намного чаще (один случай на 100–200 родов) [1, 5]. После рождения тяжесть проявления тромбоцитопении зависит от скорости удаления антитромбоцитарных антител матери из кровотока новорожденного. Но здесь встает вопрос о допустимости грудного вскармливания, так как аллоантитела матери, являющиеся иммуноглобулинами класса G, способны проникать в грудное молоко и, таким образом, разрушение тромбоцитов ребенка продолжается. Серьезным осложнением тромбоцитопении являются внутричерепные кровоизлияния, развивающиеся в 20% случаев и приводящие к появлению неврологической симптоматики, а в 10% случаев к пренатальной или постнатальной гибели ребенка (1 случай на 1000–1200 родов, большинство случаев из-за несовместимости матери и плода по HPA-1a) [14–16].

Диагностика тромбоцитопений новорожденных является весьма сложным процессом, грамотное проведение которого во многом предопределяет успех терапевтических мероприятий, которые кардинально различаются в зависимости от причины тромбоцитопении и от которых зависит прогноз и качество жизни.

Хотя частота встречаемости НАИТ выше, чем гемолитической болезни новорожденных [17, 18], в настоящее время еще не разработан четкий алгоритм иммуногематологических исследований для выявления данной патологии. Отчасти это объясняется отсутствием эффективных методов исследования иммунологических конфликтов мать-плод по антигенам тромбоцитов. Дифференциальная диагностика неонатальных

иммунных тромбоцитопений должна быть направлена в первую очередь на доказательство их иммунной природы и исключение иных причин и механизмов возникновения тромбоцитопении у новорожденного.

Цель исследования

Дифференцировать иммунную причину тромбоцитопении у новорожденных с помощью типирования тромбоцитарных антигенов родителей молекулярно-генетическим методом.

Материалы и методы

Материалом для исследования служили образцы крови матерей и отцов новорожденных с тромбоцитопенией, взятые в пробирки с 5%-й K_2 ЭДТА и доставленные в ФГБУ «РосНИИТГ ФМБА России» из учреждений здравоохранения г. Санкт-Петербурга (всего 21 пара). Исследования одобрены комитетом по этике ФГБУ «РосНИИТГ ФМБА России» (протокол заседания № 25 от 18.05.2023 г.).

Из венозной крови отца выделяли суспензию тромбоцитов, инкубировали 30 мин при температуре 37 °C с плазмой матери, отмывали фосфатно-солевым буфером (Биолот) с 0,009M ЭДТА (PBS EDTA) и окрашивали моноклональными антителами Goat F(ab')₂ Anti-Human IgG-FITC и CD41-PE (Beckman Coulter, США). Образцы анализировали на проточном цитометре Navios™ (Beckman Coulter, США) по разработанному протоколу. Показатель аллосенсибилизации вычисляли как процент IgG-позитивных клеток к числу клеток, фиксирующих анти-CD41 антитела. Выделенные тромбоциты обоих родителей дополнительно исследовали методом проточной цитометрии на наличие антитромбоцитарных аутоантител класса IgG, что необходимо для исключения ложноположительного результата при наличии аутоиммунных тромбоцитопений у родителей новорожденного. Ставили также аутоконтроль (тромбоциты матери, инкубированные с собственной плазмой). При значении $\geq 15\%$ и отсутствии аутоантител делали вывод о наличии в образце антитромбоцитарных аллоантител. Оценивали полуколичественно от 1+ до 4+ (15–40% – 1+; 40–60% – 2+; 60–80% – 3+; $\geq 90\%$ – 4+).

Генетические исследования проводили с использованием молекулярной системы детекции на анализаторе FluoVista (Inno-Train, Германия) с помощью аллель-специфических праймеров – SSP ПЦР (SSP: «Sequence Specific Priming»). Аллели генов *HPA1*, *HPA2*, *HPA3*, *HPA4*, *HPA5*, *HPA6*, *HPA9*, *HPA15* определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием набора реактивов HPA-FluoGene (Inno-Train, Германия). Выделение геномной ДНК осуществляли с помощью набора реагентов ДНК-сорб-В (AmpliSens, Россия) из цельной крови, взятой в пробирку с 5%-й K_2 ЭДТА.

Встречаемость несовместимости по антигенам тромбоцитов среди пар мать/отец была оценена с помощью непараметрического статистического метода с использованием двухстороннего точного критерия Фишера для малых групп. Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Обследована 21 пара родителей новорожденных с тромбоцитопенией. При исследовании плазмы крови матерей на наличие аллоантител, направленных против тромбоцитов отца ребенка, в 8 случаях (38%) обнаружены антитромбоцитарные аллоантитела. В результате исследования тромбоцитов родителей на наличие антитромбоцитарных аутоантител класса G ни у одной пары аутоантител обнаружено не было. Аутоконтроль во всех случаях также был отрицательный. При генотипировании у всех пар мать/отец выявлены несовместимые сочетания антигенов тромбоцитов. Результаты представлены в таблице 1.

Достоверно чаще встречались несовместимые сочетания *HPA1b/HPA1a*, *HPA1a/HPA1b* и *HPA3a/HPA3b* ($p = 0,028$). У некоторых матерей из этих пар были обнаружены аллоантитела, направленные против тромбоцитов отца ребенка. Встречалась несовместимость пар по антигенам *HPA2a/HPA2b*, *HPA5a/HPA5b*, *HPA15a/HPA15b* и *HPA15b/HPA15a* (по 1 случаю из 21 пары), но антител в крови у женщин выявлено не было. На рисунке 1 показано распределение вероятной специфичности аллоантител, обнаруженных у матерей новорожденных из обследуемых пар.

Клинический случай

Пациентка Я., 36 лет, обратилась 03.09.2015 г. для обследования и выяснения причины замершей беременности. В анамнезе 3 беременности. Первая в 2004 г – нормальные роды, у ребенка количество тромбоцитов в норме. Вторая в 2013 г. – на 34-й неделе беременности у плода внутриутробное

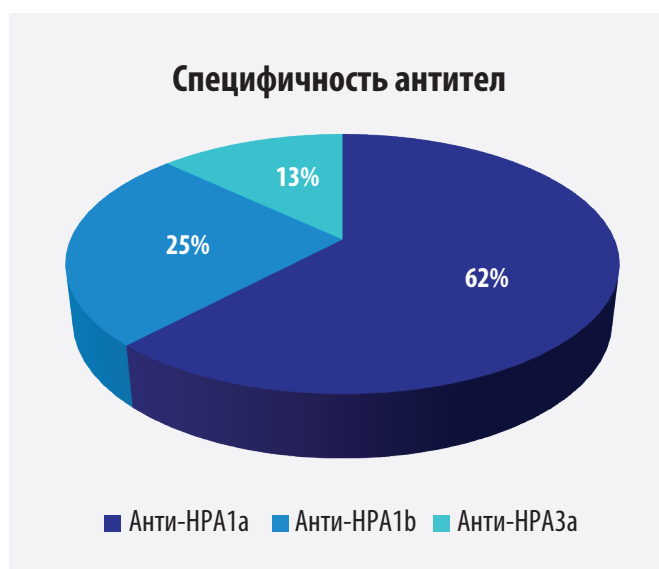


Рисунок 1. Распределение специфичности аллоантител среди обследуемых
Figure 1. Distribution of the alloantibody specificity among the study subjects

кровоизлияние, операция кесарево сечение по медицинским показаниям. У ребенка при рождении количество тромбоцитов по Фонио $0 \times 10^9/\text{л}$, далее наблюдался незначительный рост количества тромбоцитов, ребенок прожил 20 дней. 2015 г. – третья беременность, замершая на 15–16 неделе. Ранее пациентка не обследовалась на наличие антитромбоцитарных антител ни во время, ни вне беременностей.

В результате обследования:

1. Аутоантитела к тромбоцитам не были обнаружены ни у самой пациентки, ни у мужа.
2. Аутоконтроль отрицательный.
3. В плазме крови пациентки обнаружены аллоантитела класса IgG на 1+, направленные против тромбоцитов мужа: количество IgG-позитивных клеток к числу клеток, фиксирующих анти-CD41 антитела, составило 35,7% (рис. 2).

Таблица 1
Несовместимость пар мать/отец по антигенам тромбоцитов и специфичность аллоантител, обнаруженных в плазме матерей

Table 1
Incompatibility of mother/father pairs in terms of platelet antigens and the specificity of alloantibodies found in maternal plasma

Несовместимость в паре мать/отец	Количество пар	Матери с антителами	Вероятная специфичность
HPA1b/HPA1a	9	5 (55%)	анти-HPA1a
HPA1a/HPA1b	4	2 (50%)	анти-HPA1b
HPA3a/HPA3b	4	1 (25%)	анти-HPA3b
HPA2a/HPA2b	1	–	
HPA5a/HPA5b	1	–	
HPA15a/HPA15b	1	–	
HPA15b/HPA15a	1	–	

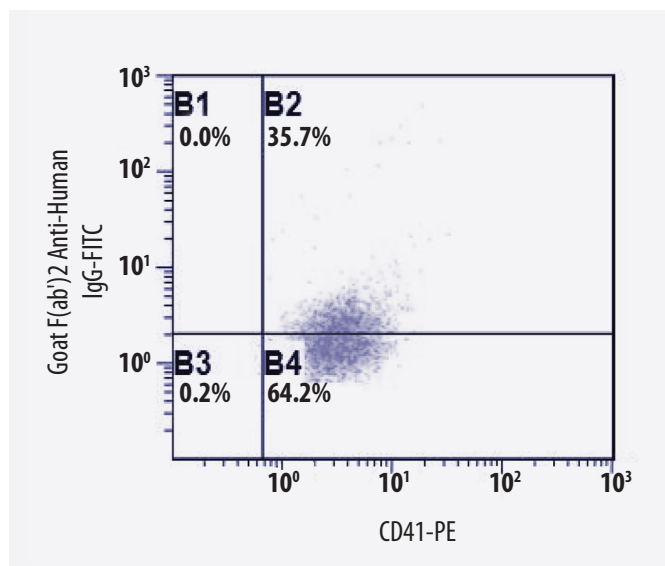


Рисунок 2. Результат определения антитромбоцитарных аллоантител в крови пациентки методом проточной цитометрии. На диаграмме в верхнем правом квадрате показан процент IgG-позитивных клеток к числу клеток, фиксирующих анти-CD41 антитела

Figure 2. Determination of antiplatelet alloantibodies in the maternal blood by flow cytometry. In the diagram, the top right square shows the percentage of IgG-positive cells to the number of cells fixing anti-CD41 antibodies

4. Результаты генотипирования отображены в таблице 2.

У пары обнаружено несовместимое сочетание антигенов HPA1b/HPA1a. Вероятная специфичность аллоантител, обнаруженных у пациентки – анти-HPA1a. Дети этой пары всегда будут иметь аллель «а» и аллель «b» гена *HPA1*, так как отец и мать гомозиготны по разным аллелям. При беременности мать и плод будут несовместимы, так как у матери отсутствует аллель «а» гена *HPA1*. В результате первой беременности женщина была сенсibilизирована плодом, на тромбоцитах которого присутствовал антиген HPA1a, анти-HPA1a антитела явились причиной разрушения тромбоцитов, что привело к внутриутробному кровоизлиянию у плода при второй беременности и гибели плода при третьей беременности. В вышеприведенном примере обследования пациентки очевидна иммунная причина проблемы с деторождением.

Несмотря на то что у всех обследуемых пар мать/отец была выявлена несовместимость по тому или иному тромбоцитарному антигену, только у 38% матерей новорожденных с тромбоцитопенией были обнаружены антитела, направленные против тромбоцитов отца ребенка. Следует отметить, что отрицательный результат теста на наличие аллоантител в крови матери не исключает НАИТ у плода или новорожденного, так как может быть обусловлен низким титром антител, циркулирующих в плазме; приемом лекарственных препаратов на основе иммуноглобулинов (например при ОРВИ у женщины), маскирующих наличие специфических антител, и т. д. Возможно определение антитромбоцитарных аллоантител у беременных женщин следует повторять каждые 2–4 недели, подобно тому как проводится скрининг антирезусных аллоантител у резус-отрицательных беременных женщин при несовместимости родителей по D антигену. При подозрении на НАИТ целесообразно включать в диагностическое обследование не только тестирование крови матери на наличие антитромбоцитарных антител, но и определение аллелей генов HPA матери, отца и ребенка для установления возможной несовместимости по HPA. Определение антигенного состава тромбоцитов родителей позволяет определить вероятную специфичность антитромбоцитарных аллоантител, обнаруженных в крови матери, что подтверждает иммунологический диагноз.

В исследовании использован метод диагностики НАИТ с использованием только образцов крови родителей, что может быть выходом при невозможности получения материала для исследования (пренатальный период, тяжелое состояние ребенка, ложные результаты анализов вследствие влияния лекарственной терапии и т. п.). Также появляется возможность прогнозировать антигенный состав и риск тромбоцитопении у плода, основываясь на обследовании родителей до или во время беременности матери. Такое обследование необходимо для принятия терапевтических решений, направленных на сохранение плода и при последующих беременностях для предотвращения геморрагических осложнений у плода/новорожденного, особенно, если у старших детей в период новорожденности была диагностирована тромбоцитопения.

Таблица 2

Аллели генов HPA, обнаруженные у обследуемой пары методом молекулярно-генетического типирования

Table 2

Alleles of HPA genes detected in the examined pair by molecular and genetic typing

Обследуемые	Обнаруженные аллели генов HPA					
Пациентка Я.	HPA-1b/b	HPA-2a/a	HPA-3a/a	HPA-4a/a	HPA-5a/b	HPA-15a/a
Муж	HPA-1a/a	HPA-2a/a	HPA-3a/a	HPA-4a/a	HPA-5a/a	HPA-15a/b

Выводы

1. Определение циркулирующих антитромбоцитарных аллоантител в крови матери, проведенное с использованием тромбоцитов отца новорожденного, позволило осуществить исследование при отсутствии образца крови новорожденного.

2. Выявление несовместимости по антигенам тромбоцитов среди пар мать/отец с помощью молекулярно-генетического типирования и определение вероятной специфичности антитромбоцитарных аллоантител, обнаруженных в крови матери, позволило подтвердить иммунологический диагноз в 8 случаях из 21.

Литература/References

1. Pahal GS, Jauniaux E, Kinnon C, Thrasher AJ, Ro-deck CH. Normal development of human fetal hematopoiesis between eight and seventeen weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(4):1029–1034. PMID: 11035358. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.106976>

2. Husebekk A, Skoden B, Killie MK, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia (FNAIT). *ISBT Science Series*. 2011;6(2):261–264. <https://doi.org/10.1111/j.1751-2824.2011.01498.x>

3. Выхристюк Ю.В., Куликова О.В., Майорова О.А. Патология тромбоцитарного звена гемостаза у новорожденных (обзор литературы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2003;2(2):38–43.

Vykhristyuk YuV, Kulikova OV, Mayorova OA. Pathology of the haemostasis thrombocytic link in neonates (review of literature). *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2003;2(2):38–43. (In Russ.).

4. Dahmane Ayadi I, Ben Hamida E, Youssef A, Sdiri Y, Marakchi Z. Prevalence and outcomes of thrombocytopenia in a neonatal intensive care unit. *Tunis Med*. 2016;9(4):305–308. PMID: 27704515.

5. Масчан А.А., Румянцев А.Г. Иммуно-опосредованные тромбоцитопении новорожденных: дифференциальный диагноз и принципы терапии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2010;9(3):13–18.

Maschan AA, Rumyantsev AG. Immune-mediated thrombocytopenia of the neonates: differential diagnosis and management. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2010;9(3):13–18. (In Russ.).

6. Закиров И.И., Сафина А.И. Тромбоцитопении новорожденных. *Вестник современной клинической медицины*. 2013; 6(6):102–107.

Zakirov II, Safina AI. Neonatal thrombocytopenia. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2013;6(6):102–107. (In Russ.).

7. Чижкова А.Н. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений у новорожденных. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015;2(4):104–107. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-2-4-104-107>

Chizhkova AN. The differential diagnosis of thrombocytopenia in neonates. *Russian Journal of Children Hematology and Oncology*. 2015;2(4):104–107. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-2-4-104-107>

8. Под ред. Н.Н. Володина. *Неонатология: национальное руководство*. ГЭОТАР-Медиа; 2009.

Volodin NN, ed. *Neonatology: National Guidelines*. GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.).

9. Sullivan MJ, Kuhlmann R, Peterson JA, Curtis BR. Severe neonatal alloimmune thrombocytopenia caused by

maternal sensitization against a new low-frequency alloantigen (Dom^b) located on platelet glycoprotein IIIa. *Transfusion*. 2017;57(7):1847–1848. PMID: 20518345. <https://doi.org/10.1111/trf.14160>

10. Roberts IAG, Chakravorty S. Thrombocytopenia in the newborn. In: Michelson AD, ed. *Platelets*. 3rd ed. Academic Press; 2013:929–951.

11. Бутина Е.В., Зайцева Г.А. Методы диагностики иммунной тромбоцитопении плода и новорожденного. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(10):715–719.

Butina EV, Zaitseva GA. The methods of diagnostic of immune thrombocytopenia of fetus and newborn. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2016;61(10):715–719. (In Russ.).

12. Allen D, Ouwehand WH, de Haas M, Kekomaki R, Kaplan C, Metcalfe P. Interlaboratory variation in the detection of HPA-specific alloantibodies and in molecular HPA typing. *Vox Sang*. 2007;93(4):316–324. PMID: 180702276. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2007.00960.x>

13. Минеева Н.В., Заварзина О.А., Сумская Г.Ф., Гавровская С.В. Выявление антитромбоцитарных антител у беременных и новорожденных. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2012;13:771–779.

Mineeva NV, Zavarzina OA, Sumskaia GF, Gavrovskaya SV. The platelet antibody detection among pregnant women and newborn. *Medline.ru. Russian Biomedical Journal*. 2012;13:771–779. (In Russ.).

14. Олс Р., Едер М. *Гематология, иммунология и инфекционные болезни*. Под ред Р.А. Полина; под ред. А.Г. Румянцев. Логосфера; 2013:22–35.

Ohls R, Yoder M. *Hematology, Immunology and Infectious Disease*. Polin RA, Rumyantsev AG, eds. Logosfera; 2013:22–35. (In Russ.).

15. Curtis BR, McFarland JG. Human platelet antigens - 2013. *Vox Sang*. 2014;106(2):93–102. PMID: 24102564. <https://doi.org/10.1111/vox.12085>

16. Хаспекова С.Г., Шустова О.Н., Головкина Л.Л., Мазуров А.В. Диагностические маркеры и предикторы неонатальной иммунной тромбоцитопении. *Гематология и трансфузиология*. 2019;64(2):198–210. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-2-198-210>

Khaspekova SG, Shustova ON, Golovkina LL, Mazurov AV. Diagnostic markers and predictors of neonatal immune thrombocytopenia. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2019;64(2):198–210. (In Russ.). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-2-198-210>

17. Zdravic D, Youghare I, Vadasz B, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(1):19–27. PMID: 26810319. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.004>

18. Arneth B. Neonatal immune incompatibilities between newborn and mother. *J Clin Med*. 2020;9(5):1470. PMID: 32422924. PMID: PMC7291300. <https://doi.org/10.3390/jcm9051470>

Сведения об авторах

Минеева Наталья Витальевна, д. б. н., профессор, руководитель научно-исследовательской лаборатории иммуногематологии и геномики групп крови, Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7137-8877>

Гавровская Светлана Викторовна, м. н. с. научно-исследовательской лаборатории иммуногематологии и геномики групп крови, Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического

агентства (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2987-2956>

Сысоева Елена Анатольевна, м. н. с. научно-исследовательской лаборатории иммуногематологии и геномики групп крови, Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9465-4704>

Сидоркевич Сергей Владимирович, д. м. н, директор, Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9931-9406>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Natalia V. Mineeva, Dr. Sci. (Bio.), Professor, Head of the Research Laboratory of Immunohematology and Blood Group

Genomics, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical-Biological Agency (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7137-8877>

Svetlana V. Gavrovskaya, Junior Researcher, Research Laboratory of Immunohematology and Blood Group Genomics, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical-Biological Agency (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2987-2956>

Elena A. Sysoeva, Junior Researcher, Research Laboratory of Immunohematology and Blood Group Genomics, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical-Biological Agency (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9465-4704>

Sergey V. Sidorkevich, Dr. Sci. (Med.), Director, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical-Biological Agency (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9931-9406>

Conflict of interest: *none declared.*



Рентгеноморфологические показатели костей стопы при лечении перелома таранной кости аппаратом Илизарова

©Г.В. Дьячкова*, В.А. Нарницын, И.В. Сутягин, К.А. Дьячков, И.И. Мартель, Н.А. Сазонова

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова, Курган, Россия

* Г.В. Дьячкова, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад.

Г.А. Илизарова, 640014, Курган, ул. М. Ульяновой, 6, dgv2003@list.ru

Поступила в редакцию 21 июля 2023 г. Исправлена 3 августа 2023 г. Принята к печати 10 августа 2023 г.

Резюме

Актуальность: Переломы таранной кости относятся к категории наиболее опасных травм с тяжелыми последствиями. Предложено достаточно много методов лечения переломов таранной кости, но лечение аппаратом Илизарова применяется сравнительно редко.

Цель исследования: Обосновать целесообразность лечения перелома таранной кости аппаратом Илизарова путем изучения рентгеноморфологических показателей костей стопы на различных этапах наблюдения.

Методы: У 25 больных с помощью рентгенографии и мультисрезовой компьютерной томографии изучены рентгенологические и рентгеноморфологические особенности костей стопы при лечении аппаратом Илизарова повреждений таранной кости в различные периоды наблюдения, у 15 пациентов проанализированы нормальные показатели костей стопы, образующих голеностопный сустав.

Результаты и обсуждение: Для рентгеноморфологической динамики таранной кости при ее переломе или переломо-вывихе характерно постепенное повышение плотности кости в зоне сращения. Локальная плотность таранной кости в зоне перелома постепенно увеличивалась и через 6 мес. составляла более 500 HU. Органотипическая перестройка в зоне сращения к этому сроку не заканчивалась, учитывая архитектуру таранной кости и биомеханику стопы. Отмеченное во время фиксации в аппарате уменьшение общей плотности таранной и пяточной костей после демонтажа аппарата Илизарова характеризовалось постепенным ее повышением до нормальных величин.

Заключение: Лечение переломов таранной кости методом чрескостного остеосинтеза аппаратом Илизарова позволяет получить в ближайшем периоде хорошие результаты, особенно при использовании шарнирной компоновки, которая способствует осуществлению ранних движений в голеностопном суставе и нагрузки на ранних этапах лечения.

Ключевые слова: переломы, таранная кость, аппарат Илизарова, рентгенография, рентгеноморфология, МСКТ

Цитировать: Дьячкова Г.В., Нарницын В.А., Сутягин И.В., Дьячков К.А., Мартель И.И., Сазонова Н.А. Рентгеноморфологические показатели костей стопы при лечении перелома таранной кости аппаратом Илизарова. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;(3):20–30. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-20-30>

Radiomorphological Parameters of the Foot Bones During the Talus Fracture Treatment Using the Ilizarov Apparatus

©Galina V. Diachkova*, Vitaliy A. Naritsyn, Ilya V. Sutyagin, Konstantin A. Diachkov, Ivan I. Martel, Natalia A. Sazonova

National Ilizarov Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

* Galina V. Diachkova, National Ilizarov Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics, ulitsa M. Ulyanovoy 6, Kurgan, 640014, Russian Federation, dgv2003@list.ru

Received: July 21, 2023. Received in revised form: August 3, 2023. Accepted: August 10, 2023.

Abstract

Background: Talus fractures are one of the most dangerous injuries leading to serious consequences. Quite a lot of treatment methods have been proposed, but the use of the Ilizarov apparatus is relatively rare.

Objective: To justify the use of the Ilizarov apparatus in the talus fracture treatment by studying radiomorphological parameters of the foot bones at different stages of follow-up.

Methods: We used radiography and multislice computed tomography (MSCT) in 25 patients treated for talus injuries by the Ilizarov apparatus to study radiographic and radiomorphological features of the foot bones at different stages of follow-up. We analyzed normal parameters of the foot bones forming the ankle joint in 15 patients.

Results and discussion: Dynamics of talus radiomorphology during its fracture or fracture-dislocation are characterized by a gradual increase in the bone density at the union site. The local density of the talus at the fracture site gradually increased and exceeded 500 HU in 6 months. The organotypic adjustment at the union site did not end by this time, given the architecture of the talus and the biomechanics of the foot. We observed a decrease in the total densities of the talus and calcaneus during fixation by the Ilizarov apparatus and their gradual return to normal values after removal of the apparatus.



Conclusions: Talus fracture treatment by transosseous osteosynthesis using the Ilizarov apparatus makes it possible to get immediate good results, especially using a configuration with hinges allowing for early mobilization of the ankle joint and loading in the early stages of treatment.

Keywords: fractures, talus, Ilizarov apparatus, radiography, radiomorphology, multislice computed tomography

Cite this article as: Diachkova GV, Naritsyn VA, Sutyagin IV, Diachkov KA, Martel II, Sazonova NA. Radiomorphological parameters of the foot bones during the talus fracture treatment using the Ilizarov apparatus. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;(3):20–30. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-20-30>

Введение

Переломы таранной кости – достаточно редкая и сложная патология, составляют менее 1% от переломов костей скелета, от 3–6 до 20% от переломов костей стопы, встречаются преимущественно у молодых людей и вызваны в основном высокоэнергетической травмой и падением с высоты [1–7]. Переломы таранной кости можно разделить на переломы шейки, тела, головки и отростков. Переломы шейки таранной кости встречаются наиболее часто (50%). Переломы тела таранной кости составляют 13–23%, чаще являются результатом высокоэнергетической травмы при осевой нагрузке в положении пронации и супинации стопы. Переломы наружного отростка таранной кости составляют 10–11% от переломов. Риск асептического некроза после перелома таранной кости колеблется от 5 до 90%; до 20% открытых переломов таранной кости, а процент воспалительных осложнений при лечении таких травм достигает 40% [8]. Таранная кость имеет специфическую анатомию, так как является частью трех отдельных суставов. Две трети поверхности таранной кости покрыты суставным хрящом. Уникальная внутренняя архитектура таранной кости сформировалась в результате функции ее, как «костного мениска», несущего и передающего общий вес тела через кость. Ее микроархитектура отражает способность выдерживать большие сжимающие и растягивающие усилия при ходьбе, беге и прыжках, распределяя их от таранной кости к соседним костям [9–11].

Поскольку тело таранной кости имеет достаточной толщины слой субхондральной кости и специфическую архитектуру, для возникновения переломов необходимы огромные осевые нагрузки, возникающие в результате высокоэнергетических травм [12, 13]. Однако шейка таранной кости является местом пониженной устойчивости к травмам по сравнению с телом или головкой таранной кости из-за более тонкой корковой пластинки и особенностей строения. Это может объяснить ее участие почти в 50% всех переломов таранной кости. При исследовании методом микроКТ выявлены значительные различия между группами трабекул головки, шейки и тела таранной кости с точки зрения их количества, толщины, межтрабекулярного расстояния (все $p < 0,05$). Установлено, что структура тела таранной кости состоит из пластинчатых трабекул, расположенных вертикально,

параллельно друг другу в коронарной, сагиттальной и горизонтальной плоскостях. Структура кости в области шейки представлена группами костных трабекул, ориентированных в перпендикулярном к телу и головке направлении, тогда как тело таранной кости имеет равномерную мелкоячеистую структуру на всем протяжении, состоит из групп трабекул, расположенных вертикально, параллельно друг другу в коронарной, сагиттальной и горизонтальной плоскостях. Плотность трабекул в шейке меньше, чем в головке и блоке [12]. Группы трабекул шейки таранной кости «скручены», а трабекулы головки таранной кости состоят из одинаковых, параллельных полудугообразных трабекул [13]. В зависимости от локализации перелома разработано несколько систем классификации: шейка таранной кости (Hawkins-Canale), тело таранной кости (Snerpen), купол таранной кости (Berndt-Hardy) и латеральный отросток (Hawkins). Система АО/ОТА охватывает все эти переломы, а также отрывы и переломы головки таранной кости [14, 15]. Классификация, разработанная L.G. Hawkins (1970), является наиболее удачной, так как позволяет оценить характер перелома, прогнозировать исход и определить тактику лечения [16]. Эта классификация традиционно используется при рассмотрении переломов шейки таранной кости и основана на характере смещения и суставных взаимоотношениях тела таранной кости [16].

Основными проблемами при лечении поврежденной таранной кости являются: дефекты на этапах обследования, неверная тактика лечения повреждений таранной кости, высокая частота послеоперационных осложнений. Все это приводит к высокому проценту инвалидизации пациентов, причинами которых служат замедленная консолидация шейки таранной кости в 4% [15].

Диагностика переломов таранной кости чаще всего ограничивается рентгенографией, однако T. Williams и соавт. (2012) считают, что «компьютерная томография надежнее для диагностики перелома, чем рентгенография, и абсолютно необходимо, чтобы компьютерная томография была выполнена у пациентов с переломом таранной кости, даже если перелом без смещения». КТ может выявить линии вторичных переломов, которые затрагивают периталлярные суставы, и даже задний подвывих ST-сустава, который не проявляется на рентгенограммах [15].

Материалы и методы

У 25 больных с повреждениями таранной кости, проходивших лечение на базе первого и третьего ортопедо-травматологических отделений Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова (Курган), с помощью рентгенографии и МСКТ в различные периоды наблюдения изучены рентгенологические и рентгеноморфологические особенности костей стопы при лечении аппаратом Илизарова. Среди них мужчин было 20 человек, женщин – 5, средний возраст составил $37,6 \pm 2,4$ года (табл. 1).

Таблица 1
Распределение пострадавших с повреждениями таранной кости по полу и возрасту
Table 1

Distribution of patients with talus injuries by sex and age

Пол	Возраст				Итого
	18–30	31–40	41–50	51–60	
Мужчины	11	2	5	2	20
Женщины	3	1	–	1	5
Всего	14	3	5	3	25

Для сравнения плотность костей здоровой конечности при переломе лодыжек через 1–2 дня после травмы изучена у 15 больных в возрасте от 25 до 60 лет.

Распределение больных по типу перелома (Hawkins, 1970) представлено в таблице 2.

Таблица 2
Распределение больных по типу перелома (классификация Hawkins) и полу
Table 2

Distribution of patients by fracture types (Hawkins classification) and sex

Тип перелома	Пол пациентов	
	Мужчины	Женщины
1. Перелом шейки таранной кости без смещения	1	2
2. Перелом шейки таранной кости со смещением без вывиха тела таранной кости	4	1
3. Перелом шейки с вывихом тела таранной кости из голеностопного или подтаранного сустава	4	1
4. Вывих тела таранной кости с вывихом головки из таранно-ладьевидного сустава	3	–

Перелом тела таранной кости имел место у 9 больных.

Всем пострадавшим при поступлении в клинику проводили вправление вывиха и/или репозицию перелома с фиксацией таранной кости со смежными суставами аппаратом Илизарова.

У 18 больных хирургическое вмешательство по технологии Илизарова было выполнено в первые 3-е сут. после травмы.

У пяти больных хирургическое вмешательство было выполнено через 7 сут., у двух пациентов – через 15–25 дней по причине позднего обращения или промежуточного консервативного лечения в другом лечебном учреждении. В послеоперационном периоде дополнительно проводилось медикаментозное и функциональное лечение, направленное на улучшение трофики и стимуляцию репаративных процессов в «зоне перелома» таранной кости. Сроки фиксации аппаратом составили от 33 до 85 дней. При оценке результатов учитывали консолидацию перелома, восстановление опороспособности и функции конечности. Консолидация переломов достигнута у всех пациентов, однако у двух из них с оскольчатым переломом тела таранной кости через 6 мес. после лечения имелись боли и хромота при нагрузке на конечность при ходьбе.

Методы исследования

1. Рентгенографию голеностопного сустава выполняли в прямой и боковой проекциях, при необходимости в проекции Canale. На рентгенограммах стопы кроме структуры, наличия перелома оценивали таранно-берцовый угол, образующийся при пересечении продольных осей этих костей в различной плоскости.

2. КТ или МСКТ голеностопного сустава

Компьютерная томография голеностопного сустава проведена 25 больным с переломом таранной кости. Контрольная группа была представлена 10 больными с переломом лодыжек, у которых методом МСКТ обследованы обе стопы. На здоровой стопе изучены показатели плотности таранной кости в норме. Исследование выполнено через 1–2 дня после травмы. Обработку аксиальных срезов осуществляли в режиме мультипланарной реконструкции в корональной и сагиттальной плоскостях. Изучали особенности рентгеноморфологии и проводили количественную оценку показателей плотности костных структур голеностопного сустава в единицах Хаунсфилда (HU). Режим 3D-реконструкций позволял оценить анатомические взаимоотношения костей стопы, детали архитектуры. Схема измерения локальной, общей плотности и плотности губчатой кости, плотности таранной кости приведена на рисунке 1.

Работа проводилась в соответствии этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. Все больные подписали информированное согласие на публикацию данных без идентификации личности. Полученные данные обрабатывали с помощью программы анализа данных AtteStat, версия 13.1. В таблицах значения представлены в виде ($M \pm \sigma$), где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение.

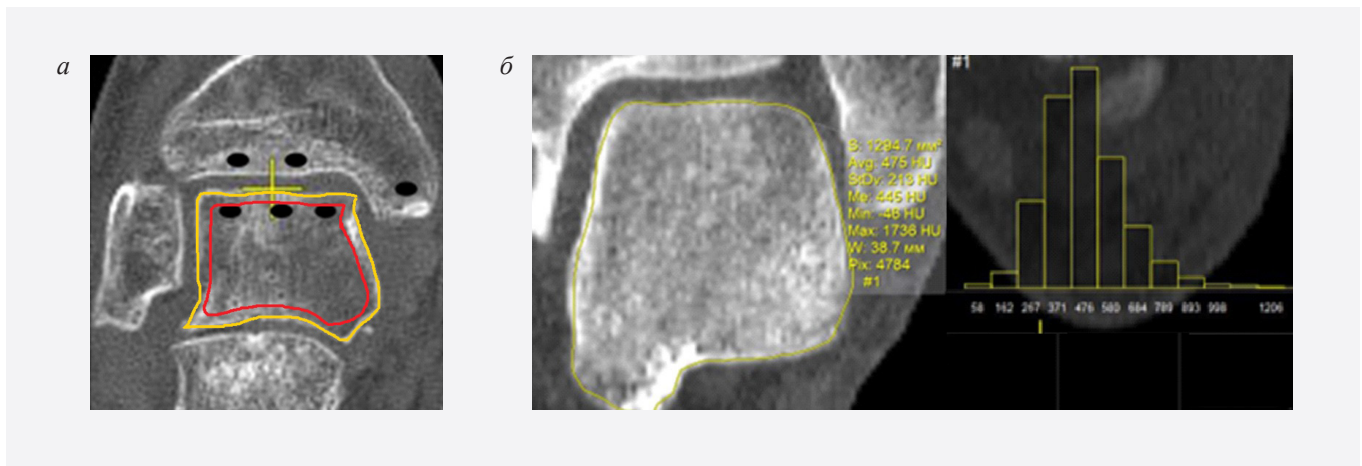


Рисунок 1. МСКТ голеностопного сустава после лечения перелома и демонтажа аппарата. МРР во фронтальной плоскости схема измерения плотности: желтый контур – общая плотность, красный контур – плотность губчатой кости (а); МРР во фронтальной плоскости, измерение общей плотности таранной кости (б)

Figure 1. MSCT scans of the ankle joint after the fracture treatment and removal of the apparatus. Multiplanar reconstruction (MPR) in the coronal plane, density measurement scheme: yellow contour for the total density, red contour for the spongy bone density (a); MPR in the coronal plane, measurement of the total density of the talus (b)

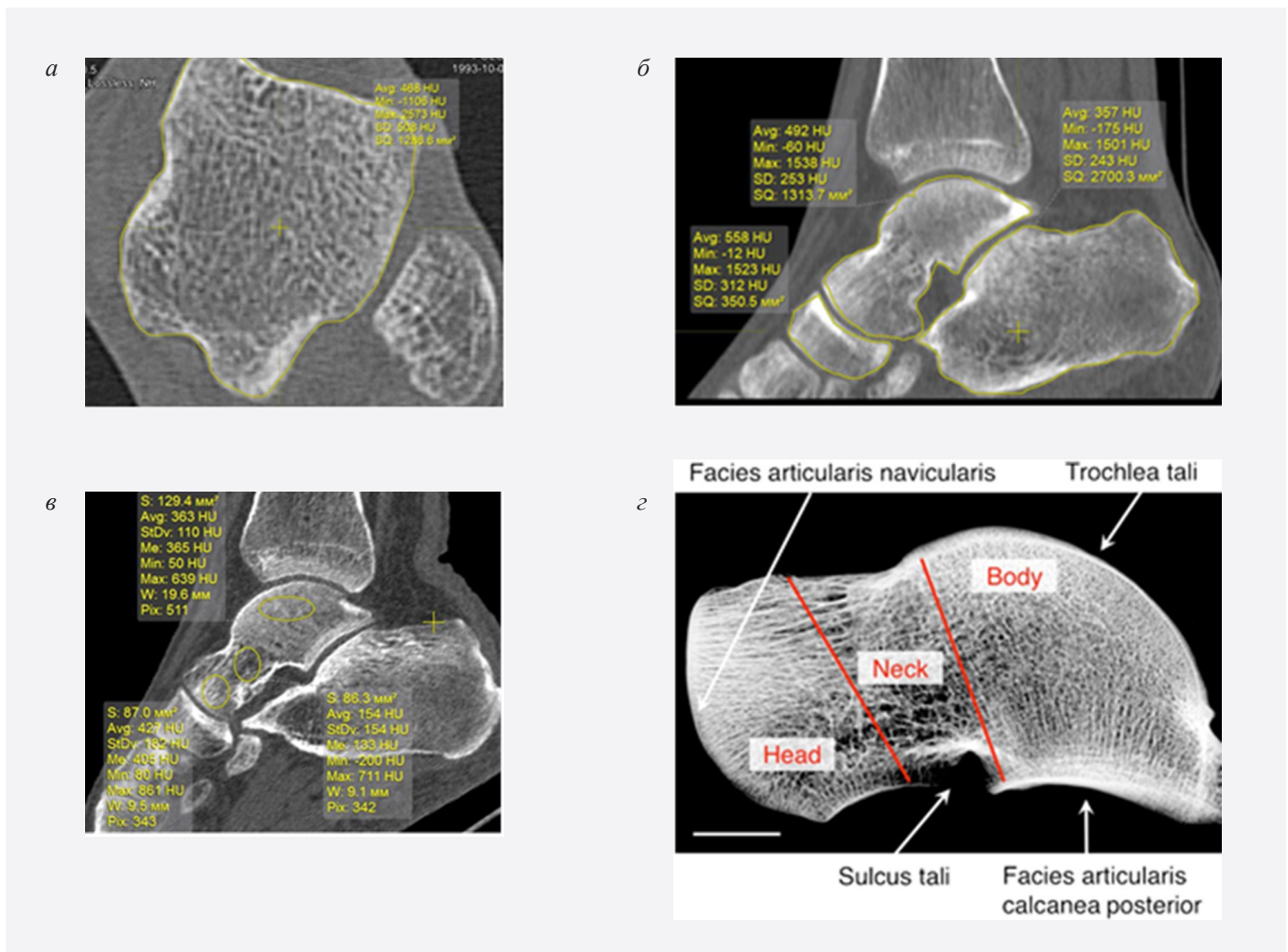


Рисунок 2. МСКТ голеностопного сустава и стопы больного В., 37 лет. Перелом таранной кости справа. МРР во фронтальной плоскости здоровой конечности (а). МРР в сагиттальной плоскости здоровой конечности (б, в). Контактная рентгенограмма таранной кости, сагиттальная плоскость (г) (заимствовано из М. Krause и соавт., 2013) [18]

Figure 2. MSCT scans of the ankle joint and foot (Patient V., 37 years old). Right-sided talus fracture. MPR in the coronal plane, intact limb (a). MPR in the sagittal plane, intact limb (b, в). A contact radiograph of the talus in the sagittal plane (г) (taken from Krause et al, 2013) [18]

Результаты

Изучение таранной кости методом МСКТ показало, что плотность ее в норме составляла $454,21 \pm 31,60$ HU, что совпадает с данными, приведенными в работе С.М. Александрова и соавт. (2014) [17]. На гистограмме, построенной при измерении плотности таранной кости здоровой конечности, преобладали значения в диапазоне 370–580 HU. Плотность в области шейки таранной кости не превышала $138,4 \pm 21,7$ HU с минимальной плотностью до –200 HU. Структура кости в области шейки представлена группами костных трабекул, ориентированных в перпендикулярном к телу и головке направлении, тогда как тело таранной кости имело равномерную мелкоячеистую структуру на всем протяжении, состояло из групп трабекул, расположенных вертикально, параллельно друг другу в коронарной, сагитальной и горизонтальной плоскостях. Плотность трабекул в шейке меньше, чем в головке и блоке [12]. Архитектоника головки также представлена параллельными полудугообразными группами костных трабекул (рис. 2).

Изучение особенностей строения костей стопы у больных с переломом таранной кости в различные периоды после лечения показало, что характер рентгеноморфологических изменений костей стопы и зоны перелома зависел от характера повреждения, времени от момента перелома до оперативного вмешательства. У пациента В., 37 лет, хирургическое вмешательство было произведено через 25 дней после консервативного лечения в гипсовой лонгете. После консультации больной прооперирован методом чрескостного остеосинтеза аппаратом Илизарова. Аппарат демонтирован через 69 дней. На рентгенограмме голеностопного сустава в боковой проекции определялся сросшийся перелом таранной кости, таранно-пяточный угол -45° (рис. 3).

По данным компьютерной томографии через 7 дней после демонтажа аппарата (фиксация 69 дней) средняя плотность таранной кости на одном из срезов составляла 169 HU, минимальная – (–111 HU), средняя плотность в зоне сращения перелома $423,17 \pm 26,80$ HU, минимальные значения плотности – (–375 HU) (рис. 4).

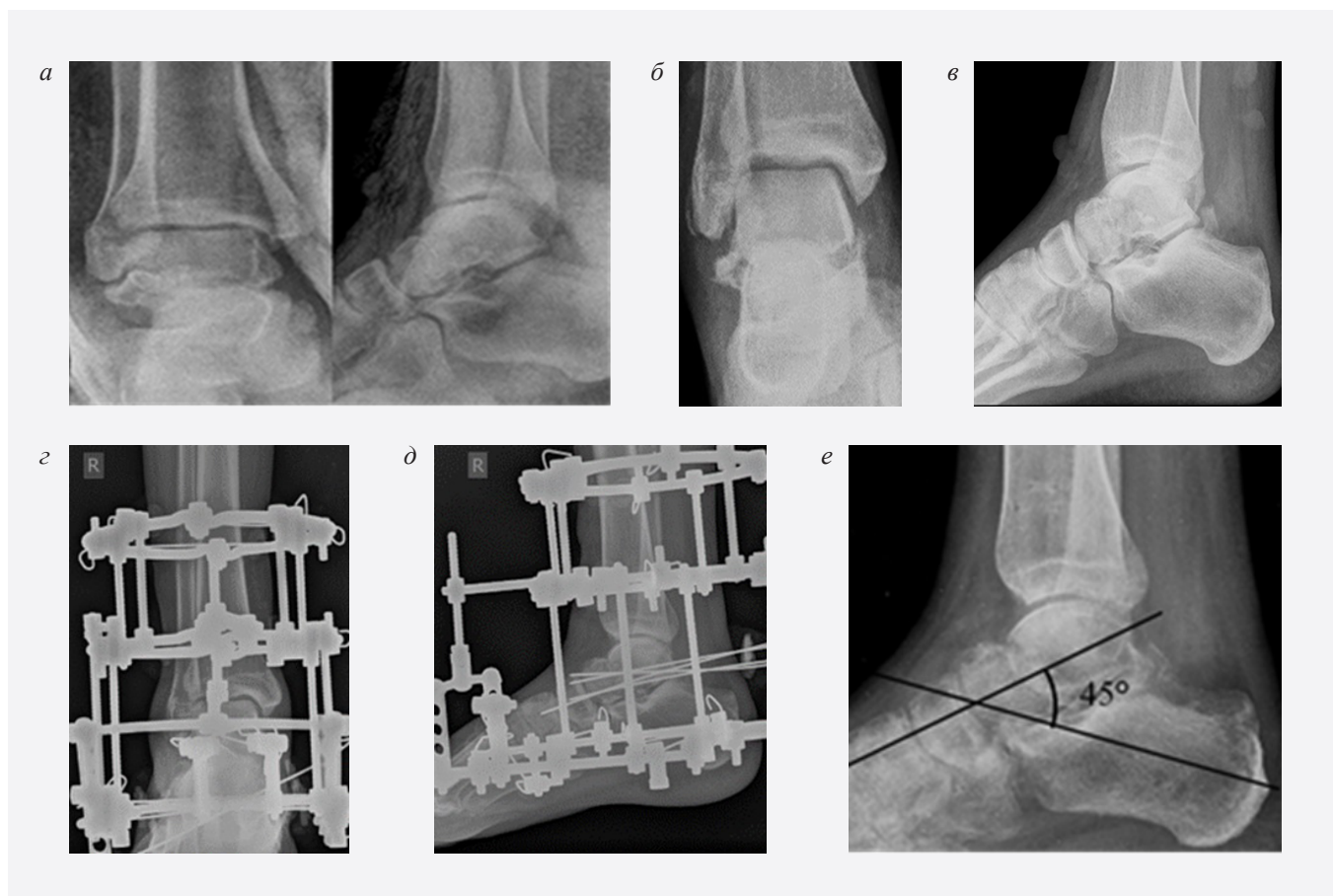


Рисунок 3. Рентгенограммы голеностопного сустава в прямой (а) и боковой (б) проекциях больного В., 37 лет. После травмы. Перелом таранной кости. Рентгенограммы голеностопного сустава в прямой и боковой (а) проекциях. Через 21 день после травмы и снятия лонгеты (б, в). После операции (г, д). Рентгенограмма голеностопного сустава в боковой проекции. После демонтажа аппарата. Таранно-пяточный угол 45° (е)

Figure 3. Radiographs of the ankle joint in the frontal (a) and lateral (б) views (Patient V., 37 years old). Talus fracture. Postinjury. Radiographs of the ankle joint in the frontal and lateral (а) views. 21 days after the injury and removal of the splint (б, в). Postsurgery (г, д). A radiograph of the ankle joint in the lateral view. After the removal of the apparatus. Talocalcaneal angle of 45° (е)

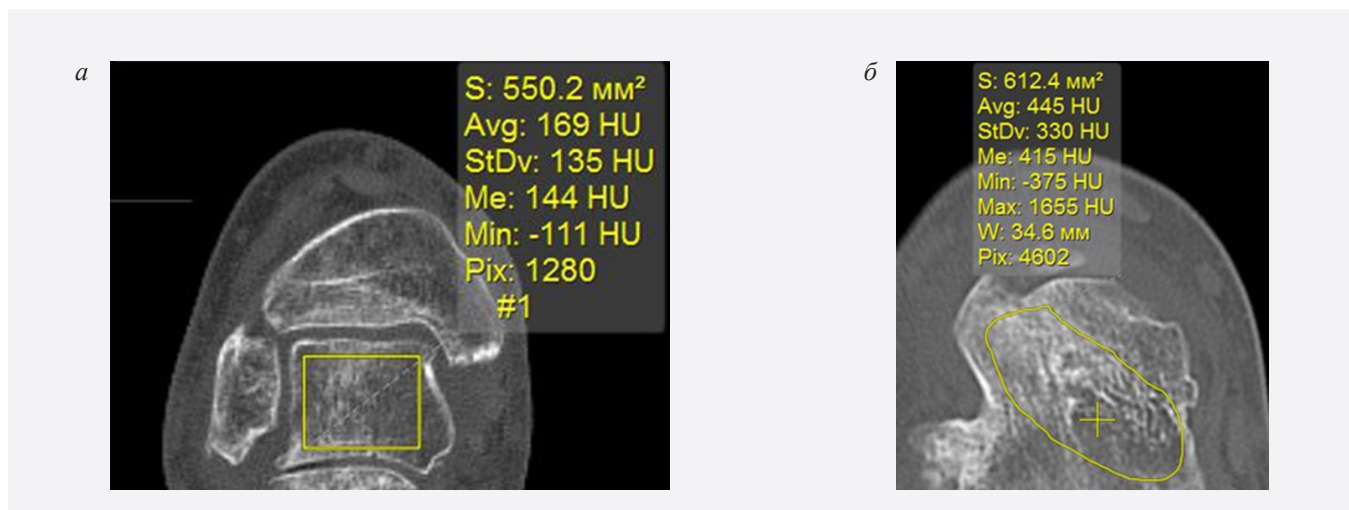


Рисунок 4. МСКТ голеностопного сустава и стопы больного В., 37 лет. Перелом таранной кости. Через 7 дней после демонтажа аппарата. Аксиальный срез. Измерение плотности таранной кости (а); плотность кости в зоне сращения (б)
 Figure 4. MSCT scans of the ankle joint and foot (Patient V., 37 years old). Talus fracture. 7 days after the removal of the apparatus. Axial section. Measurement of the talus density (a); bone density at the union site (b)

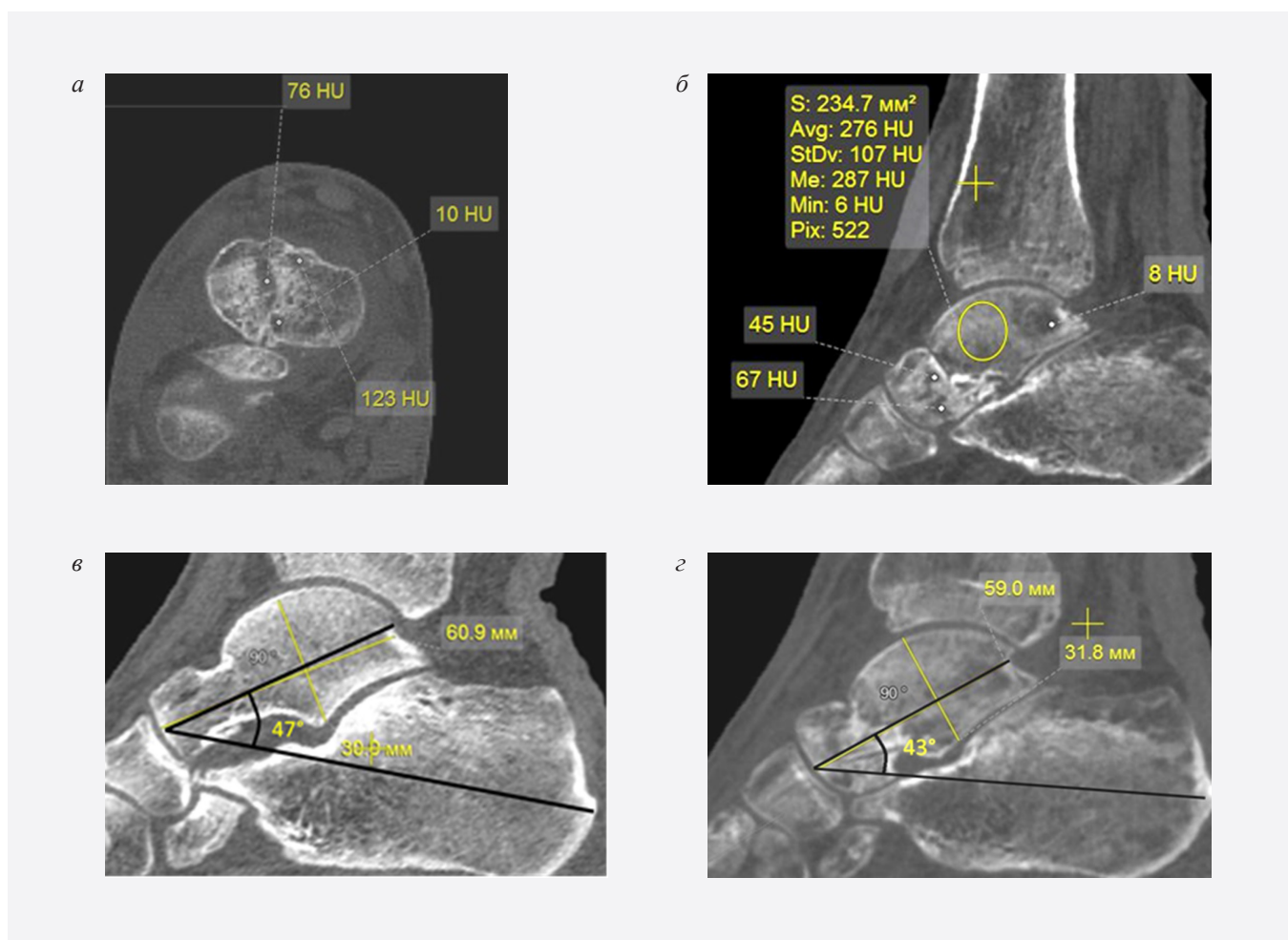


Рисунок 5. МСКТ голеностопного сустава и стопы больного В., 37 лет. Перелом таранной кости со смещением. Через 7 дней после демонтажа аппарата. Аксиальный срез (а), измерение локальной плотности; МРР в сагиттальной плоскости, измерение локальной плотности таранной кости (б), измерение таранно-пяточного угла (в), здоровой конечности (г)
 Figure 5. MSCT scans of the ankle joint and foot (Patient V., 37 years old). Talus fracture and dislocation. 7 days after the removal of the apparatus. Axial section (a), measurement of the local density; MPR in the sagittal plane, measurement of the local density of the talus (б), measurement of the talocalcaneal angle (в), intact limb (г)

На аксиальном срезе таранной кости точечная локальная плотность колебалась от 10 до 123 HU, на MPR в сагиттальной плоскости локальная плотность тела таранной кости составляла 276 HU в области головки, а в некоторых точках плотность не превышала 45–67 HU (зоны резорбции). При измерении длины таранной кости на MPR в сагиттальной плоскости она практически не отличалась от таковой на здоровой конечности. Таранно-пяточный угол на оперированной стопе составлял 43 ° (рис. 5).

Измерение плотности таранной кости на MPR во фронтальной плоскости (цветовая карта) показало,

что на срезе, расположенном ближе к задним отделам кости, плотность была выше, и составила 241 HU, с локальным уменьшением ее до 42 HU. При MPR в сагиттальной плоскости средняя плотность тела составляла 235 HU, на гистограмме преобладали участки плотности от 145 до 305 HU (рис. 6).

Через 7 дней после демонтажа аппарата плотность таранной кости в два раза ниже, чем плотность на здоровой конечности ($156,17 \pm 26,90$ и $352,14 \pm 21,30$ HU соответственно). На гистограмме, отражающей плотность таранной кости после сращения, преобладали показатели от 71 до 162 HU, тогда как со здоровой стороны – от 286 до

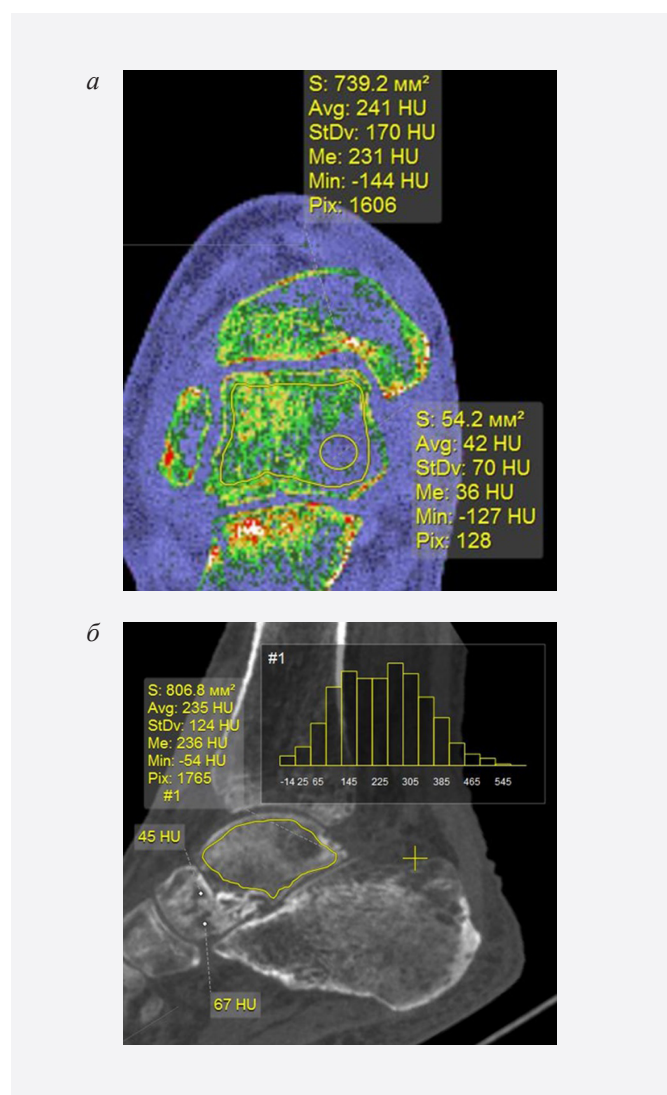


Рисунок 6. МСКТ голеностопного сустава и стопы больного В., 37 лет. Перелом таранной кости. Через 7 дней после демонтажа аппарата. MPR во фронтальной плоскости, цветовая карта (а), измерение плотности таранной кости; MPR в сагиттальной плоскости, плотность тела таранной кости с гистограммой (б)

Figure 6. MSCT scans of the ankle joint and foot (Patient V., 37 years old). Talus fracture. 7 days after the removal of the apparatus. MPR in the coronal plane, color map (a), measurement of the talus density; MPR in the sagittal plane, talar body density and a histogram (b)

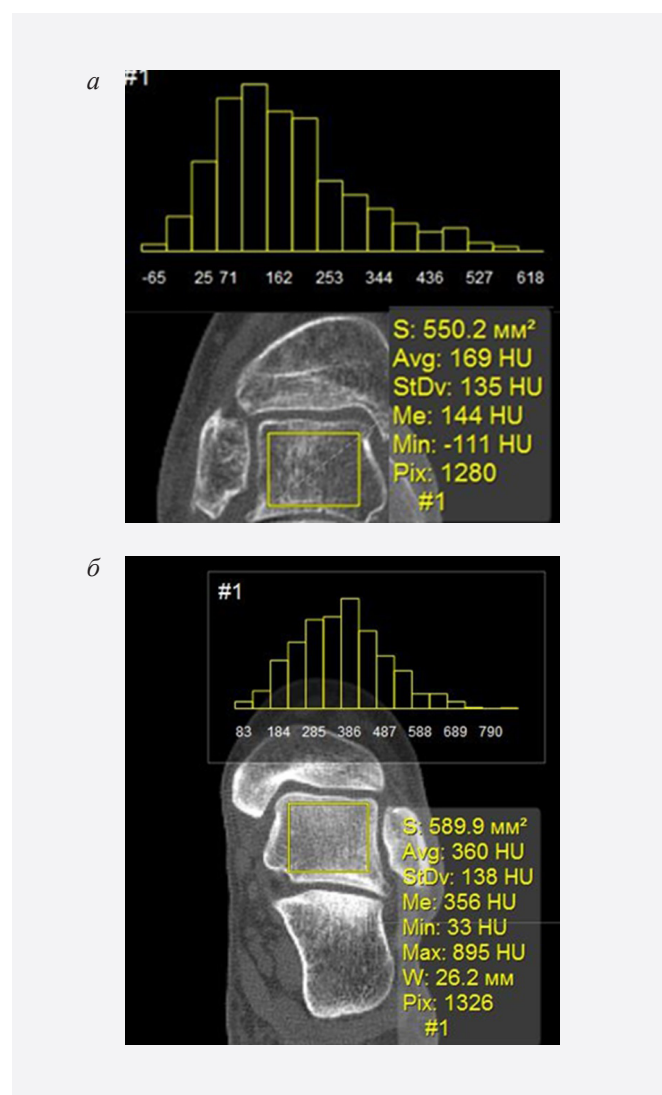


Рисунок 7. МСКТ голеностопного сустава и стопы больного В., 37 лет. Перелом таранной кости. Через 7 дней после демонтажа аппарата. MPR во фронтальной плоскости. Плотность таранной кости: а – на стороне перелома, здоровая конечность (б)

Figure 7. MSCT scans of the ankle joint and foot (Patient V., 37 years old). Talus fracture. 7 days after the removal of the apparatus. MPR in the coronal plane. Talus density: а – on the side of the fracture, intact limb (б)

386 HU. Хорошо видны изменения структуры таранной кости на стороне перелома: увеличение расстояния между группами трабекул, крупноячеистое строение (рис. 7).

При переломе таранной кости в процессе фиксации происходили изменения не только в зоне повреждения, но изменялась структура и плотность пяточной кости. Плотность пяточной кости через 7 дней после окончания фиксации в сравнении со здоровой конечностью почти на $101,14 \pm 17,20$ HU меньше, минимальная плотность меньше на $35,7 \pm 2,5$ HU, а максимальная не превышала $1167,21 \pm 117,8$ HU, тогда как на здоровой конечности максимальная плотность составляла $1587,60 \pm 192,4$ HU. На гистограммах, отражающих плотность пяточной кости поврежденной стопы, преобладали показатели в диапазоне от 69 до 148 HU, тогда как на здоровой конечности – от 169 до 270 HU. В области пяточного бугра на стороне повреждения отмечались зоны резорбции, изменен характер архитектоники.

Нарушение структуры и уменьшение плотности отмечено и для дистального отдела большеберцовой кости. В субхондральной зоне она не превышала на оперированной конечности $251,34 \pm 17,9$ HU, тогда как на здоровой конечности составляла $398,33 \pm 27,80$ HU. На 1,5 см выше субхондральной зоны плотность кости составляла на оперированной конечности $176,21 \pm 34,6$ HU, тогда как на здоровой – $327,45 \pm 46,7$ HU. В дистальном отделе большеберцовой кости на оперированной конечности определялись зоны резорбции. Отмечено снижение локальной плотности в таранной и пяточной костях, что хорошо визуализировалось при исследовании с помощью цветовой карты и VRT.

Больной П., 36 лет, был прооперирован на 2-й день после оскольчатого перелома таранной кости (чрескостный остеосинтез аппаратом Илизарова) (рис. 8).

Через 6 мес. после демонтажа аппарата плотность кости в зоне сращения составляла $517,67 \pm 56$ HU,

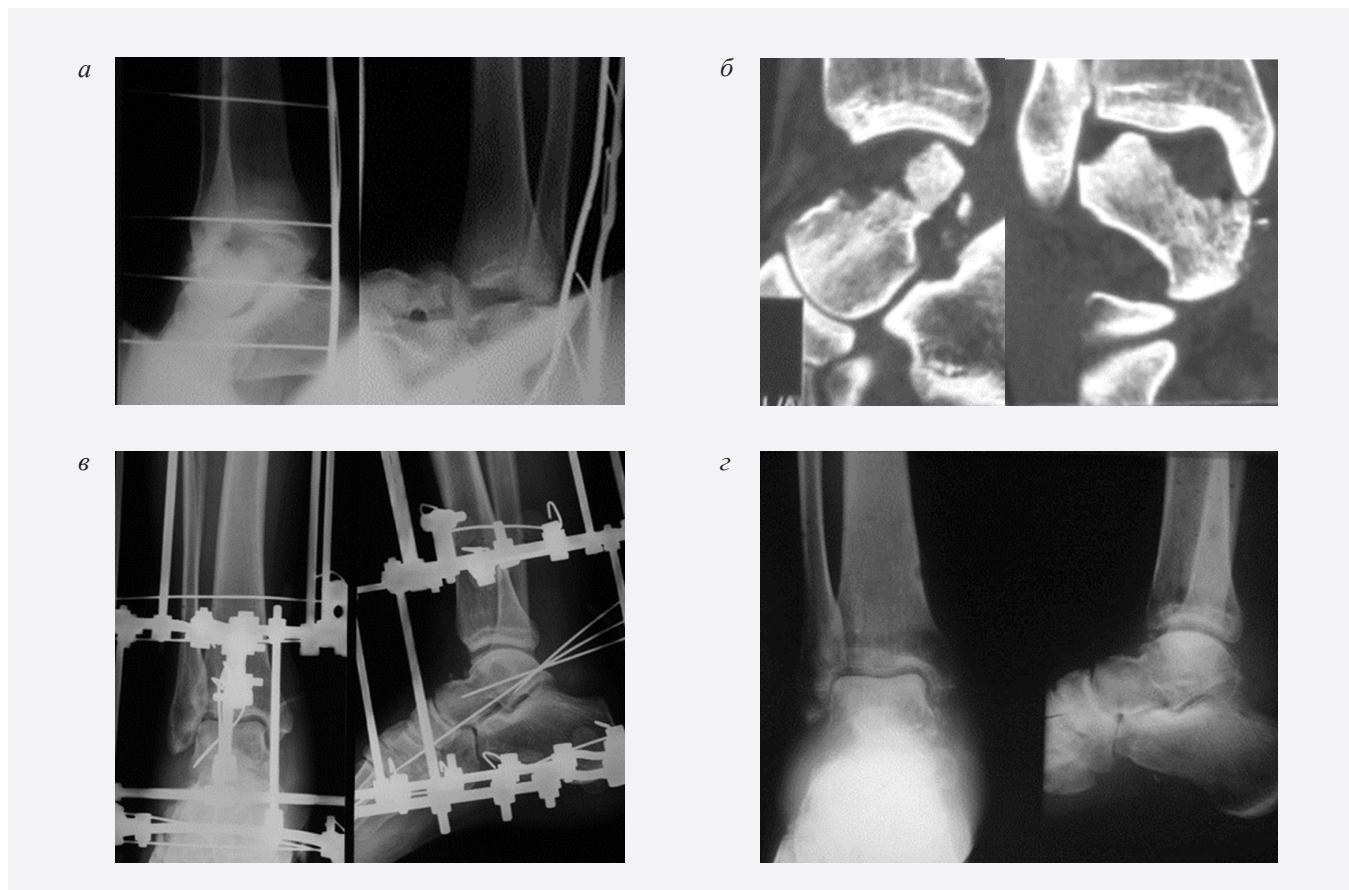


Рисунок 8. Рентгенограммы и МСКТ голеностопного сустава больного П., 36 лет. Оскольчатый перелом тела таранной кости (81–B3 по классификации SFR E. Jermander и соавт. (2022) [3], 81–C2.2 по классификации AO OAT; T. Williams и соавт. (2012) [15]). Рентгенограммы в прямой и боковой проекциях после перелома (а); МРР во фронтальной и сагиттальной плоскостях после перелома (б). Рентгенограммы голеностопного сустава и стопы в прямой и боковой проекциях после операции (в); рентгенограммы голеностопного сустава и стопы в прямой и боковой проекциях после демонтажа аппарата (г)
Figure 8. Radiographs and MSCT scans of the ankle joint (Patient P., 36 years old). Comminuted talar body fracture: 81–B3 according to the classification in the SFR (Jermander et al, 2022) [3]; 81–C2.2 according to the AO/OAT classification (Williams et al, 2012) [15]. Radiographs in the frontal and lateral views after the fracture (a); MPR in the coronal and sagittal planes after the fracture (b). Radiographs of the ankle joint and foot in the frontal and lateral views postsurgery (в); radiographs of the ankle joint and foot in the frontal and lateral views after the removal of the apparatus (г)

что почти на 100 HU больше, чем после демонтажа аппарата (рис. 9).

При изучении данных МСКТ (MPR во фронтальной и сагиттальной плоскостях) определялись правильные взаимоотношения в голеностопном суставе, таранно-пяточный угол соответствовал нормальным показателям. Изучение плотности большеберцовой и таранной кости в субхондральной зоне показало, что она увеличилась для большеберцовой кости до $417,80 \pm 48,64$ HU, для таранной – до $538,16 \pm 27,90$ HU. В области внутренней лодыжки плотность была снижена до $69,27 \pm 8,15$ HU. В области таранной кости также сохранялись участки пониженной плотности. Сохранялись более низкие, чем в норме, показатели плотности пяточной кости. Общая плотность пяточной кости на оперированной конечности увеличилась до $187,45 \pm 28,17$ HU, на гистограмме преобладали показатели плотности в диапазоне от 59 до 227 HU. В таблице 3 представлены данные о плотности таранной и пяточной костей на различных этапах лечения.

Таблица 3

Плотность таранной и пяточной костей через 7 дней и 6 мес. после демонтажа аппарата (M ± σ)

Table 3

Density of the talus and calcaneus at 7 days and 6 months after the removal of the apparatus (M ± σ)

Зона интереса	Период лечения, плотность кости HU	
	7 дней после демонтажа аппарата	6 мес. после демонтажа аппарата
Таранная кость	$156,17 \pm 26,90$	$327,98 \pm 56,21$
Пяточная кость	$141,27 \pm 35,18$	$187,45 \pm 28,17$

Обсуждение

Переломы таранной кости наблюдаются всего в 0,5–1% случаев, но относятся к категории наиболее опасных травм, приводящих к тяжелым последствиям [2–7, 11]. Таранная кость играет важную роль в биомеханике таранно-пяточного, таранно-ладьевидного и голеностопного суставов. Кроме этого, она несет на себе нагрузку всего тела, а кровоснабжение ограничено сосудами, проникающих в кость на ограниченном участке из задней большеберцовой артерии, перонеальной артерии и тыльной артерии стопы, но основное питание получает из артерии тарзального канала и sinus tarsi. Малый диаметр питающих сосудов и отсутствие коллатерального кровообращения являются факторами, повышающими риск развития асептического некроза таранной кости, особенно посттравматического характера [19]. Своевременно выполненная репозиция и фиксация методом чрескостного остеосинтеза аппаратом Илизарова с сохранением нормальных взаимоотношений в голеностопном суставе, особенно в случаях с установленными шарнирами, позволяет достичь сращения перелома таранной кости в различных ее отделах, в том числе и при оскольчатых повреждениях. В процессе фиксации и ближайшее время после демонтажа аппарата в костях стопы с переломом таранной кости отмечалось уменьшение плотности, появление зон резорбции, которые касались и таранной кости. В зоне сращения, к концу периода фиксации, напротив, появлялись участки большей, по сравнению с прилежащими зонами, плотности. Через 6–8 мес. после демонтажа аппарата при адекватной нагрузке повышалась плотность костей до нормальных величин, органотипическая перестройка кости в зоне сращения занимала более длительный промежуток времени, учитывая особенности строения таранной кости и слож-

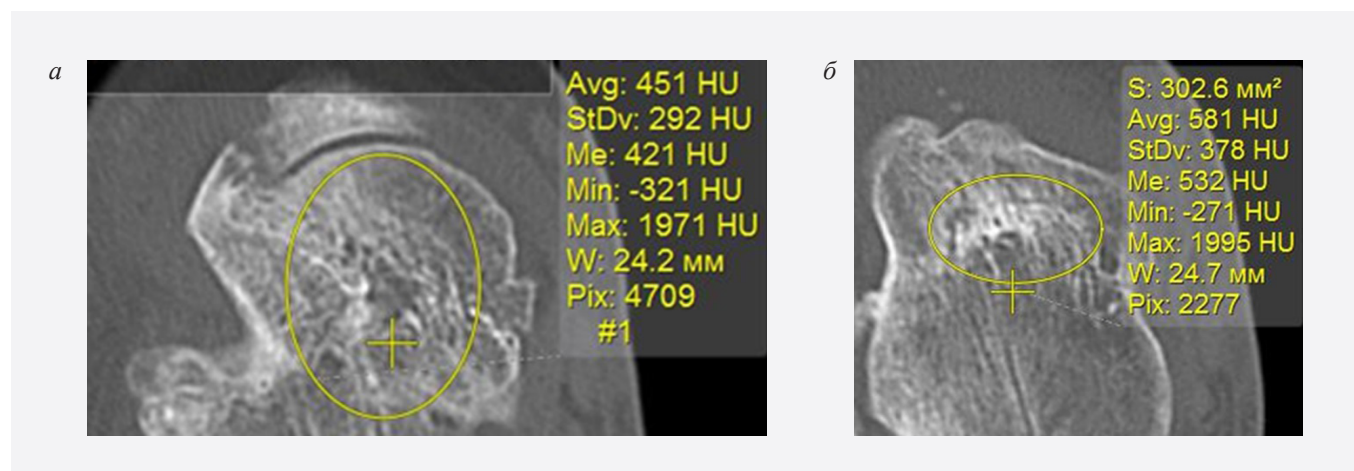


Рисунок 9. МСКТ голеностопного сустава и стопы больного П., 36 лет. Оскольчатый перелом таранной кости. Аксиальные срезы, измерение плотности кости в зоне сращения. После демонтажа аппарата (а) и через 6 мес. после демонтажа аппарата (б)

Figure 9. MSCT scans of the ankle joint and foot (Patient P., 36 years old). Comminuted talus fracture. Axial sections, measurement of the bone density at the union site. After the removal of the apparatus (a) and 6 months after its removal (b)

ную биомеханику стопы [20]. Сложная анатомическая структура таранной кости и трудности, связанные с доступом к ней для хирургических вмешательств, как правило, негативно влияют на прогноз [21, 22]. Любой вывих таранной кости изменяет распределение нагрузки на другие компоненты голеностопного сустава, что может привести к изменению структуры прилежащих суставов, мягких тканей [23, 24]. В.В. Сангезан и соавт. (1992) сообщили, что укорочение медиальной части таранной кости на 2 мм вызывает значительно большую нагрузку на подтаранные суставы, а варусная деформация может приводить к тугоподвижности суставов, подтаранному артрозу [25]. Это еще раз говорит в пользу необходимости применения МСКТ при любых переломах таранной кости, поскольку 3D цифровые модели могут предоставить точные морфометрические данные, чтобы помочь клиницистам обеспечить целостность таранной кости после вывиха и снизить риск ишемического остеонекроза, посттравматического артроза, неправильного сращения и несращения после фиксации перелома [21, 22].

Заключение

Лечение переломов таранной кости методом чрескостного остеосинтеза аппаратом Илизарова позволяет получить хорошие результаты в ближайшем периоде, особенно при использовании шарнирной компоновки, способствующей осуществлению ранних движений в голеностопном суставе и нагрузки на ранних этапах лечения. Для рентгеноморфологической динамики таранной кости при ее переломе характерно постепенное повышение плотности кости в зоне сращения. Локальная плотность таранной кости в зоне перелома постепенно увеличивалась и через 6 мес. составляла более 500 HU. Органотипическая перестройка в зоне сращения к этому времени не заканчивалась, учитывая архитектуру таранной кости и биомеханику стопы. Отмеченное во время фиксации в аппарате уменьшение общей плотности таранной и пяточной костей после демонтажа аппарата Илизарова характеризовалось постепенным ее повышением до нормальных величин.

Литература/References

1. Fournier A, Barba N, Steiger V, et al. Total talar fracture – long-term results of internal fixation of talar fractures. A multicentric study of 114 cases. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2012;98(4 Suppl):S48–S55. PMID: 22621831. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2012.04.012>
2. Buza JA 3rd, Leucht P. Fractures of the talus: current concepts and new developments. *Foot Ankle Surg.* 2018;24(4):282–290. PMID: 29409210. <https://doi.org/10.1016/j.fas.2017.04.008>
3. Jermander E, Sundkvist J, Ekelund J, Möller M, Wolf O, Mukka S. Epidemiology, classification, treatment and mortality of Talus fractures: an observational study of 1794 talus fractures from the Swedish Fracture Register. *Foot Ankle Surg.* 2022;28(8):1444–1451. PMID: 36028442. <https://doi.org/10.1016/j.fas.2022.08.008>
4. Liu X, Zhang H, Liu L, Fang Y, Huang F. Open talus fractures: early infection and its epidemiological characteristics. *J Foot*

Ankle Surg. 2019;58(1):103–108. PMID: 30448380. <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2018.08.020>

5. Sautet P, Roussignol X, Loubignac F, Rochwerger RA, Pidhorz L; la Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFOT). Talar fracture: epidemiology, treatment and results in a multicenter series. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2021;107(6):102835. PMID: 33524630. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2021.102835>

6. Carlock KD, Bunzel EW, Goodnough LH, Githens MF. Posteromedial talar body fracture: case discussion and surgical technique. *J Orthop Trauma.* 2022;36(Suppl 3):S33–S34. PMID: 35838577. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000002398>

7. Githens M, Tangtiphaiboonatana J, Carlock K, Campbell ST. Talus fractures: an update on current concepts in surgical management. *J Am Acad Orthop Surg.* 2022;30(15):e1015–e1024. PMID: 35862213. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-20-01348>

8. DeLong WG Jr, Born CT, Wei SY, Petrik ME, Ponzio R, Schwab CW. Aggressive treatment of 119 open fracture wounds. *J Trauma.* 1999;46(6):1049–1054. PMID: 10372623. <https://doi.org/10.1097/00005373-199906000-00012>

9. Athavale SA, Joshi SD, Joshi SS. Internal architecture of the talus. *Foot Ankle Int.* 2008;29(1):82–86. PMID: 18275743. <https://doi.org/10.3113/FAI.2008.0082>

10. Pal GP, Routal RV. Architecture of the cancellous bone of the human talus. *Anat Rec.* 1998;252(2):185–193. PMID: 9776073. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0185\(199810\)252:2<185::AID-AR4>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0185(199810)252:2<185::AID-AR4>3.0.CO;2-2)

11. Schiff A, Li J, Inoue N, Masuda K, Lidtke R, Muehleman C. Trabecular angle of the human talus is associated with the level of cartilage degeneration. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2007;7(3):224–230. PMID: 17947804.

12. Ebraheim NA, Sabry FF, Nadim Y. Internal architecture of the talus: implication for talar fracture. *Foot Ankle Int.* 1999;20(12):794–796. PMID: 10609708. <https://doi.org/10.1177/107110079902001207>

13. Fan ZR, Ma JX, Zhao XW, et al. Spatial structure of talus trabeculae based on high resolution X-ray and micro-CT. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2021;101(37):2982–2987. (In Chinese). PMID: 34638188. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20210608-01306>

14. Rammelt S, Zwipp H. Talar neck and body fractures. *Injury.* 2009;40(2):120–135. PMID: 18439608. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2008.01.021>

15. Williams T, Barba N, Noailles T, et al. Total talar fracture – inter- and intra-observer reproducibility of two classification systems (Hawkins and AO) for central talar fractures. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2012;98(4 Suppl):S56–S65. PMID: 22613935. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2012.04.011>

16. Hawkins LG. Fractures of the neck of the talus. *J Bone Joint Surg Am.* 1970;52(5):991–1002. PMID: 5479485.

17. Александров С.М., Дьячкова Г.В., Дьячков К.А., Степанов Р.В., Ларионова Т.А. МСКТ – семиотика хронического остеомиелита костей, образующих голеностопный сустав. *Вестник Российского Научного Центра рентгенодиагностики Минздрава России.* 2014;14. http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/diachkova_v14.pdf

- Alexandrov SM, Diachkova GV, Diachkov KA, Stepanov RV, Lariyona TA. Multispiral CT-semiotics of chronic osteomyelitis of the bones forming the ankle joint. *Vestnik Rossiiskogo Nauchnogo Tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii.* 2014;14. (In Russ.). http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/diachkova_v14.pdf

18. Krause M, Rupprecht M, Mumme M, Püschel K, Ameling M, Barvencik F. Bone microarchitecture of the talus changes with aging. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(11):3663–3671. PMID: 23893363. PMID: PMC3792264. <https://doi.org/10.1007/s11999-013-3195-0>

19. Gelberman RH, Mortensen WW. The arterial anatomy of the talus. *Foot Ankle*. 1983;4(2):64–72. PMID: 6642325. <https://doi.org/10.1177/107110078300400204>

20. Дьячкова Г.В., Неретин А.С., Корабельников М.А., Нижечик С.А. Рентгенологические особенности регенерации костной ткани при лечении больных с аномалиями развития стопы. *Гений ортопедии*. 2005;(4):98–101.

Diachkova GV, Neretin AS, Korabelnikov MA, Nizhechick SA. The roentgenologic peculiarities of bone tissue regeneration in treatment of patients with developmental foot anomalies. *Genij Ortopedii*. 2005;(4):98–101. (In Russ.).

21. Sproule JA, Glazebrook MA, Younger AS. Varus hindfoot deformity after talar fracture. *Foot Ankle Clin*. 2012;17(1):117–125. PMID: 22284556. <https://doi.org/10.1016/j.fcl.2011.11.009>

22. Sen RK, Tripathy SK, Manoharan SR, Krishnan V, Tamuk T, Jagadeesh V. Long term surgical treatment outcome of talar body fracture. *Chin J Traumatol*. 2011;14(5):282–287. PMID: 22118482.

23. Ramsey PL, Hamilton W. Changes in tibiotalar area of contact caused by lateral talar shift. *J Bone Joint Surg Am*. 1976;58(3):356–357. PMID: 1262367.

24. Yeganeh A, Alaei A, Boddouhi B, Behkam-Rad A, Shahosseini G. Results of surgically treated talar fractures. *Chin J Traumatol*. 2013;16(6):361–364. PMID: 24295584.

25. Sangeorzan BJ, Wagner UA, Harrington RM, Tencer AF. Contact characteristics of the subtalar joint: the effect of talar neck malalignment. *J Orthop Res*. 1992;10(4):544–551. PMID: 1613628. <https://doi.org/10.1002/jor.1100100409>

Сведения об авторах

Дьячкова Галина Викторовна, д. м. н., профессор, заведующая лабораторией рентгеновских и ультразвуковых методов диагностики, НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова (Курган, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-1973-4680>

Нарицын Виталий Анатольевич, врач – травматолог-ортопед, заведующий ортопедотравматологическим отделением № 3, НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова (Курган, Россия). <https://orcid.org/0009-0009-0949-0011>

Сулягин Илья Вячеславович, врач-ординатор, НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова (Курган, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3998-6781>

Дьячков Константин Александрович, д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории рентгеновских и ультразвуковых методов диагностики, заведующий отделением лучевой диагностики, НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова (Курган, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5105-3378>

Мартель Иван Иванович, д. м. н., врач – травматолог-ортопед, НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова (Курган, Россия). <https://orcid.org/0009-0003-8287-1685>

Сазонова Наталья Александровна, д. м. н., заведующая поликлиникой, НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова (Курган, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0562-1397>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Galina V. Diachkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Diagnostic Radiology and Ultrasound Techniques, National Ilizarov Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics (Kurgan, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1973-4680>

Vitaliy A. Naritsyn, Traumatologist-Orthopedist, Head of the Department of Trauma and Orthopedics No. 3, National Ilizarov Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics (Kurgan, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0009-0949-0011>

Ilya V. Sulyagin, Resident, National Ilizarov Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics (Kurgan, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3998-6781>

Konstantin A. Diachkov, Dr. Sci. (Med.), Principal Researcher, Laboratory of Diagnostic Radiology and Ultrasound Techniques, Head of the Diagnostic Radiology Department, National Ilizarov Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics (Kurgan, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5105-3378>

Ivan I. Martel, Dr. Sci. (Med.), Traumatologist-Orthopedist, National Ilizarov Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics (Kurgan, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0003-8287-1685>

Natalia A. Sazonova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Polyclinic, National Ilizarov Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics (Kurgan, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0562-1397>

Conflict of interest: none declared.



Методы цифровой патологии в анализе эндомиокардиальных биоптатов

©А.А. Славинский*, А.А. Веревкин, Л.М. Чуприненко, В.Л. Друшевская, М.В. Кристесиашвили

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* А.А. Славинский, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. им. М. Седина 4, pathology@ksma.ru

Поступила в редакцию 14 ноября 2022 г. Исправлена 10 марта 2023 г. Принята к печати 20 апреля 2023 г.

Резюме

Введение: При визуальной оценке эндомиокардиальных биоптатов возможны ошибки, связанные с субъективностью метода и невозможностью получения количественной информации о выраженности иммуногистохимических реакций и распространенности патологических изменений в сердечном трансплантате. Для повышения точности и достоверности диагностики отторжения необходима детальная цифровая характеристика биоптата, основанная на компьютерной морфометрии в автоматическом или полуавтоматическом режиме.

Цель исследования: Разработать метод и алгоритмы цифрового компьютерного анализа эндомиокардиальных биоптатов для количественной оценки патоморфологических и иммунофенотипических изменений в миокарде при различных формах и степенях отторжения пересаженного сердца.

Материалы и методы: Исследованы 257 эндомиокардиальных биоптатов, полученных от 56 реципиентов, которым произведена трансплантация сердца в ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» г. Краснодара. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Стрептавидин-биотиновым методом определяли экспрессию иммуногистохимического маркера CD68. С помощью компьютерной морфометрии в цифровых изображениях измеряли площадь патологических изменений и зоны экспрессии.

Результаты: При разработке метода компьютерного анализа биоптатов предложен новый критерий оценки – коэффициент площади окрашивания (КПО) – процентное отношение суммарной площади цветного продукта реакции (окрашивания) в препарате к общей площади среза биоптата. Созданы и апробированы на практике алгоритмы цифрового морфометрического анализа для оценки выраженности иммуногистохимических реакций и выявления относительной площади патологических изменений в биоптате.

Заключение: Новые цифровые критерии диагностики отторжения трансплантированного сердца направлены на повышение точности интерпретации результатов эндомиокардиальной биопсии, но могут использоваться и при анализе других биоптатов.

Ключевые слова: компьютерная морфометрия, отторжение трансплантата, эндомиокардиальная биопсия

Цитировать: Славинский А.А., Веревкин А.А., Чуприненко Л.М., Друшевская В.Л., Кристесиашвили М.В. Методы цифровой патологии в анализе эндомиокардиальных биоптатов. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;(3):31–37. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-31-37>

Digital Pathology for Analyzing Endomyocardial Biopsy Specimens

©Aleksandr A. Slavinskiy*, Aleksandr A. Verevkin, Lyudmila M. Chuprinenko,
Victoria L. Drushevskaya, Marina V. Kristesiashvili

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Aleksandr A. Slavinskiy, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, pathology@ksma.ru

Received: November 14, 2022. Received in revised form: March 10, 2023. Accepted: April 20, 2023.

Abstract

Introduction: Visual assessment of endomyocardial biopsy (EMB) specimens may result in errors due to the human factor and inability to obtain quantitative data on the intensity of immunohistochemical (IHC) reactions and severity of pathological changes in the heart transplant. Detailed digital characterization of EMB specimens based on automated or semi-automated computer-assisted morphometry improves the diagnostic accuracy of EMB.

Objective: To develop a method of and algorithms for digital computer-assisted analysis of EMB specimens to quantify pathomorphological and immunophenotypic changes in the myocardium of patients with various types and grades of heart transplant rejection.

Materials and methods: We studied 257 EMB specimens from 56 heart transplant recipients at Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). Sections were stained with hematoxylin and eosin. We used the streptavidin-biotin method to determine the CD68 expression and computer-assisted morphometry of digital images to measure the area of pathological changes and CD68 expression.



Results: When developing a method for computer-assisted analysis of EMB specimens, we proposed a new evaluation criterion: staining area coefficient (%) that is a ratio of the total stained area to the total section area. We created and field-tested algorithms for digital morphometric analysis to assess the intensity of IHC reactions and to identify the relative area of pathological changes in the EMB specimens.

Conclusions: New digital criteria for diagnosing heart transplant rejections are to improve the accuracy of EMB results interpretation, but can also be used for analyzing other biopsy specimens.

Keywords: computer-assisted morphometry, transplant rejection, endomyocardial biopsy

Cite this article as: Slavinskiy AA, Verevkin AA, Chuprinenko LM, Druzhevskaya VL, Kristesiashvili MV. Digital pathology for analyzing endomyocardial biopsy specimens. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;(3):31–37. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-31-37>

Введение

Световой микроскоп остается главным инструментом исследователя-морфолога и врача-патологоанатома, однако современные медико-биологические задачи выдвигают новые требования к микроскопии. Стремление получить принципиально новые данные об объекте исследования заставляет переходить от визуального наблюдения к измерению характеристик клеток и тканей по их изображению, то есть от обычной микроскопии к морфометрии. Общие принципы количественного анализа структур в патоморфологии разработал Г.Г. Автандилов, предложивший в 1972 г. окулярную измерительную сетку для цито- гисто- и стереометрических исследований [1]. Переход от «полуколичественных» методов морфометрии к количественным стал возможным с появлением современных компьютеров. Одним из первых обосновал их применение в микроскопических исследованиях Г.И. Козинец и соавт. (1990), где предсказал возможность создания на основе многомерного морфометрического анализа математических моделей, которые помогут не только прогнозировать течение болезни, предсказывать успех терапии, но и раскрывать многие фундаментальные аспекты патогенеза заболеваний [2]. Компьютерная морфометрия позволяет получить математические аналоги морфологических признаков, необходимые для дифференциальной диагностики патологических процессов и унифицирования оценки этих процессов разными исследователями [3]. Применение компьютеров позволяет морфологу ввести и сохранить огромное количество информации, объективно в автоматическом или интерактивном режиме ее обработать, получив при этом комплекс количественных характеристик, которые после статистического анализа можно использовать в медицинской практике [4]. Подтверждая справедливость высказывания И.П. Павлова о том, что «наука движется толчками в зависимости от успехов, делаемых методикой», целый ряд патоморфологических работ демонстрирует возможность существенного расширения исследовательских и диагностических возможностей световой микроскопии с применением современных алгоритмов компьютерного анализа клеточного изображения [5–8].

При диагностике отторжения трансплантированного сердца (ОТС) используют критерии, предложенные Международным обществом трансплантации

сердца и легких в 2010 г. [9]. Для оценки формы и степени тяжести отторжения трансплантата применяют иммуногистохимическое (ИГХ) исследование эндомикардиальных биоптатов с фенотипированием основных компонентов клеточного воспалительного инфильтрата (Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, макрофагов), а также депозитов компонента комплемента C4d. Однако при визуальной оценке биоптатов неизбежны ошибки, связанные с субъективностью методики. Кроме того, визуальный метод не позволяет количественно оценить интенсивность ИГХ реакций, состав клеточного инфильтрата в сердечной мышце, степень выраженности патологических процессов при отторжении трансплантата.

Цель исследования

Разработать метод и алгоритмы цифрового компьютерного анализа эндомикардиальных биоптатов для количественной оценки патоморфологических и иммунофенотипических изменений в миокарде при различных формах и степенях отторжения пересаженного сердца.

Материалы и методы

Для разработки и апробирования метода компьютерного анализа использованы 257 эндомикардиальных биоптатов, полученных от 56 реципиентов, которым произведена трансплантация сердца в ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница № 1» (НИИ – ККБ № 1) г. Краснодара. До пересадки сердца у всех пациентов была диагностирована терминальная стадия сердечной недостаточности, обусловленная ишемической болезнью сердца, дилатационной кардиомиопатией и другой кардиальной патологией. Взятие биологического материала от больных для патоморфологического исследования проводили врачи Центра грудной хирургии НИИ – ККБ № 1 в рамках протокола ведения реципиентов после трансплантации сердца в сроки, установленные клиническими рекомендациями.

Полученные фрагменты миокарда фиксировали в 10%-м растворе нейтрального забуференного формалина, проводили в парафин по стандартной методике. Для установления формы и степени отторжения трансплантата срезы толщиной 5 мкм окрашивали

гематоксилином и эозином, определяли ИГХ стрептавидин-биотиновым методом экспрессию в воспалительном инфильтрате миокарда CD3-позитивных Т-лимфоцитов, CD20-позитивных В-лимфоцитов, CD68-позитивных макрофагов.

Для статистического анализа использовали программу MedCalc Statistical Software (Остенде, Бельгия). Проверку характера распределения производили с использованием W-критерия Шапиро-Уилка. В связи с отсутствием в большинстве вариационных рядов нормального распределения результаты цифровой морфометрии описаны с использованием медианы, нижнего и верхнего квартилей в виде Me [Q1; Q3]. Достоверность различий определяли по критерию хи-квадрат Пирсона. При уровне статистической значимости $p < 0,05$ отвергали нулевую гипотезу.

Результаты и обсуждение

Разработка метода цифровой морфометрии

В субстратной гистохимии для количественного определения содержания в тканях выявляемого вещества принято измерять оптическую плотность цветного продукта реакции при наличии стехиометричности, то есть пропорциональности между концентрацией вещества в ткани и количеством красителя. В ИГХ реакциях определение оптической плотности ДАБ-хромогена лишено смысла, поскольку количество этого красителя не имеет линейной зависимости от концентрации определяемых антигенов.

При разработке метода компьютерного анализа биоптатов мы исходили из того, что оптимальным цифровым критерием выраженности ИГХ реакции или патологического процесса может быть суммарная площадь окрашивания в микропрепарате. Однако размер кусочка ткани и, соответственно, площадь среза могут быть различными. Поэтому пригодными для сравнения можно считать результаты измерения не абсолютной, а только относительной площади окрашивания в тканевом срезе. В связи с этим нами предложен коэффициент площади окрашивания (КПО) – процентное отношение суммарной площади цветного продукта реакции (окрашивания) в препарате к общей площади среза.

Компьютерную морфометрию проводили с применением программного продукта ImageJ (Национальные институты здоровья, США) по изображениям микропрепаратов, полученным с увеличением объектива $\times 20$ или $\times 40$.

Определение выраженности ИГХ реакций

Подготовка к измерению включает в себя удаление из изображения окрашенных гематоксилином клеточных ядер. Для этого в цветовом координатном пространстве RGB (красный, зеленый, голубой) выделяли эти 3 канала. Затем подавляли голубой и красный каналы, что позволило сохранить в изображении только

ДАБ-хромоген, то есть цветной продукт ИГХ реакции. Далее выполняли бинаризацию изображения по яркости. Бинарное изображение состоит только из двух цветов: черного и белого. На следующем этапе устанавливали пороговую величину интенсивности черного цвета, при которой содержащая ДАБ-положительные метки область сохраняется, а все остальные части изображения перестают отображаться (рис. 1, 2). После такой подготовки программа определяет суммарную площадь окрашенной области в бинарном изображении.

Алгоритм цифрового морфометрического анализа для оценки выраженности иммуногистохимических реакций

1. Получение цифрового изображения тканевых структур.
2. Определение общей площади среза с помощью инструмента «Ручное выделение».
3. Сегментация цветового координатного пространства RGB в изображении на три канала – красный, зеленый, голубой.
4. Подавление голубого и красного каналов для исключения из анализа ядерных красителей.
5. Бинаризация изображения в зеленом цветовом канале по яркости продукта реакции.
6. Установление порога чувствительности («Thresholding» (порог) в группе инструментов «Adjust» (настройка изображения)).
7. Определение суммарной площади иммунореактивного продукта с помощью инструмента «Particles analyzer» (анализатор частиц).
8. Вычисление коэффициента площади окрашивания (КПО) по формуле: $\text{КПО} = \frac{m}{S} \times 100\%$, где m – суммарная площадь цветного продукта ИГХ реакции (мм^2), S – общая площадь среза (мм^2).

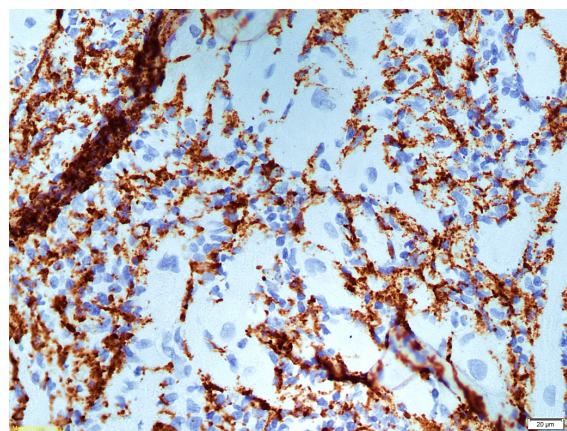


Рисунок 1. CD68+ макрофаги в воспалительном инфильтрате сердечного трансплантата. ИГХ реакция. Увеличение об. $\times 40$

Figure 1. CD68+ macrophages in an inflammatory infiltrate of a heart transplant. ICH reaction. Magnification $\times 40$

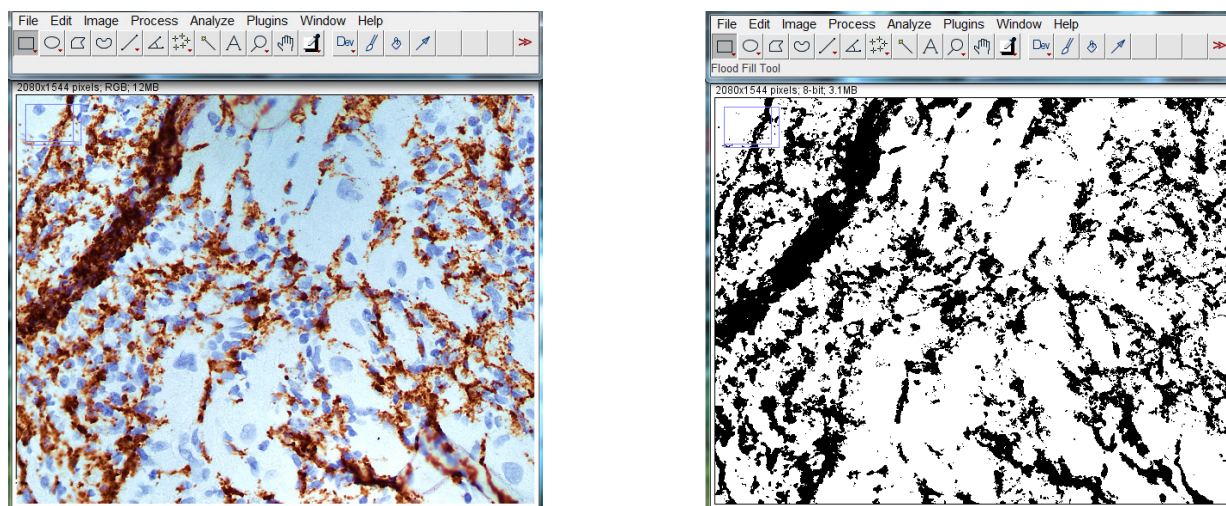


Рисунок 2. Бинаризация изображения. Программа ImageJ. Слева исходное изображение, справа – бинарное
Figure 2. Image binarization. ImageJ software. The original image (left) was converted to a binary one (right)

Определение выраженности патологических изменений в тканях включало в себя измерение в окрашенных гематоксилином и эозином срезах суммарной площади очагов некроза, кровоизлияний, стеатоза кардиомиоцитов, а также фиброза сердечной мышцы после окрашивания по Массону.

Особенность подготовки микропрепаратов к компьютерному измерению обусловлена тем, что выполнить бинаризацию изображения не всегда возможно из-за близости спектральных характеристик различных окрашенных структур (например, очаг некроза и цитоплазма кардиомиоцита). В таких случаях выделение искомым объектов надо производить вручную с использованием инструмента «Ручное выделение», позволяющего с большой точностью обозначить нужные объекты (рис. 3, 4). Затем программа вычисляет суммарную площадь выделенной области.

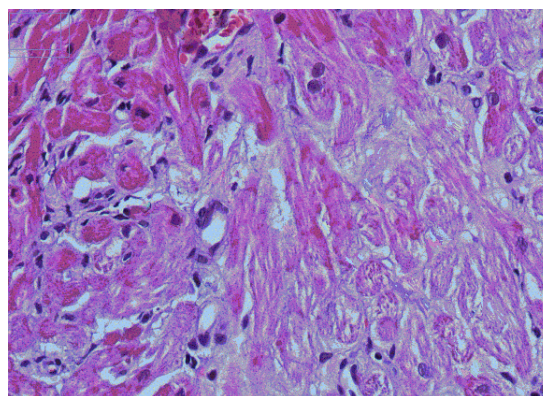


Рисунок 3. Очаг некроза в миокарде трансплантата. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение об. $\times 40$
Figure 3. Site of necrosis in the transplant myocardium. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 40$

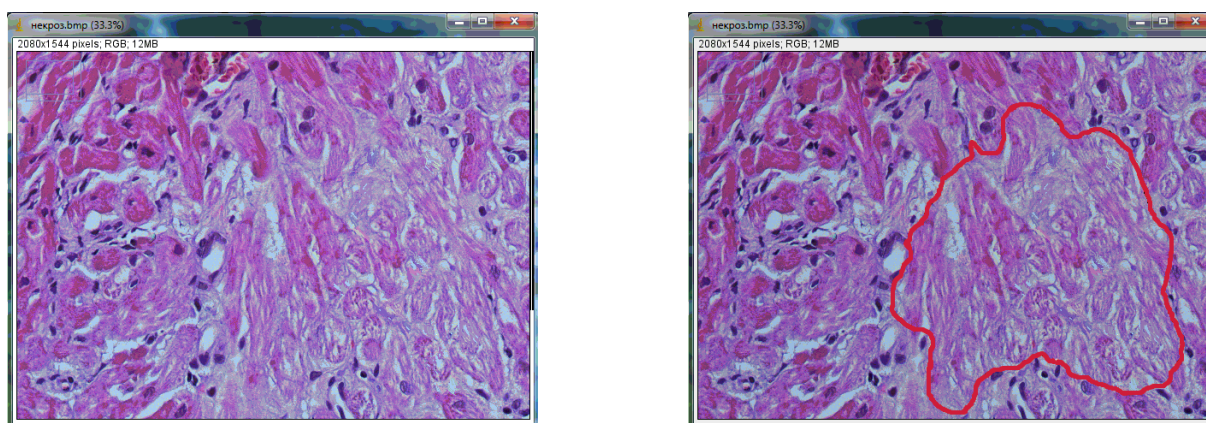


Рисунок 4. Ручное выделение области измерения. Программа ImageJ
Figure 4. Freehand selection of the measurement area. ImageJ software

Алгоритм цифрового морфометрического анализа для выявления относительной площади патологических изменений

1. Получение цифрового изображения тканевых структур.
2. Определение общей площади среза с помощью инструмента «Ручное выделение».
3. Бинаризация изображения или выделение имеющихся в микропрепарате очагов патологических изменений с помощью инструмента «Freehand selection» (ручное выделение).
4. Вычисление КПО по формуле: $\text{КПО} = \frac{m}{S} \times 100\%$, где m – суммарная площадь патологических изменений (мм^2), S – общая площадь среза (мм^2).

Применение метода цифрового анализа биоптатов

1. Оценка выраженности иммуногистохимической реакции на CD68+ макрофаги (рис. 1) в воспалительном инфильтрате сердечного трансплантата при клеточной форме отторжения представлена в таблице 1 и на рисунке 5.

Экспрессия CD68 имеет минимальную выраженность с КПО = 0,34% при отсутствии отторжения (степень 0R), статистически значимо увеличивается в 2,7 раза при легком отторжении (степень 1R), в 4 раза при умеренном отторжении (степень 2R) и в 9,4 раза при тяжелом клеточном отторжении (степень 3R). Таким образом, наибольшее содержание CD68+ макрофагов характеризует тяжелое клеточное отторжение.

2. Определение выраженности некротических изменений (рис. 3) в тканях миокарда пересаженного сердца (табл. 2, рис. 6).

Некротические изменения не выявлены в трансплантатах без отторжения (степень 0R) и характеризовались минимальной выраженностью в биоптатах

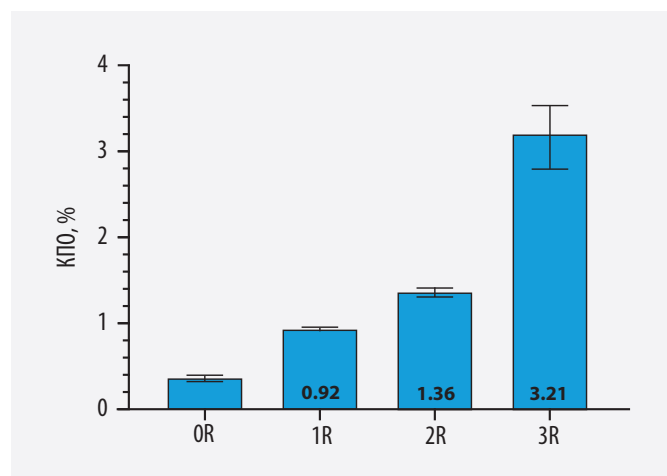


Рисунок 5. Экспрессия макрофагов CD68 при различной тяжести клеточного отторжения трансплантационного сердца

Figure 5. Expression of CD68 macrophages at different grades of cellular rejection

Таблица 1
Компьютерная морфометрия ИГХ реакции в миокарде сердечного трансплантата при клеточном отторжении

Table 1
Computer-assisted morphometry of the IHC reaction in the heart transplant myocardium in case of cellular rejection

Показатель	КПО (Me [Q1; Q3]), %			
	0R (n = 92)	1R (n = 90)	2R (n = 41)	3R (n = 17)
CD68	0,34 [0,31; 0,37]	0,92 * [0,91; 0,95]	1,36* [1,30; 1,41]	3,21* [2,80; 3,55]

Прим.: * – достоверное различие от предшествующей группы, $p < 0,05$.

Note: * – significant difference from the previous group, $P < 0.05$

Таблица 2
Компьютерная морфометрия некротических изменений в миокарде сердечного трансплантата при клеточном отторжении

Table 2
Computer-assisted morphometry of necrotic changes in the heart transplant myocardium in case of cellular rejection

Показатель	КПО (Me [Q1; Q3]), %			
	0R (n = 92)	1R (n = 90)	2R (n = 41)	3R (n = 17)
Некроз	0	0,03 [0,01; 0,06]	4,91* [4,53; 5,35]	17,12* [16,81; 17,19]

Прим.: * – достоверное различие от предшествующей группы, $p < 0,05$

Note: * – significant difference from the previous group, $P < 0.05$

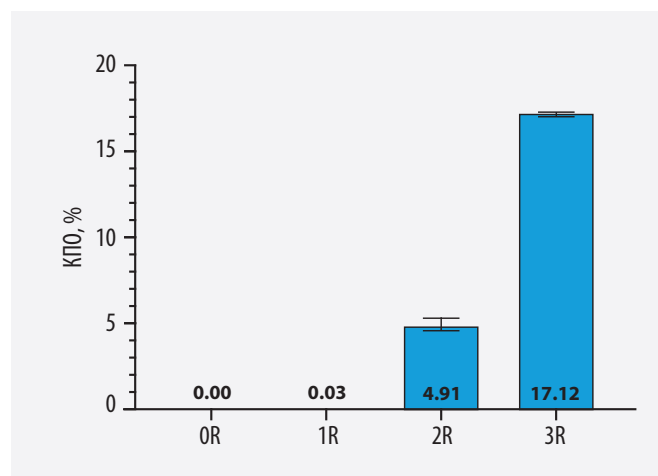


Рисунок 6. Выраженность некроза в миокарде при различной тяжести клеточного отторжения трансплантационного сердца

Figure 6. Severity of myocardial necrosis at different grades of cellular rejection

реципиентов с легкой степенью клеточного отторжения (степень 1R), при этом показатели КПО не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$). По данным компьютерной морфометрии интенсивность некроза в миокарде пересаженного сердца возрастала при степени 2R в 163,7 раза, а при 3R – в 570,7 раза по сравнению с легкой степенью клеточного отторжения ($p < 0,05$).

С отторжением трансплантированного сердца реципиенты встречаются на разных сроках после операции. Для предотвращения иммунного повреждения трансплантата они вынуждены пожизненно получать иммуносупрессивную терапию, которая может сопровождаться рядом побочных эффектов. Это вторичные иммунодефициты с опухолями и оппортунистическими инфекциями, эндокринные нарушения, повреждение печени и почек. Кроме того, применяемые препараты отличает высокая стоимость [10]. Своевременная и как можно более точная диагностика реакции отторжения пересаженного сердца необходима для оптимизации режима иммуносупрессии, что позволит предотвратить не только излишние экономические потери, но и нежелательные побочные эффекты у реципиентов, увеличить качество и продолжительность их жизни [11].

Несмотря на то что значительное количество исследований последних лет направлено на поиск неинвазивных методов диагностики отторжения сердечного трансплантата, «золотым стандартом» по-прежнему остается эндомиокардиальная биопсия [12]. Исходя из этого, перспективным представляется повышение качества именно биопсийной диагностики посредством цифровой трансформации патоморфологических исследований. Низкий процент ошибок в компьютерной морфометрии, простота освоения и широкий спектр решаемых задач позволяют существенно повысить объективность и точность результатов биопсийного исследования.

Заключение

Как известно, по степени использования методов и идей математики часто судят о зрелости той или иной науки, так как математика абстрагирует изучаемые явления и дает язык, пригодный для описания процессов различной природы [13].

Разработанный метод и представленные алгоритмы цифрового компьютерного анализа изображения тканевых структур направлены на получение количественной характеристики выраженности иммуногистохимических реакций и распространенности патологических изменений при эндомиокардиальной биопсийной диагностике. Тем не менее, они могут использоваться и при анализе других биоптатов. Перспективным развитием этого направления представляется применение в патоморфологической диагностике нейросетевого анализа.

Литература/References

1. Автандилов Г.Г. Окулярная измерительная сетка для цитогисто- и стереометрических исследований. *Архив патологии*. 1972;34(6):76–77. PMID: 4558846.
2. Автандилов Г.Г. An ocular measuring grid for cyto-histo- and stereometric studies. *Arkiv Patol*. 1972;34(6):76–77. (In Russ.). PMID: 4558846.
3. Козинец Г.И., Котельников В.М., Погорелов В.М. Применение компьютеров в гематологических цитологических исследованиях. *Лабораторное дело*. 1990;(3):21–25. PMID: 1692900.
4. Kozinets GI, Kotel'nikov VM, Pogorelov VM. The use of computers in hematologic cytologic studies. *Lab Delo*. 1990;(3):21–25. (In Russ.). PMID: 1692900.
5. Автандилов Г.Г. Перспективы развития компьютерной цито-гистопатологии. *Архив патологии*. 1993;55(2):3–5. PMID: 7980059.
6. Автандилов Г.Г. The outlook for the development of computerized cyto-histopathology. *Arkiv Patol*. 1993;55(2):3–5. (In Russ.). PMID: 7980059.
7. Погорелов В.М., Медовый В.С., Балабуткин В.А., Сонашинский Б.З., Пятницкий А.М., Козинец Г.И. Методы компьютерной цитологии в гематологических исследованиях. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1997;(11):40–44. PMID: 9471322.
8. Pogorelov VM, Medovyi VS, Balabutkin VA, Sokolinskiy BZ, Piatnitskiy AM, Kozinets GI. Computer-assisted cytological methods in hematology. *Klin Lab Diagn*. 1997;(11):40–44. (In Russ.). PMID: 9471322.
9. Славинский А.А., Никитина Г.В. Компьютерный анализ изображения нейтрофильных лейкоцитов: миелопероксидаза. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2000;(1):21–24. PMID: 10878896.
10. Slavinsky AA, Nikitina GV. Computed imaging analysis of neutrophils: myeloperoxidase. *Klin Lab Diagn*. 2000;(1):21–24. (In Russ.). PMID: 10878896.
11. Славинский А.А., Веревкин А.А., Сотниченко А.С., Космачева Е.Д., Ставенчук Т.В. Иммуногистохимический профиль мононуклеарного инфильтрата в миокарде пересаженного сердца. Компьютерная морфометрия. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020;27(2):92–101. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-92-101>
12. Slavinsky AA, Verevkin AA, Sotnichenko AS, Kosmacheva ED, Stavenchuk TV. Immunohistochemical profile of mononuclear infiltrate in the myocardium of transplanted heart. Computer morphometry data. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020;27(2):92–101. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-92-101>
13. Гуменюк И.С., Чуприненко Л.М., Сотниченко А.С. и др. Автоматизированный морфометрический анализ как метод определения содержания компонентов внеклеточного матрикса и количественной оценки ядерных антигенов. *Архив патологии*. 2017;79(5):49–56. PMID: 29027530. <https://doi.org/10.17116/patol201779549-56>
14. Gumenyuk IS, Chuprinenko LM, Sotnichenko AS, et al. Automatic morphometric analysis as a method for determining the level of extracellular matrix components and for quantifying nuclear antigens. *Arkiv Patol*. 2017;79(5):49–56. (In Russ.). PMID: 29027530. <https://doi.org/10.17116/patol201779549-56>
15. Koyama H, Kishi K, Mikoshiba S, Fujimori T. An ImageJ-based tool for three-dimensional registration between different types of microscopic images. *Dev Growth Differ*. 2023;65(1):65–74. PMID: 36576380. PMID: PMC10107647. <https://doi.org/10.1111/dgd.12835>
16. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomen-

clature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(12):1229–1242. PMID: 18096473. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2007.10.017>

10. Awad MA, Shah A, Griffith BP. Current status and outcomes in heart transplantation: a narrative review. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(1):11. PMID: 35092203. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2301011>

11. Crespo-Leiro MG, Costanzo MR, Gustafsson F, et al. Heart transplantation: focus on donor recovery strategies, left ventricular assist devices, and novel therapies. *Eur Heart J*. 2022;43(23):2237–2246. PMID: 35441654. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac204>

12. Baran DA. Replacing the endomyocardial biopsy: easier said than done. *Transplantation*. 2023;107(2):307–308. PMID: 35939383. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004274>

13. Автандилов Г.Г. *Введение в количественную патологическую морфологию: монография*. Медицина; 1980.

Avtandilov GG. *Introduction to Quantitative Pathological Morphology: A Monograph*. Meditsina; 1980. (In Russ.).

Сведения об авторах

Славинский Александр Александрович, д. б. н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9824-9186>

Веревкин Александр Александрович, к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4159-2618>

Чуприненко Людмила Михайловна, к. м. н., доцент, доцент кафедры патологической анатомии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2770-3529>

Друшевская Виктория Леонидовна, к. б. н., доцент кафедры патологической анатомии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2845-566X>

Кристесиашвили Марина Витальевна, ассистент кафедры патологической анатомии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3594-0516>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Aleksandr A. Slavinskiy, Dr. Sci. (Bio.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0001-9824-9186>

Aleksandr A. Verevkin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-4159-2618>

Lyudmila M. Chuprinenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-2770-3529>

Victoria L. Drushevskaya, Cand. Sci. (Bio.), Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2845-566X>

Marina V. Kristesiashvili, Assistant Professor at the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3594-0516>

Conflict of interest: none declared.



Оценка прогностических критериев тяжести острого панкреатита при раннем назогастральном и назоюнальном питании

©О.Г. Сивков^{1*}, А.О. Сивков²

¹ Тюменский кардиологический научный центр – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Тюмень, Россия

² АО МСЧ «Нефтяник», Тюмень, Россия

* О.Г. Сивков, Тюменский кардиологический научный центр – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», 625026, Тюмень, ул. Мельникайте, 111, sivkovog@mail.ru

Поступила в редакцию 15 мая 2023 г. Исправлена 9 июня 2023 г. Принята к печати 24 июня 2023 г.

Резюме

Цель: Анализ прогностической ценности предикторов тяжелого течения острого панкреатита при назогастральном и назоюнальном питании.

Материалы и методы: С ноября 2012 г. по октябрь 2018 г. проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование в отделении реанимации и интенсивной терапии АО МСЧ «Нефтяник» г. Тюмени. Включено 64 пациента с предикторами тяжелого течения острого панкреатита (APACHE II > 8, СРБ > 150 мг/л, SOFA > 2), состояние которых позволяло начать раннее назогастральное (НГ) и назоюнальное (НЕ) питание. Оценивали прогностическую ценность шкал APACHE II, SOFA, BISAP, концентрацию мочевины и С-реактивного белка (СРБ) крови в общей группе и при разных методах энтерального питания в первые сутки и спустя 48 ч. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета программ SPSS 26.

Результаты: Для первых суток статистически значимой была только одна модель прогноза, в которую вошла шкала APACHE II (AUC – 0,705; 95% ДИ 0,577–0,834; $p = 0,005$), порог отсечения – 8,5 баллов, чувствительность и специфичность для всех пациентов – 0,394 и 0,935 соответственно. Спустя 48 ч статистически значимыми были модели следующих групп: все пациенты, в которую вошли APACHE II, СРБ, мочевины крови (AUC – 0,904; 95% ДИ 0,826–0,983; $p < 0,001$), порог отсечения – 0,65 балла, чувствительность и специфичность – 0,818 и 0,935 соответственно; с НЕ питанием – СРБ (AUC – 0,775; 95% ДИ 0,611–0,94; $p < 0,001$), порог отсечения – 209,0 мг/л, чувствительность и специфичность – 0,529 и 1,0; с НГ питанием – APACHE-II (AUC – 0,767; 95% ДИ 0,599–0,934; $p < 0,001$, порог отсечения – 9 баллов, чувствительность и специфичность – 0,625 и 0,882 соответственно.

Выводы: Способ энтерального питания не влияет на прогностические критерии тяжести острого панкреатита. 48 ч после поступления – оптимальный период прогноза тяжести. Для этого времени лучшим качеством прогноза обладала модель с независимыми предикторами – шкалой APACHE II, концентрацией в крови СРБ и мочевины. В случае невозможности одновременного использования этих предикторов при НГ питании лучше применять шкалу APACHE II, а при НЕ – показатели концентрации СРБ крови.

Ключевые слова: панкреатит, прогнозирование, питание

Цитировать: Сивков О.Г., Сивков А.О. Оценка прогностических критериев тяжести острого панкреатита при раннем назогастральном и назоюнальном питании. *Инновационная медицина Кубани.* 2023;(3):38–44. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-38-44>

Evaluation of Prognostic Criteria for Severe Acute Pancreatitis in Patients With Early Nasogastric and Nasojejunal Feeding

©Oleg G. Sivkov^{1*}, Alexei O. Sivkov²

¹ Tyumen Cardiology Research Center – Branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russian Federation

² Neftyanik Occupational Health Facility, Tyumen, Russian Federation

* Oleg G. Sivkov, Tyumen Cardiology Research Center – Branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ulitsa Melnikaite 111, Tyumen, 625026, Russian Federation, sivkovog@mail.ru

Received: May 15, 2023. Received in revised form: June 9, 2023. Accepted: June 24, 2023.

Abstract

Objective: To evaluate the prognostic value of predictors of severe acute pancreatitis in patients with nasogastric (NG) and nasojejunal (NJ) feeding.

Materials and methods: Our open-label randomized controlled study was carried out in the intensive care unit of Neftyanik Occupational Health Facility (Tyumen, Russian Federation) between November 2012 and October 2018 and included 64 patients who



had predictors of severe acute pancreatitis (APACHE II score > 8, C-reactive protein [CRP] > 150 mg/L, SOFA score > 2) and could start early NG and NJ feeding. We evaluated the prognostic value of APACHE II, SOFA, BISAP, blood urea, and CRP in the general group and for different enteral feeding methods during the first 24 hours and in 48 hours. Data were statistically processed using the SPSS 26 software.

Results: Only one prognostic model was statistically significant for the first 24 hours and included APACHE II (AUC = 0.705, 95% CI 0.577-0.834, $P = .005$, cutoff threshold of 8.5, sensitivity of 0.394, and specificity of 0.935 for all patients). In 48 hours models of the following groups were statistically significant: that of all patients, which included APACHE II, CRP, and blood urea (AUC = 0.904, 95% CI 0.826-0.983, $P < .001$, cutoff threshold of 0.65, sensitivity of 0.818, and specificity of 0.935), NJ feeding group with CRP (AUC = 0.775, 95% CI 0.611-0.94, $P < .001$, cutoff threshold of 209.0 mg/L, sensitivity of 0.529, and specificity of 1.0), and NG feeding group with APACHE II (AUC = 0.767, 95% CI 0.599-0.934, $P < .001$, cutoff threshold of 9, sensitivity of 0.625, and specificity of 0.882).

Conclusions: Enteral feeding method does not affect the prognostic criteria for severe acute pancreatitis. 48 hours after admission is the best period for severity prognosis, and the model with such independent predictors as APACHE II, blood CRP, and urea showed the best quality prognosis. If these predictors could not be used at once, we recommend APACHE II for NG feeding and blood CRP for NJ feeding.

Keywords: pancreatitis, prognosis, feeding

Cite this article as: Sivkov OG, Sivkov AO. Evaluation of prognostic criteria for severe acute pancreatitis in patients with early nasogastric and nasojejunal feeding. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;(3):38–44. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-38-44>

Введение

Острый панкреатит (ОП) – это заболевание с пролонгированным непредсказуемым течением, отсутствием какой-либо упреждающей и специфической терапии, способной радикально прервать прогрессирование болезни, вызванное рядом различных этиологических факторов, наиболее распространенными из которых являются чрезмерное употребление алкоголя и камни в желчном пузыре [1, 2]. Стратификация риска развития тяжелых форм ОП важна, так как легкая, как правило, не приводит к летальному исходу и не требует больших материальных затрат на лечение в отличие от тяжелой, которая развивается у 12–20% больных с высокой (от 15 до 30%) летальностью и существенными материальными расходами [3]. Многие исследования показали, что для точного прогноза формы ОП необходим 48-часовой интервал, что было подтверждено на симпозиуме в Атланте, где подчеркивалась важность безошибочного, а не преждевременного прогнозирования ОП [4]. В настоящее время нет эталонного предиктора, способного в первые 48 ч однозначно спрогнозировать, в какой форме будет протекать ОП [5]. Высокая катаболическая активность при тяжелом ОП, связанная с местным и системным воспалением, приводит к отрицательному балансу азота [6, 7], в связи с чем важно обеспечить своевременную и адекватную нутритивную поддержку этой группе пациентов. С течением времени парадигма питания пациентов с ОП претерпела значительные изменения. Существующие прогностические критерии течения ОП были получены у пациентов, которым проводилось парентеральное или назоюнальное (НЕ) питание, но в настоящее время допускается и назогастральное (НГ) питание, причем нет доказательств, позволяющих определить превосходство одного из способов энтерального питания [8]. С учетом этого важно определить, влияет ли разный путь энтерального питания на прогностическую ценность предикторов тяжелого течения ОП.

Цель исследования

Оценить прогностическую ценность предикторов тяжелого течения острого панкреатита при назогастральном и назоюнальном питании.

Материалы и методы

Проведено открытое рандомизированное контролируемое одноцентровое исследование в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) АО МСЧ «Нефтяник» г. Тюмени в период с 2012 по 2018 г. Критерии включения в исследование: диагноз ОП, начальная фаза заболевания [4] и наличие хотя бы одного предиктора тяжелого течения: С-реактивный белок (СРБ) > 150 мг/л, тяжесть по шкале оценки острых физиологических и хронических изменений (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, APACHE II) > 8 баллов, тяжесть по шкале оценки органной недостаточности (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA) > 2 баллов [9]. Критерии не включения: возраст более 80 лет, хронические заболевания в терминальной стадии, панкреатогенный шок, лактат > 4 ммоль/л, острая почечная недостаточность. Критерии исключения на момент исследования: изменение диагноза, развитие панкреатогенного шока, лактат > 4 ммоль/л, олигоанурия. Диагноз ОП устанавливали по характерной клинической картине, подтвержденной лабораторными и инструментальными методами исследования [4]. Принадлежность к группе НГ и НЕ питания определялась рандомизацией методом «конвертов» (35/35). В процессе исследования исключены 6 пациентов. Питание начинали в первые 12–24 ч с момента поступления в ОРИТ стандартной изокалорической смесью, обогащенной пищевыми волокнами (B. Braun Nutricomp Standard Fiber, Германия). Продолжительность исследования – 5 сут. Минимальный размер выборки рассчитан по формуле: $n = \frac{Z^2(pq)}{e}$ [10]. Статистическая обработка материала выполнена с использованием пакета программ SPSS 26. После проверки на нормальность

распределения с применением критерия Шапиро-Уилка результат представлен в виде среднего значения со средне квадратичным отклонением $M \pm \sigma$ или медианы с квантилями Me , (Q_{25} ; Q_{75}). Для сравнения групп использованы параметрические и непараметрические критерии. Для определения отношения шансов использовалась логистическая регрессия. Оценка полученных моделей проведена с помощью ROC-анализа. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 1 приведена характеристика пациентов, вошедших в исследование.

В таблице 2 после изучения концентрации мочевины и СРБ крови представлены результаты сравнения групп с тяжелым и умеренно тяжелым течением, которые показали статистически значимые различия в первые 24 ч только по шкале APACHE II и в течение 48 ч – по шкале APACHE II, SOFA.

Таблица 1

Характеристика больных в ранний период острого панкреатита с предикторами тяжелого течения

Table 1

Characteristics of patients with the early stage of acute pancreatitis and severity predictors

Показатель	НГ (n = 33)	НЕ (n = 31)	<i>p</i>	Умеренно тяжелое (n = 31)	Тяжелое течение (n = 33)	<i>p</i>
Пол, м/ж	20/13	19/12	1,0 ^b	16/15	23/10	0,138 ^b
ИМТ, кг/м ²	27,8 (23,8; 34,3)	29,0 ± 6,4	0,941 ^a	26 (23,1; 31,1)	30,2 ± 6,0	0,031 ^a
Возраст, лет	43 ± 11	46 (34; 58)	0,323 ^a	42 ± 13	41(32; 50)	0,246 ^a
ИБС, %	5 (15,2)	7 (22,6)	0,531 ^c	3(9,7)	9 (27,3)	0,109 ^c
ГБ, %	11 (33,3)	14 (45,2)	0,939 ^b	10 (32,3) ^b	15 (45,5)	0,315
СД, %	2 (6,1)	1 (3,2)	0,667 ^c	1 (3,2)	4 (12,1)	0,356 ^c
БА/ХОБЛ, %	1 (3,0)	1 (3,2)	1,0 ^c	1 (3,2)	1 (3,0)	1,0 ^c
ХСН, %	1 (3,0)	2 (6,5)	0,607 ^c	2 (6,5)	1 (3,0)	0,607 ^c

Прим.: ШУ – критерий Шапиро-Уилка, НГ – питание в назогастральный зонд, НЕ – питание в назоjejunalный зонд, а – U Манна-Уитни, b – χ^2 Пирсона, c – критерий Фишера, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГБ – гипертоническая болезнь, СД – сахарный диабет 2 типа, БА/ХОБЛ – бронхиальная астма и/или хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Note: ШУ – Shapiro-Wilk test, НГ – nasogastric feeding, НЕ – nasojejunal feeding, a – Mann-Whitney U test, b – χ^2 test, c – F-test, ИБС – coronary heart disease, ГБ – hypertension, СД – type 2 diabetes mellitus, БА/ХОБЛ – asthma and/or chronic obstructive pulmonary disease, ХСН – chronic heart failure

Таблица 2

Тяжесть состояния и предикторы тяжелого течения в день поступления и спустя 48 ч

Table 2

Severity and severity predictors at the time of admission and 48 hours after admission

Показатель	Все	Умеренно тяжелое течение (n = 31)	Тяжелое течение (n = 33)	<i>p</i> (для умеренно тяжелого и тяжелого)
APACHEII ₂₄ , балл	5,0 (3,0; 8,0)	4 (3; 6)	7,3 ± 4,0	0,005 ^a
APACHEII ₄₈ , балл	6,0 (4,0; 11,5)	5,1 ± 3,0	9,7 ± 5,4	< 0,001 ^b
SOFA ₂₄ , балл	1,5 (1,0; 2,0)	2 (1; 2)	1 (1; 3)	0,198 ^a
SOFA ₄₈ , балл	2,0 (0; 4,0)	1 (0; 2,0)	3 (1; 5)	0,001 ^a
Мочевина ₂₄ , ммоль/л	4,7 (3,0; 5,9)	3,8 (2,9; 5,1)	5,3 ± 2,5	0,061 ^a
Мочевина ₄₈ , ммоль/л	6,3 (3,4; 8,4)	3,9 (2,8; 6,3)	8,2 (6,1; 9,4)	0,001 ^a
BISAP ₂₄ , балл	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 2,0)	0,750 ^a
BISAP ₄₈ , балл	1,0 (0; 2,0)	1,0 (0; 1,0)	1,0 (0; 3,0)	0,029 ^a
SIRS ₂₄ , балл	2,0 (2,0; 2,0)	2,0 (2,0; 2,0)	2,0 (2,0; 2,0)	0,595 ^a
SIRS ₄₈ , балл	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 3,0)	0,026 ^a
СРБ ₂₄ , мг/л	76,8 (32,9; 127)	83,4 (23,4; 134)	86,5 ± 50,7	0,819 ^a
СРБ ₄₈ , мг/л	179,5 (150,0; 204,0)	167 (139; 186)	201,7 ± 56,9	0,003 ^a

Прим.: ₂₄ – анализ выполнен в первые 24 ч, ₄₈ – анализ выполнен спустя 48 ч, APACHE – шкала оценки острых физиологических и хронических изменений, SOFA – шкала оценки органной недостаточности, BISAP – шкала оценки тяжести острого панкреатита, SIRS – шкала синдрома системной воспалительной реакции, СРБ – С-реактивный белок, а – U Манна-Уитни, b – Т-критерий

Note: ₂₄ – tests during the first 24 hours, ₄₈ – tests 48 hours after admission, APACHE – Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, SOFA – Sequential Organ Failure Assessment, BISAP – Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis, SIRS – systemic inflammatory response syndrome, СРБ – C-reactive protein, a – Mann-Whitney U test, b – T-test

Выполнен расчет отношения шансов с помощью однофакторной логистической регрессии (табл. 3).

Проведен многофакторный анализ прогноза тяжести ОП с включением всех изучаемых параметров методом пошагового анализа с обратным включением (Вальда) для всех пациентов и групп с НГ и НЕ питанием в отдельности. Для первых суток статистически значимой была только одна модель для группы со всеми пациентами, в которой была использована шкала АРАСНЕ II (табл. 3). Для 48 ч статистически

значимыми были модели для всех групп. В группе со всеми пациентами в модель вошли показатели АРАСНЕ II, СРБ и мочевины крови, в группу с НЕ питанием – СРБ, в группу с НГ питанием – АРАСНЕ II.

Для оценки качества полученных моделей прогноза тяжелого течения ОП выполнен ROC-анализ (табл. 4).

Добавление в каждую из сформированных однофакторных и многофакторных моделей дополнительного показателя – способа доставки энтерального питания – НГ или НЕ не привело к изменению результатов.

Таблица 3

Расчет отношения шансов развития тяжелой формы острого панкреатита

Table 3

Calculation of the odds ratio for severe acute pancreatitis development

Независимые переменные (n = 64)	p	ОШ	95%-й доверительный интервал для ОШ	
			нижняя граница	верхняя граница
АРАСНЕ-II ₂₄ , балл	0,008	1,269	1,065	1,51
АРАСНЕ-II ₄₈ , балл	< 0,001	1,299	1,121	1,505
SOFA ₂₄ , балл	0,065	1,513	0,975	2,348
SOFA ₄₈ , балл	0,001	1,732	1,254	2,39
SIRS ₂₄ , балл	0,467	1,41	0,558	3,566
SIRS ₄₈ , балл	0,022	1,881	1,097	3,226
BISAP ₂₄ , балл	0,959	0,983	0,513	1,882
BISAP ₄₈ , балл	0,013	1,841	1,135	2,985
СРБ ₂₄ , мг/л	0,962	1,0	0,992	1,009
СРБ ₄₈ , мг/л	0,014	1,015	1,003	1,027
Мочевина ₂₄ , ммоль/л	0,13	1,184	0,951	1,473
Мочевина ₄₈ , ммоль/л	< 0,001	1,662	1,286	2,149

Обсуждение

Стратификация тяжести ОП важна по причине того, что основные материальные затраты и летальность связаны только с тяжелой формой острого панкреатита. Наличие множества систем само по себе является свидетельством того, что ни одна из них не является эталонной [11, 12]. Шкала АРАСНЕ II используется в качестве основного стандарта для определения индивидуальных факторов риска тяжелых исходов [13]. Несколько исследований показали корреляцию между баллом по шкале АРАСНЕ II при поступлении и в первые 72 ч с уровнем летальности при ОП [14, 15]. В нашем исследовании только балл АРАСНЕ II обладал способностью прогнозировать тяжесть ОП как в день поступления, так и спустя 48 ч. Полученные результаты не противоречат существующим исследованиям, в которых сравниваются различные шкалы оценки прогноза тяжести ОП. Согласно результатам этих работ, именно шкала АРАСНЕ II показала наибольшую способность прогнозировать тяжелый ОП с AUC 0,75–0,89 [16, 17]. Недостатком шкалы АРАСНЕ II является то, что необходимы сутки наблюдения для получения результатов, а также большое количество регистрируемых параметров. Добавление индекса массы тела к шкале в нашем исследовании не приводило

Таблица 4

Оценка моделей прогноза тяжелого течения острого панкреатита с помощью ROC-анализа

Table 4

Evaluation of prognostic models for severe acute pancreatitis using ROC analysis

Время	Группа (показатели)	AUC	p	95%-й доверительный интервал		Порог отсечения	Чувствительность	Специфичность
				Нижняя граница	Верхняя граница			
24 ч	Все пациенты (n = 64) (АРАСНЕ II)	0,705	0,005	0,577	0,834	8,5	0,394	0,935
48 ч	Все пациенты (n = 64) (АРАСНЕ II, СРБ, мочевины)	0,904	< 0,001	0,826	0,983	0,65	0,818	0,935
	Назогастральное питание (n = 33) (АРАСНЕ II)	0,767	0,009	0,599	0,934	9,0	0,625	0,882
	Нозоюнальное питание (n = 31) (СРБ)	0,775	0,009	0,611	0,94	209	0,529	1,0

к повышению точности в отношении прогноза тяжести ОП как для первых суток (порог отсечения – 0,47, AUC – 0,727 (95% ДИ 0,602–0,851; $p = 0,002$), с чувствительностью 0,667 и специфичностью 0,742, так и спустя 48 ч (порог отсечения – 0,56, AUC – 0,775 (95% ДИ 0,657–0,893; $p < 0,001$), с чувствительностью 0,667 и специфичностью 0,871, что согласуется с существующим исследованием [18].

SOFA, в отличие от APACHE II, представляет собой более простую систему для оценки дисфункции органов с использованием 6 переменных во время пребывания в отделении интенсивной терапии [19]. Данная балльная шкала предложена для регистрации органной недостаточности при ОП с пороговым значением ≥ 2 баллов [4]. В существующих исследованиях доказана эффективность шкалы SOFA для прогнозирования смерти при остром панкреатите [20]. Серийные оценки по шкале SOFA оказались надежными маркерами прогноза летального исхода [21]. В нашем исследовании однофакторная модель прогноза тяжести ОП по шкале SOFA через 48 ч в общей группе обладала хорошей прогностической значимостью (AUC – 0,761; 95% ДИ 0,645–0,878; $p < 0,001$), с порогом отсечения – 2,5 балла, чувствительностью и специфичностью – 0,576 и 0,806 соответственно.

Шкала синдрома системной воспалительной реакции (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) проста и широко используется в клинических условиях. Согласно Р.А. Banks и соавт. (2013), в ранней фазе ОП локальное повреждение поджелудочной железы активирует цитокиновый каскад, который клинически проявляется в виде SIRS [4]. Несколько исследований показали, что SIRS может предсказывать тяжесть ОП [22, 23]. В нашей работе прогностическая значимость SIRS была самой низкой в сравнении с другими показателями. Модель, построенная на результатах, полученных через 48 ч, была среднего качества для общей группы (AUC – 0,653; 95% ДИ 0,518–0,787; $p < 0,036$), с порогом отсечения – 1,5 балла, чувствительностью и специфичностью – 0,545 и 0,613 соответственно; и хорошего качества для пациентов с НЕ питанием (AUC – 0,742; 95% ДИ 0,568–0,915; $p < 0,022$, с порогом отсечения – 2,5 балла, чувствительностью и специфичностью – 0,471 и 1,0 соответственно. Полученные результаты согласуются с выводами М. Li и соавт. (2020), в которых SIRS имеет среднюю эффективность с самой низкой AUC по сравнению со шкалами APACHE-II, Ranson's, BISAP, SOFA при прогнозировании тяжелого ОП и инфицированного панкреонекроза [17]. Авторы пришли к выводу, что оценка SIRS не является приоритетной в прогнозировании тяжелого ОП.

Шкала оценки тяжести острого панкреатита (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis, BISAP) была разработана В.У. Wu и соавт. (2008), которая

рассчитывается на основе данных, доступных в первые 24 ч после госпитализации и включает 5 параметров [24]. Эта шкала была получена при изучении 17992 пациентов, с тестированием на 18256 пациентах в США и может предсказывать внутрибольничную смертность при ОП с AUC – 0,83 (95% ДИ 0,8–0,85) [25]. В нашем исследовании модель прогноза тяжести ОП, построенная на результатах BISAP, полученных через 48 ч, была средней для общей группы (AUC – 0,651; 95% ДИ 0,515–0,787; $p < 0,038$), с порогом отсечения – 1,5 балла, чувствительностью и специфичностью – 0,485 и 0,839 соответственно, и хорошего качества для пациентов с НЕ питанием (AUC – 0,794; 95% ДИ 0,632–0,956; $p < 0,005$), с порогом отсечения – 1,5 балла, чувствительностью и специфичностью – 0,647 и 0,929 соответственно. Не очень высокое качество модели связано с дизайном, согласно критериям не включения и исключения; в наше исследование не вошли пациенты с наиболее тяжелой формой ОП в начальной стадии заболевания.

СРБ является положительным острофазовым белком, синтезируемым печенью. Повышение его уровня в крови происходит в течение нескольких часов в ответ на воспаление и инфекцию [26]. Уровень СРБ достигает пика примерно через 72 ч после появления симптомов ОП [27]. А.Д. Mayer и соавт. (1984) провели первое исследование роли СРБ в прогнозировании исхода ОП [28]. Ученые пришли к выводу, что повышенный уровень СРБ может предсказывать тяжесть ОП. В настоящее время считается, что концентрация СРБ выше 150 мг/л спустя 48 ч после госпитализации помогает отличить тяжелое форму ОП от легкой [29]. А. Mikó и соавт. (2019) с целью прогноза тяжести и летальности при ОП оценили и сравнили эффективность концентрации СРБ в крови с другими системами оценки и биохимическими маркерами. Они подтвердили, что СРБ способен прогнозировать тяжесть ОП с AUC – 0,73, чувствительностью и специфичностью – 71 и 87% соответственно [29]. В нашем исследовании модель прогноза тяжести ОП, построенная на результатах СРБ, полученных через 48 ч, была хорошего качества для общей группы (AUC – 0,718; 95% ДИ 0,593–0,844; $p < 0,003$), с порогом отсечения – 154 мг/л, чувствительностью и специфичностью – 0,879 и 0,484 соответственно; и для пациентов с НЕ питанием (AUC – 0,718; 95% ДИ 0,611–0,940; $p < 0,009$), с порогом отсечения – 209 мг/л, чувствительностью и специфичностью – 0,529 и 1,0 соответственно. В многофакторном анализе концентрация СРБ через 48 ч была выделена в качестве независимого предиктора в общей группе и при НЕ питании. Несмотря на широкую применимость в клинической практике, СРБ имеет недостатки – поздний пик (от 48 до 72 ч) и не специфичность в отношении воспаления поджелудочной железы, т. к. другие состояния,

сопровожающиеся воспалением, могут влиять на его уровень в крови [30].

Концентрация мочевины крови, измеренная в течение первых 24 ч, является важным прогностическим маркером прогноза тяжести и летальности при ОП [25, 31]. В нашем исследовании модель, построенная на анализе концентрации мочевины крови, измеренной через 48 ч в общей группе, обладала отличным качеством (AUC – 0,828; 95% ДИ 0,73–0,926; $p < 0,001$), с порогом отсечения – 7,3 ммоль/л, чувствительностью и специфичностью – 0,667 и 0,839 соответственно, что не сильно отличалось от существующих исследований, в которых наилучший результат был получен при измерении мочевины крови не в первые сутки, а спустя 24 ч от момента поступления [32].

Ведется постоянный поиск новых маркеров и шкал прогноза ОП [33, 34]. Следует с осторожностью относиться к полученным результатам в связи с малой выборкой и исключением пациентов с особо тяжелыми формами; согласно требованиям дизайна исследования – пациенты с предикторами тяжелого течения ОП могли получать энтеральное питание. К преимуществам нашей работы следует отнести то, что мы первыми оценили некоторые прогностические маркеры тяжести ОП с учетом способа энтерального питания.

Выводы

Способ энтерального питания не влияет на прогностические критерии тяжести ОП. Оптимальным для прогнозирования тяжелой формы ОП является период спустя 48 ч с момента поступления в стационар. Для этого времени лучшим качеством прогноза обладает модель с такими независимыми предикторами, как шкала АРАСНЕ II, показатель концентрации в крови СРБ и мочевины. В случае невозможности одновременного использования этих предикторов при НГ питании лучше использовать шкалу АРАСНЕ II, а при НЕ – оценку уровня концентрации СРБ крови.

Литература/References

1. Сивков О.Г., Пономарёва М.А., Попов И.Б. Эпидемиология и качественные показатели лечения больных с предикторами тяжелого течения острого некротизирующего панкреатита в ОАО МСЧ «Нефтяник» за 2008-2012 гг. *Медицинская наука и образование Урала*. 2014;15(2):133–135.
2. Сивков О.Г., Попов И.Б., Пономарева М.А. Эпидемиология острого панкреатита в ОАО МСЧ «Нефтяник» за 2007-2010 гг. *Медицинская наука и образование Урала*. 2013;14(3):92–94.
3. Sivkov OG, Popov IB, Ponomareva MA. Epidemiology and medical quality indicators of acute necrotizing pancreatitis in emergencies “Neftyanic” for years 2008-2012. *Medical Science and Education of Ural*. 2014;15(2):133–135. (In Russ.).
4. Sivkov OG, Popov IB, Ponomareva MA. Epidemiology of acute pancreatitis in medical-care unit “Neftyanic” for the 2007-2010. *Medical Science and Education of Ural*. 2013;14(3):92–94. (In Russ.).
5. van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, et al; Dutch Pancreatitis Study Group. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1254–1263. PMID: 21741922. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.073>
6. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102–111. PMID: 23100216. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>
7. Yang CJ, Chen J, Phillips AR, Windsor JA, Petrov MS. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: a systematic review. *Dig Liver Dis*. 2014;46(5):446–451. PMID: 24646880. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.01.158>
8. Ioannidis O, Lavrentieva A, Botsios D. Nutrition support in acute pancreatitis. *JOP*. 2008;9(4):375–390. PMID: 18648127.
9. Сивков О.Г., Сивков А.О. Экскреция азота с мочой в раннюю фазу острого тяжелого панкреатита. *Медицинская наука и образование Урала*. 2020;21(4):131–134. <https://doi.org/10.36361/1814-8999-2020-21-4-131-134>
10. Sivkov OG, Sivkov AO. Urinary nitrogen excretion at the early stage of severe acute pancreatitis. *Medical Science and Education of Ural*. 2020;21(4):131–134. (In Russ.). <https://doi.org/10.36361/1814-8999-2020-21-4-131-134>
11. Dutta AK, Goel A, Kirubakaran R, Chacko A, Tharyan P. Nasogastric versus nasojejunal tube feeding for severe acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3(3):CD010582. PMID: 32216139. PMCID: PMC7098540. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010582.pub2>
12. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(9):1400–1416. PMID: 23896955. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.218> Published correction appears in *Am J Gastroenterol*. 2014;109(2):302.
13. Койчубеков Б.К., Сорокина М.А., Мхитарян К.Э. Определение размера выборки при планировании научного исследования. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014;(4):71–74.
14. Koichubekov BK, Sorokina MA, Mkhitarayan XE. Sample size determination in planning of scientific research. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2014;(4):71–74. (In Russ.).
15. Chan KS, Shelat VG. Diagnosis, severity stratification and management of adult acute pancreatitis-current evidence and controversies. *World J Gastrointest Surg*. 2022;14(11):1179–1197. PMID: 36504520. PMCID: PMC9727576. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v14.i11.1179>
16. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*. 2019;14:27. PMID: 31210778. PMCID: PMC6567462. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0247-0>
17. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818–829. PMID: 3928249.
18. Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch PG. Fatal outcome in acute pancreatitis: its occurrence and early prediction. *Pancreatol*. 2001;1(3):237–241. PMID: 12120201. <https://doi.org/10.1159/000055817>
19. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*. 2004;53(9):1340–1344. PMID: 15306596. PMCID: PMC1774183. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.039883>
20. Silva-Vaz P, Abrantes AM, Castelo-Branco M, Gouveia A, Botelho MF, Tralhão JG. Multifactorial scores and biomarkers

of prognosis of acute pancreatitis: applications to research and practice. *Int J Mol Sci.* 2020;21(1):338. PMID: 31947993. PMCID: PMC6982212. <https://doi.org/10.3390/ijms21010338>

17. Li M, Xing XK, Lu ZH, et al. Comparison of scoring systems in predicting severity and prognosis of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2020;65(4):1206–1211. PMID: 31515723. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05827-9>

18. Papachristou GI, Papachristou DJ, Avula H, Slivka A, Whitcomb DC. Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response. *Pancreatol.* 2006;6(4):279–285. PMID: 16636600. <https://doi.org/10.1159/000092689>

19. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998;26(11):1793–1800. PMID: 9824069. <https://doi.org/10.1097/00003246-199811000-00016>

20. Adam F, Bor C, Uyar M, Demirağ K, Çankayalı İ. Severe acute pancreatitis admitted to intensive care unit: SOFA is superior to Ranson’s criteria and APACHE II in determining prognosis. *Turk J Gastroenterol.* 2013;24(5):430–435. PMID: 24557967. <https://doi.org/10.4318/tjg.2013.0761>

21. Tee YS, Fang HY, Kuo IM, Lin YS, Huang SF, Yu MC. Serial evaluation of the SOFA score is reliable for predicting mortality in acute severe pancreatitis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(7):e9654. PMID: 29443733. PMCID: PMC5839831. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009654>

22. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2006;93(6):738–744. PMID: 16671062. <https://doi.org/10.1002/bjs.5290>

23. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, et al. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(11):1247–1251. PMID: 19686869. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.08.012>

24. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut.* 2008;57(12):1698–1703. PMID: 18519429. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.152702>

25. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, et al. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. *Arch Intern Med.* 2011;171(7):669–676. PMID: 21482842. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.126>

26. Wilson C, Heads A, Shenkin A, Imrie CW. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1989;76(2):177–181. PMID: 2467718. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800760224>

27. Cardoso FS, Ricardo LB, Oliveira AM, et al. C-reactive protein prognostic accuracy in acute pancreatitis: timing of measurement and cutoff points. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(7):784–789. PMID: 23492986. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32835fd3f0>

28. Mayer AD, McMahon MJ, Bowen M, Cooper EH. C reactive protein: an aid to assessment and monitoring of acute pancreatitis. *J Clin Pathol.* 1984;37(2):207–211. PMID: 6546392. PMCID: PMC498679. <https://doi.org/10.1136/jcp.37.2.207>

29. Mikó A, Vigh É, Mátrai P, et al. Computed tomography severity index vs. other indices in the prediction of severity and mortality in acute pancreatitis: a predictive accuracy meta-analysis. *Front Physiol.* 2019;10:1002. PMID: 31507427; PMCID: PMC6718714. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01002>

30. Párnitzky A, Lantos T, Tóth EM, et al; Hungarian Pancreatic Study Group. Antibiotic therapy in acute pancreatitis: from global overuse to evidence based recommendations. *Pancreatol.* 2019;19(4):488–499. PMID: 31068256. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.04.003>

31. Dai M, Fan Y, Pan P, Tan Y. Blood urea nitrogen as a prognostic marker in severe acute pancreatitis. *Dis Markers.* 2022;2022:7785497. PMID: 35392494. PMCID: PMC8983180. <https://doi.org/10.1155/2022/7785497>

32. Lin S, Hong W, Basharat Z, Wang Q, Pan J, Zhou M. Blood urea nitrogen as a predictor of severe acute pancreatitis based on the revised Atlanta criteria: timing of measurement and cutoff points. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2017;2017:9592831. PMID: 28487848. PMCID: PMC5406719. <https://doi.org/10.1155/2017/9592831>

33. Сивков О.Г., Лейдерман И.Н., Зайцев Е.Ю., Сивков А.О., Ефанов А.В., Пономарева М.А., авторы; Сивков О.Г., патентообладатель. Способ прогнозирования тяжелого течения острого некротизирующего панкреатита. Патент РФ № RU2679123C1. 06.02.2019.

Sivkov OG, Lejderman IN, Zajtsev EYu, Sivkov AO, Efanov AV, Ponomareva MA, inventors; Sivkov OG, assignee. Method for predicting severe acute necrotizing pancreatitis. Russian patent RU2679123C1. February 6, 2019.

34. Yuan L, Shen L, Ji M, et al. A new risk score to predict intensive care unit admission for patients with acute pancreatitis 48 hours after admission: multicenter study. *Dig Dis Sci.* 2023;68(5):2069–2079. PMID: 36462125. <https://doi.org/10.1007/s10620-022-07768-2>

Сведения об авторах

Сивков Олег Геннадьевич, к. м. н., руководитель анестезиолого-реанимационной службой, Тюменский кардиологический научный центр – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» (Тюмень, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-7694-9293>

Сивков Алексей Олегович, врач отделения анестезиологии и реанимации, АО МСЧ «Нефтяник» (Тюмень, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3682-2789>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Oleg G. Sivkov, Can. Sci. (Med.), Head of the Anesthesiology and Resuscitation Service, Tyumen Cardiology Research Center – Branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tyumen, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-7694-9293>

Alexei O. Sivkov, Physician, Anesthesiology and Intensive Care Department, Neftyanik Occupational Health Facility (Tyumen, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3682-2789>

Conflict of interest: none declared.



Современные возможности ультразвукового исследования в диагностике хронического паренхиматозного паротита у детей

©О.В. Возгомент^{1,2}, Е.А. Костенко^{1,3*}, А.Г. Надточий¹, Е.П. Фисенко^{3,4}, Н.В. Зайцева⁵

¹ Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Москва, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

³ Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

⁴ Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия

⁵ Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Пермь, Россия

* Е.А. Костенко, Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 16, dr.eakostenko@yandex.ru

Поступила в редакцию 24 мая 2023 г. Исправлена 15 июня 2023 г. Принята к печати 28 июня 2023 г.

Резюме

Цель исследования: Определение значимости эхографических признаков, характеризующих состояние околоушных желез у детей с хроническим паренхиматозным паротитом.

Материалы и методы: Обследовано 42 пациента с хроническим паренхиматозным паротитом (ХПП) и 30 детей контрольной группы в возрасте от 3 до 17 лет. Детям обеих групп проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) околоушных желез (ОУЖ) в В-режиме и режиме цветового доплеровского картирования кровотока (ЦДК) с оценкой линейных размеров, контуров, структуры, эхогенности, выраженности стромального компонента, васкуляризации паренхимы и состояния внутрижелезистых лимфатических узлов. Диагностическая значимость выявленных ультразвуковых признаков проверена с помощью ROC-анализа.

Результаты и обсуждение: Достоверные различия между группой наблюдения и контрольной группой получены в отношении таких показателей околоушных желез, как: увеличение размеров, снижение эхогенности паренхимы, изменение эхоструктуры, усиление стромального компонента, усиление васкуляризации паренхимы, наличие реактивных околоушных лимфатических узлов ($p < 0,05$). Использование высокочастотного датчика позволило детально изучить структуру характерных для хронического паренхиматозного паротита гипозоногенных очагов в паренхиме и доказать, что это не кистовидные расширения протоков, а очаги инфильтрации вокруг периферических протоков со структурно измененными стенками.

Выводы: Ультразвуковое исследование играет значимую роль в диагностике хронического паренхиматозного паротита у детей и позволяет выявить совокупность наиболее значимых эхографических признаков этого заболевания: увеличение размеров и специфическое изменение эхоструктуры паренхимы околоушных желез, снижение эхогенности и усиление паренхиматозной васкуляризации.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование околоушных желез, околоушные железы, хронический паренхиматозный паротит, перипротоковая лимфоцитарная инфильтрация, ROC-анализ

Цитировать: Возгомент О.В., Костенко Е.А., Надточий А.Г., Фисенко Е.П., Зайцева Н.В. Современные возможности ультразвукового исследования в диагностике хронического паренхиматозного паротита у детей. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;(3):45–53. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-45-53>

Current Ultrasonography Potential in the Diagnosis of Juvenile Recurrent Parotitis

©Olga V. Vozgoment^{1,2}, Eugenia A. Kostenko^{1,3*}, Andrey G. Nadtochiy¹, Elena P. Fisenko^{3,4}, Nina V. Zaitseva⁵

¹ Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

³ Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

⁴ Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

⁵ Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russian Federation

* Eugenia A. Kostenko, Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, ulitsa Timura Frunze 16, Moscow, 119021, Russian Federation, dr.eakostenko@yandex.ru

Received: May 24, 2023. Received in revised form: June 15, 2023. Accepted: June 28, 2023.



Abstract

Objective: To determine the diagnostic significance of sonographic signs indicating the parotid glands' condition in children with juvenile recurrent parotitis (JRP).

Materials and methods: We examined 42 patients with JRP and 30 children aged 3-17 years from the control group. Both groups underwent B-mode and color Doppler ultrasonography of parotid glands to assess linear dimensions, contours, structures, echogenicity, pronouncement of the stromal component, parenchymal vascularization, and condition of intraglandular lymph nodes. The diagnostic significance of the sonographic signs was assessed by ROC analysis.

Results and discussion: We found significant differences between the study and control groups in terms of such sonographic signs as gland enlargement, decreased parenchymal echogenicity, change in the echotexture, increased stromal component, increased parenchymal vascularization, and reactive parotid lymph nodes ($P < .05$). With the high-frequency probe we were able to study the structure of JRP-associated hypoechoic foci in the parenchyma and prove that they are not cystic dilatation of the ducts but foci of infiltration around the peripheral ducts with structurally altered walls.

Conclusions: Ultrasonography plays a pivotal role in the JRP diagnosis and can identify its most significant sonographic signs, such as increased size, distinctive changes in the parenchymal echotexture, decreased echogenicity, and increased parenchymal vascularization.

Keywords: ultrasonography of parotid glands, parotid glands, juvenile recurrent parotitis, periductal lymphocytic infiltration, ROC analysis

Cite this article as: Vozgoment OV, Kostenko EA, Nadtochiy AG, Fisenko EP, Zaitseva NV. Current ultrasonography potential in the diagnosis of juvenile recurrent parotitis. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;(3):45–53. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-45-53>

Введение

Хронический паренхиматозный паротит (ХПП) у детей представляет собой неспецифическое воспаление околоушных желез (ОУЖ), этиология и патогенез которого до сих пор не до конца изучены. ХПП у детей является достаточно распространенным заболеванием: по данным R. Saarinen и соавт. (2013), ХПП встречается у 1,1% детей в популяции [1].

Данные о причинах возникновения заболевания остаются достаточно противоречивыми. Хронологически первым является мнение о том, что ХПП обусловлен пороком развития протоковой системы [2–4]. В последние годы появились данные о наличии генетической предрасположенности [4], а также – о значимой роли патологии иммунной системы в развитии этого заболевания [5]. В частности, существуют наблюдения развития синдрома Шегрена у пациентов, перенесших ХПП, что, по мнению авторов, подтверждает аутоиммунную этиологию заболевания [6, 7].

ХПП характеризуется рецидивирующим течением с периодически возникающей одно- или двусторонней болезненной припухлостью в околоушной области, иногда – с повышением температуры тела. Рецидивы влияют на качество жизни ребенка и могут приводить к прогрессирующему ухудшению функции околоушных желез. Появление первых симптомов приходится, по данным разных авторов, на возраст от 3 до 6 лет [2, 4, 5], совпадающий с четвертым критическим периодом развития иммунной системы ребенка. Выраженность клинических проявлений уменьшается к пубертатному периоду и в более старшем возрасте обострений заболевания обычно не происходит.

В алгоритме инструментального обследования пациентов с ХПП первым этапом является ультразвуковое исследование (УЗИ) – наиболее доступный, безболезненный, безопасный в лучевом отношении и репрезентативный метод визуализации больших слюнных

желез [8]. По данным литературы, к ультразвуковым критериям ХПП относят такие неспецифические признаки, как увеличение размеров и неровные контуры ОУЖ, общее снижение эхогенности паренхимы [9, 10]. Наличие в паренхиме гипозоногенных очагов, которые исследователи трактуют как врожденное расширение периферических протоков [4, 11]. Однако ряд авторов [12, 13] считают, что расширение протоков при ХПП связано с прогрессирующим воспалением, а не с пороком развития протоковой системы. Эти вопросы требуют проведения дальнейших исследований.

Исходя из вышеизложенного следует, что актуальным является разработка новых подходов к ультразвуковой оценке состояния ОУЖ у детей с ХПП на основе применения современных технологий УЗИ.

Цель исследования

Определение значимости эхографических признаков, характеризующих состояние околоушных желез у детей с хроническим паренхиматозным паротитом.

Материалы и методы

За период с 2018 по 2022 г. было проведено клиническое и ультразвуковое обследование 72 детей в возрасте от 3 до 17 лет.

В группу наблюдения вошли 42 пациента (24 мальчика и 18 девочек), обратившихся в отделение амбулаторной детской хирургической стоматологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России с клиническими проявлениями воспаления ОУЖ. Диагноз ХПП был установлен на основании клинического обследования и УЗИ ОУЖ.

Группа наблюдения была разделена на 2 подгруппы: подгруппа А – дети с первым эпизодом заболевания и редкими рецидивами ХПП (1–2 раза в год), подгруппа Б – дети с частыми рецидивами (3 и более в год).

В контрольную группу были включены 30 детей 1-й группы здоровья (17 мальчиков и 13 девочек), обратившиеся к педиатру клиники ООО «Профмедпомощь» по поводу профилактической вакцинации или по иным причинам, не связанным с жалобами на слюнные железы.

Критериями невключения в исследование являлись онкологические и сердечно-сосудистые заболевания, острые вирусные инфекции в ближайшем анамнезе.

Ультразвуковое исследование проводилось на ультразвуковых сканерах MyLabTwice (Esaote, Италия) с использованием мультимастотных линейных датчиков с частотой сканирования 3–13 МГц и 10–22 МГц; Samsung Medison HS60 (Medison, Республика Корея) с использованием мультимастотного линейного датчика с частотой сканирования 3–14 МГц.

Всем детям было проведено УЗИ больших слюнных желез (околоушных, поднижнечелюстных, подъязычных) в В-режиме и с цветовым доплеровским картированием кровотока (ЦДК). Определялись размеры (ширина, толщина и длина) основной части ОУЖ во фронтальной и горизонтальной плоскостях, а также – толщина поверхностной части ОУЖ в горизонтальной плоскости на уровне заднего края нижней челюсти (рис. 1).

Однородность структуры паренхимы ОУЖ оценивалась по наличию и количеству (единичные, множественные) гипоехогенных очагов округлой или овальной формы, размерами 2–4 мм с четкими или нечеткими контурами, внутрижелудочковых лимфатических узлов, а также – усилению стромального компонента (линейные сигналы высокой эхогенности). Количественные характеристики анализируемых признаков определялись по срезу с максимальным количеством изучаемых структур: единичными считались наличие гипоехогенных очагов или линейных гиперэхогенных сигналов от 1 до 3 в скане, множественными – 4 и более.

Для объективизации сравнения состояния одноименных ОУЖ в В-режиме использовали режим «двойного экрана» с отображением правой железы на левой половине экрана, а левой железы – на правой, в одинаковых плоскостях сканирования и при одинаковых настройках TGC (Time-Gain Compensation, функция компенсации усиления по времени), оптимизированных по здоровой стороне (при одностороннем поражении).

Оценка васкуляризации паренхимы ОУЖ проводилась в режиме ЦДК по количеству групп цветовых сигналов в пределах железы, где 0 цветовых сигналов расценивалось как отсутствие васкуляризации, от 1 до 3 цветовых сигналов – умеренная васкуляризация, от 4 до 7 – усиленная васкуляризация, от 8 и более – выраженная васкуляризация (рис. 2). Настройка частоты повторения импульсов (Pulse Repetition Frequency, PRF) при оценке степени васкуляризации была стандартизована и составляла 1 КГц.

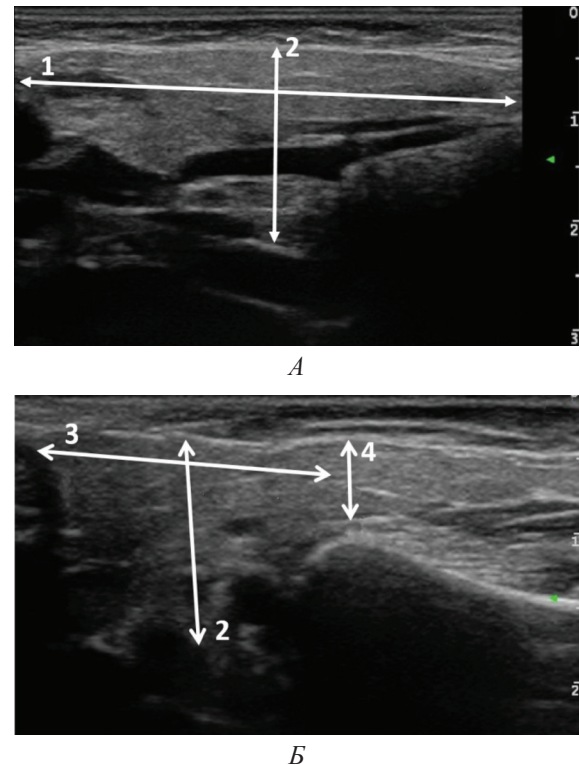


Рисунок 1. Определение размеров ОУЖ: метка 1 – длина основной части ОУЖ, метка 2 – толщина основной части ОУЖ, метка 3 – ширина основной части ОУЖ, метка 4 – толщина поверхностной части ОУЖ. А – фронтальная плоскость; Б – горизонтальная плоскость

Figure 1. Parotid gland measurement: mark 1 – main part length, mark 2 – main part thickness, mark 3 – main part width, mark 4 – superficial part thickness. A – coronal plane; B – transverse plane

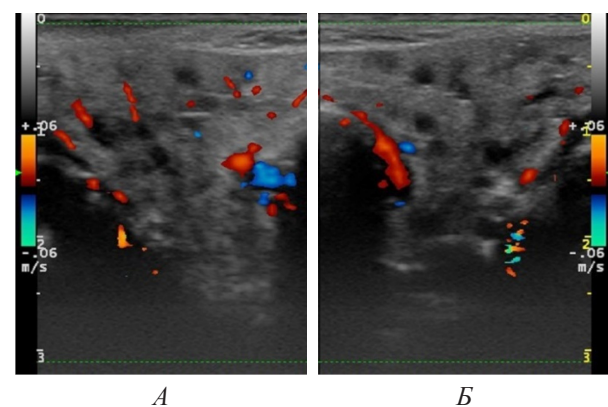


Рисунок 2. Оценка степени васкуляризации паренхимы ОУЖ. Режим «двойного окна»: А – левое окно соответствует правой ОУЖ – усиленная васкуляризация, Б – правое окно соответствует левой ОУЖ – умеренная васкуляризация

Figure 2. Assessment of the parotid gland (PG) parenchymal vascularization. Dual Screen view: A – on the left there is a right PG with increased vascularization, B – on the right there is a left PG with moderate vascularization

Статистическая обработка данных была проведена с использованием стандартного пакета программ MedCalc – версия 20 для операционной системы Windows. Количественные значения представлены: в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение; минимального-максимального значений [14]. Для сравнения количественных параметров использовались критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни, для сравнения качественных параметров использовался критерий χ^2 Пирсона. Статистически достоверным различием считали значение $p < 0,05$.

В настоящее время наиболее достоверным методом статистического анализа для диагностических методик является ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic), позволяющий объективно оценить диагностическую значимость критериев. Однако в доступной нам литературе не было найдено информации об использовании этого статистического метода при обследовании пациентов с ХПП. Для оценки диагностической значимости признака использовали ROC-анализ (E.R. DeLong и соавт.) [15], рассчитывали показатели: чувствительность, специфичность, площадь под кривой (area under the curve, AUC), предсказательную ценность положительного теста, предсказательную ценность отрицательного теста. Значение площади под кривой, находящееся в интервале 0,9–1,0 рассматривалось как показатель наивысшей информативности диагностического метода, 0,8–0,9 – хорошей, 0,7–0,8 – приемлемой, 0,6–0,7 – слабой, 0,5–0,6 – чрезвычайно слабой.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека» пересмотра 2013 г., перевод на русский язык. Все пациенты подписали письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Результаты исследования

При обследовании поднижнечелюстных и подъязычных желез не было выявлено ультразвуковых признаков патологических изменений ни у одного ребенка как группы наблюдения, так и контрольной группы.

У 8 пациентов (61,5%) подгруппы А отмечалось одностороннее поражение ОУЖ, а у 5 (38,5%) – двустороннее. В подгруппе Б одностороннее поражение ОУЖ диагностировано у 16 пациентов (55,2%), двустороннее – у 13 пациентов (44,8%). Изменения, выявленные при УЗИ околоушных желез, представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, наиболее частым признаком ХПП в обеих подгруппах являлось увеличение размеров ОУЖ (76,9% в подгруппе А и 86,2% в подгруппе Б). При этом различия между подгруппами А и Б были недостоверны, в отличие от достоверного различия между группами наблюдения и контроля.

Среднегрупповые значения линейных размеров околоушных желез у детей группы наблюдения (подгрупп А и Б) и контрольной группы представлены в таблице 2.

Таблица 1
Ультразвуковые изменения, выявленные в группе наблюдения (подгруппа А и Б) и группе контроля
Table 1

Ultrasonographic changes in the study group (subgroups A and B) and the control group

УЗ- критерии	Группы пациентов	Группы наблюдения		Контрольная группа (n = 30)
		Подгруппа А (n = 13)	Подгруппа Б (n = 29)	
Увеличение размеров		10 (76,9%)*	25 (86,2%)*	0
Неровный контур		5 (38,5%)	13 (44,8%)*	2 (6,7%)
Снижение эхогенности паренхимы		9 (69,2%)*	20 (69,0%)*	1 (3,3%)
Усиление стромального компонента		6 (46,2%)*	21 (72,4%)*, **	0
Гипоэхогенные очаги		6 (46,2%)*	25 (86,2%)*, **	3 (10,0%)
Расширение периферических протоков		0	4 (13,8%)*, **	0
Усиление васкуляризации		8 (61,5%)*	21 (72,4%)*	0
Реактивные околоушные лимфатические узлы		12 (92,3%)*	27 (93,1%)*	11 (36,7%)

Прим.: * – достоверность различий при сравнении подгрупп наблюдения и группы контроля при $p < 0,01$, ** – достоверность различий при сравнении подгрупп наблюдения при $p < 0,05$

Note: * – significant differences between the subgroups and the control group, $P < .01$; ** – significant differences between the subgroups of the study group, $P < .05$

Таблица 2

Среднегрупповые значения линейных размеров околоушных желез у детей группы наблюдения (подгрупп А и Б) и контрольной группы

Table 2

Mean linear dimensions of the parotid glands in children from the study group (subgroups A and B) and the control group

Эхографический признак	$M \pm \sigma$	Ошибка средней	Минимальные и максимальные значения
Подгруппа А (n = 13)			
Поверхностная часть (мм)*	$8,838 \pm 2,669$	1,613	3,2–12,8
Ширина (мм)*	$24,685 \pm 4,234$	2,558	15–31
Толщина (мм)*	$23,215 \pm 2,596$	1,569	16,6–26
Длина (мм)*	$47,169 \pm 2,874$	1,736	42–53
Подгруппа Б (n = 29)			
Поверхностная часть (мм)*	$8,841 \pm 2,224$	0,846	3,4–13
Ширина (мм)*	$24,621 \pm 3,447$	1,311	14,2–31,5
Толщина (мм)*	$23,072 \pm 2,925$	1,113	16,9–27
Длина (мм)*	$48,479 \pm 4,148$	1,578	42–53,6
Контрольная группа			
Поверхностная часть (мм)	$4,487 \pm 0,996$	0,372	3,4–6,1
Ширина (мм)	$21,040 \pm 3,460$	1,292	15,2–26,2
Толщина (мм)	$16,113 \pm 2,243$	0,838	13–20
Длина (мм)	$41,507 \pm 5,417$	2,023	32,4–51,8

Прим.: * – достоверность различий при сравнении подгрупп наблюдения и группы контроля при $p < 0,01$

Note: * – significant differences between the subgroups and the control group, $P < .01$

Как видно из таблицы 2, среднегрупповые значения всех размеров пораженных желез у детей с ХПП в обеих подгруппах были достоверно больше, чем у детей контрольной группы. Различия всех среднегрупповых значений размеров ОУЖ между подгруппами А и Б были недостоверными, что указывает на примерно одинаковую степень увеличения ОУЖ при первом воспалении железы и рецидивах ХПП.

Как видно из таблицы 1, наряду с увеличением размеров, в подгруппе А наиболее часто встречающимися УЗ-признаками были: снижение эхогенности ОУЖ (69,2%) и усиление васкуляризации (61,5%), а в подгруппе Б – снижение эхогенности (69,0%) и усиление васкуляризации (72,4%), а также отмечалось увеличение количества стромальных элементов (72,4%) и гипозоногенных очагов (86,2%) В 13,8% случаев в подгруппе Б были лоцированы расширенные периферические протоки.

Среди пациентов подгруппы А выраженный стромальный компонент в виде множественных гиперэхогенных сигналов определялся у 3 (23,1%) пациентов, в подгруппе Б – у 16 (55,2%) пациентов.

Среди пациентов подгруппы А единичные гипозоногенные очаги лоцировались у 4 (30,7%) пациентов, а множественные – у 2 (15,4%) пациентов. В подгруппе Б единичные гипозоногенные очаги определялись

у 5 (17,2%) пациентов, множественные – у 20 (69,0%) пациентов (рис. 3А).

Размеры очагов колебались от 2 мм до 4 мм ($2,7 \pm 0,38$ мм) без статистического различия размеров очагов в подгруппах. Единичные гипозоногенные очаги были выявлены также у 3 (10,0%) пациентов группы контроля, что может быть связано с перенесенной незадолго до проведения исследования острой респираторной вирусной инфекцией.

Использование высокочастотного линейного датчика 10–22 МГц позволило выявить в гипозоногенных очагах трубчатые структуры (рис. 3Б) с внешним диаметром до 0,4–0,65 мм и шириной просвета до 0,1–0,4 мм, а также – признаки васкуляризации этих очагов на фоне общего усиления сосудистого рисунка ОУЖ (рис. 4). Общее повышение васкуляризации выявлено у 8 пациентов подгруппы А (61,5%) и 21 пациента подгруппы Б (72,4%).

Обращает на себя внимание достоверное различие частоты встречаемости увеличенных внутрижелезистых ЛУ у пациентов с ХПП (92,3–93,1%) и пациентов контрольной группы (36,7%).

Выполнен ROC-анализ полученных ультразвуковых признаков ХПП у детей группы наблюдения (суммарно подгруппы А и Б). Результаты ROC-анализа представлены в таблице 3 и на рисунках 5А–Е.

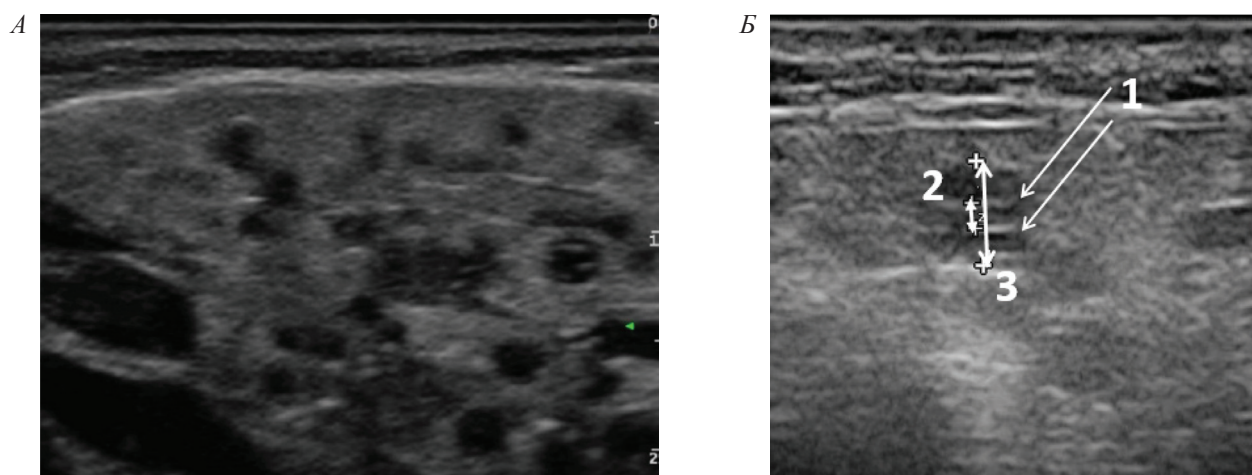


Рисунок 3. УЗ-картина ОУЖ при ХПП. А – Множественные гипохойные очаги и гиперэхогенные линейные сигналы в ткани ОУЖ. Б – Визуализация стенок (метка 1) и просвета периферического протока (метка 2) в центральном отделе перидуктального гипохойного очага (метка 3)

Figure 3. Ultrasonographic features of the parotid gland in a patient with juvenile recurrent parotitis. A. Multiple hypoechoic foci and hyperechoic linear signals in the parotid gland tissue. B. Visualization of the walls (mark 1) and peripheral duct lumen (mark 2) in the central part of the periductal hypoechoic focus (mark 3)

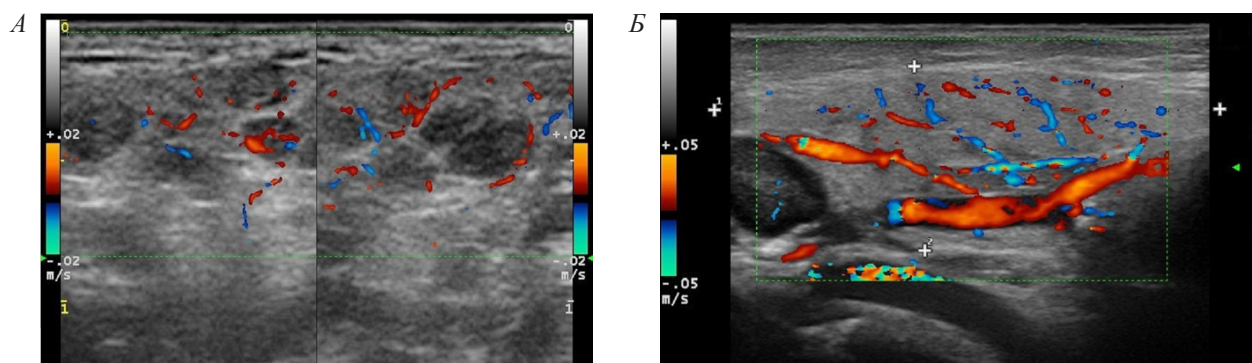


Рисунок 4. Значительное усиление васкуляризации паренхимы ОУЖ в режиме ЦДК. А – Сосудистый рисунок ткани ОУЖ значительно усилен. Б – В гипохойных очагах определяется васкуляризация (короткие стрелки), визуализируются утолщенные стенки и просвет периферических протоков (длинные стрелки)

Figure 4. Color Doppler mode: significant increase in the parenchymal vascularization. A. Significant increase in the parotid gland vascular pattern. B. Vascularization (short arrows), thickened walls, and a lumen of peripheral ducts (long arrows) in hypoechoic foci

Таблица 3

Результаты ROC-анализа у детей группы наблюдения с хроническим паренхиматозным паротитом (суммарно подгруппы А и Б)

Table 3

ROC analysis results in children with juvenile recurrent parotitis from the study group (total for subgroups A and B)

Показатели	AUC	Чувствительность, %	Специфичность, %	Предсказательная ценность положительного теста, %	Предсказательная ценность отрицательного теста, %
УЗ-признак					
Увеличение размеров ОУЖ	0,917	83,3	100,0	100,0	81,1
Неровный контур	0,681	42,9	93,3	41,7	93,6
Снижение эхогенности паренхимы	0,829	69,1	96,7	69,7	96,6
Усиление стромального компонента	0,821	64,3	100,0	100,0	96,2
Гипохойные очаги	0,819	73,8	90,0	45,1	96,9
Расширение периферических протоков	0,548	9,5	100,0	100,0	90,9
Усиление васкуляризации	0,845	69,1	100,0	100,0	96,7
Реактивные околоушные лимфоузлы	0,781	92,9	63,3	22,0	98,8

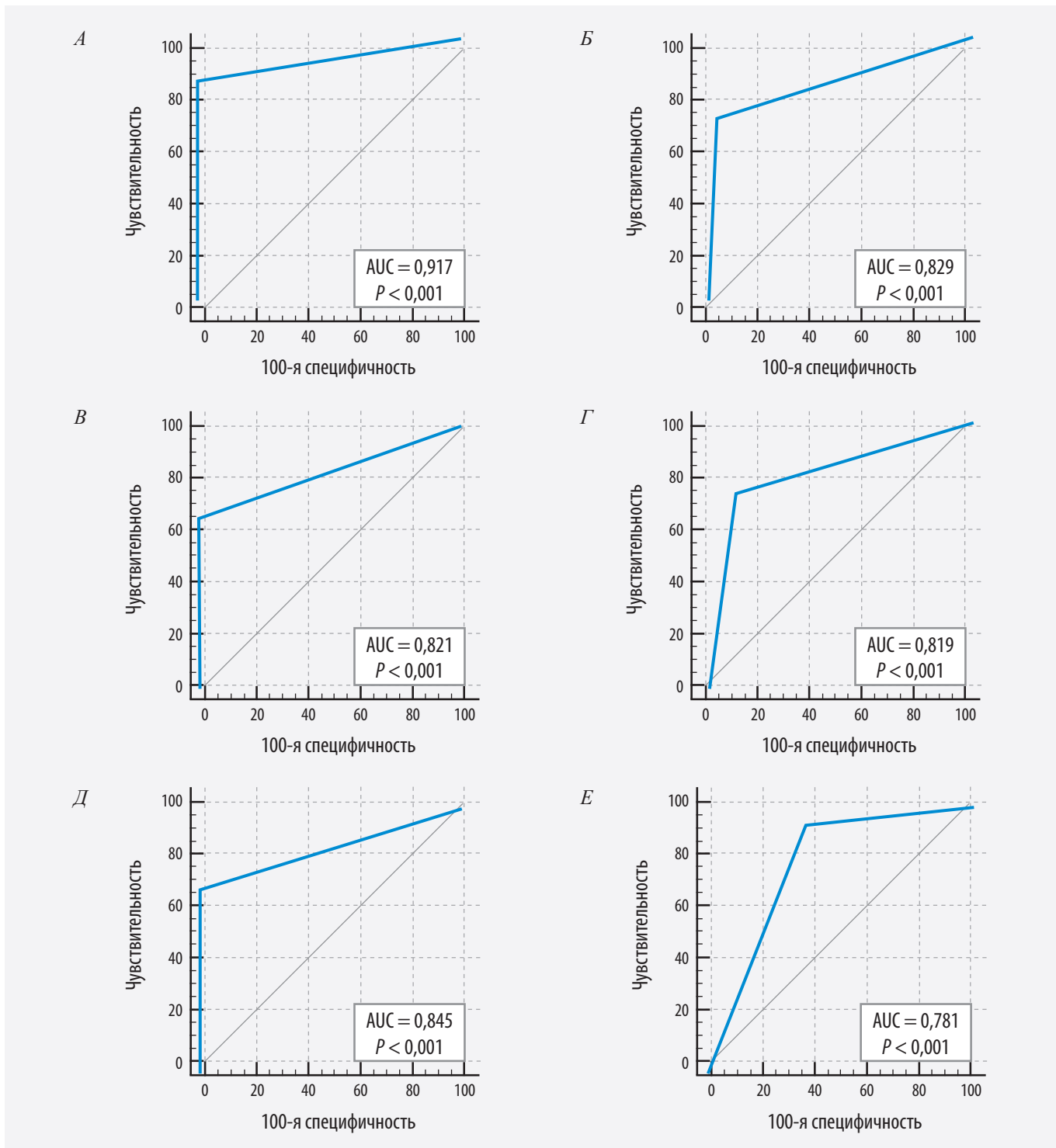


Рисунок 5. ROC-кривые диагностической значимости эхографических признаков при хроническом паренхиматозном паротите: А – увеличение размеров ОУЖ; Б – снижение эхогенности ОУЖ; В – усиление стромального компонента ОУЖ; Г – гипозоногенные очаги в ОУЖ; Д – усиление васкуляризации ОУЖ; Е – реактивные околоушные лимфатические узлы
 Figure 5. ROC curves for the diagnostic significance of the sonographic signs in patients with juvenile recurrent parotitis. А – parotid gland (PG) enlargement, Б – decreased PG echogenicity, В – increased PG stromal component, Г – hypoechoic foci in the PG, Д – increased PG vascularization, Е – reactive parotid lymph nodes

По результатам ROC-анализа у детей с ХПП наиболее высокая диагностическая значимость выявлена у следующих эхографических признаков: увеличение размеров ОУЖ ($AUC = 0,917$), снижение эхогенности паренхимы ($AUC = 0,829$), неоднород-

ность структуры с наличием гипозоногенных очагов ($AUC = 0,819$) и усилением стромального компонента ($AUC = 0,821$), усиление васкуляризации паренхимы ОУЖ ($AUC = 0,845$), а также наличие реактивных лимфатических узлов ($AUC = 0,781$).

Обсуждение

Полученные данные позволили доказать, что собственные ХПП множественные гипозоногенные очаги с характерным размером 2–4 мм являются не локальными кистозными расширениями протоков, как указывали некоторые исследователи [4, 9, 11], а зонами перипротоковой инфильтрации. При этом визуализация утолщенных стенок протоков указывает на их вовлечение в патологический процесс, а равномерность просвета протоков (до 0,1–0,4 мм) на уровне измененных стенок свидетельствует о том, что в нативных условиях кистозные расширения протоков, выявляемые при сialogрафии с принудительным введением контрастного вещества в протоки слюнных желез, отсутствуют. Это согласуется с данными морфологических исследований J. Ussmüller и соавт. (1999) и E. Friedman и соавт. (2018), где показано присутствие при ХПП лимфоцитарной инфильтрации и хронических воспалительных изменений, вызывающих расширение междольковых протоков, и мнением этих авторов, что расширение периферических протоков связано с воспалительным процессом, а не с наследственной мальформацией протоковой системы [12, 13].

Выраженность выявленных изменений в ОУЖ коррелировала с давностью заболевания и частотой рецидивов. При этом наиболее рельефно эта зависимость проявлялась в выраженности фиброза стромы и количестве гипозоногенных очагов: при небольшой длительности ХПП преобладали единичные гипозоногенные очаги на фоне относительно однородной паренхимы ОУЖ и менее выраженный фиброзный компонент стромы.

При длительном и часто рецидивирующем варианте течения ХПП преобладали множественные гипозоногенные очаги, вплоть до участков «сливного» характера, множественные гиперэхогенные линейные эхосигналы (фиброз стромы).

Выводы

1. Ультразвуковое исследование околоушных желез у детей с хроническим паренхиматозным паротитом позволяет выявить высокоспецифичную совокупность эхографических признаков:

- увеличение размеров железы;
- снижение эхогенности паренхимы;
- изменение эхоструктуры с наличием множественных гипозоногенных очагов в ткани ОУЖ;
- выраженность стромального компонента;
- усиление васкуляризации паренхимы ОУЖ;
- наличие реактивных околоушных лимфатических узлов.

2. Использование высокочастотного датчика при исследовании ОУЖ у детей с ХПП позволяет детально оценить гипозоногенные очаги и лоцировать стенки и просвет периферических протоков в их центральных отделах.

Литература/References

1. Saarinen R, Kolho KL, Davidkin I, Pitkäranta A. The clinical picture of juvenile parotitis in a prospective setup. *Acta Paediatr.* 2013;102(2):177–181. PMID: 22924783. <https://doi.org/10.1111/apa.12004>
2. Афанасьев В.В. *Сиаладенит (этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение). Экспериментально-клиническое исследование*: Дисс... докт. мед. наук. МГМСУ; 1993;75–81.
Afanasev VV. *Sialadenitis (Etiology, Pathogenesis, Clinical Findings, Diagnosis and Treatment). Experimental and Clinical Study*. Dissertation. Moscow State University of Medicine and Dentistry; 1993:75–81. (In Russ.).
3. Miziara ID, Campelo VE. Infantile recurrent parotitis: follow up study of five cases and literature review. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2005;71(5):570–575. PMID: 16612516. PMCID: PMC9441967. [https://doi.org/10.1016/s1808-8694\(15\)31259-3](https://doi.org/10.1016/s1808-8694(15)31259-3)
4. Клиновская А.С., Смысленова М.В., Гургенадзе А.П., Логинополо О.В. Результаты ультразвукового исследования детей с хроническим паренхиматозным паротитом и их родителей. *Российская стоматология*. 2017;10(2):3–10. <https://doi.org/10.17116/rosstomat20171023-10>
Klinovskaya AS, Smyslenova MV, Gurgenzade AP, Loginopulo OV. The results of ultrasound studies of the children presenting with chronic parenchymatous parotitis and their parents. *Rossiiskaya Stomatologiya*. 2017;10(2):3–10. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosstomat20171023-10>
5. Егорова Т.В., Малкова Л.В. Двусторонний паротит как проявление аутоиммунного заболевания. *Детские инфекции*. 2019;18(1):63–67. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-1-63-67>
Egorova TV, Malkova LV. Bilateral parotitis as a manifestation of autoimmune disease. *Children Infections*. 2019;18(1):63–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-1-63-67>
6. Zou ZJ, Wang SL, Zhu JR, Yu SF, Ma DQ, Wu YT. Recurrent parotitis in children. A report of 102 cases. *Chin Med J (Engl)*. 1990;103(7):576–582. PMID: 2119975.
7. Pomorska A, Świętoń D, Lieberman SM, et al. Recurrent or persistent salivary gland enlargement in children: when is it Sjögren's? *Semin Arthritis Rheum*. 2022;52:151945. PMID: 35000785. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.11.011>
8. Benaim E, Fan T, Dash A, Gillespie MB, McLevy-Bazzanella J. Common characteristics and clinical management recommendations for juvenile recurrent parotitis: a 10-year tertiary center experience. *OTO Open*. 2022;6(1):2473974X221077874. PMID: 35187385. PMCID: PMC8848064. <https://doi.org/10.1177/2473974X221077874>
9. Sodhi KS, Bartlett M, Prabhu NK. Role of high resolution ultrasound in parotid lesions in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75(11):1353–1358. PMID: 21816492. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2011.07.005>
10. Bansal AG, Oudsema R, Masseaux JA, Rosenberg HK. US of pediatric superficial masses of the head and neck. *Radiographics*. 2018;38(4):1239–1263. PMID: 29995618. <https://doi.org/10.1148/rg.2018170165>
11. Ericson S, Zetterlund B, Ohman J. Recurrent parotitis and sialectasis in childhood. Clinical, radiologic, immunologic, bacteriologic, and histologic study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1991;100(7):527–535. PMID: 2064262. <https://doi.org/10.1177/000348949110000702>
12. Friedman E, Patiño MO, Udayasankar UK. Imaging of pediatric salivary glands. *Neuroimaging Clin N Am*. 2018;28(2):209–226. PMID: 29622115. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2018.01.005>
13. Ussmüller J, Donath K. Clinical, histopathologic and immunohistochemical studies of chronic sialectatic parotitis in childhood and adolescence. *Klin Padiatr*. 1999;211(3):165–171. (In German). PMID: 10412127. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1043780>

14. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. Данилов Ю.А., пер. Под ред. Безикашвили Н.Е., Самойлова Д.В. Практика; 1998.

Glantz S. *Primer of Biostatistics*. Danilov YuA, trans. Bezikashvili NE, Samoilov DV, eds. Praktika; 1998. (In Russ.).

15. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837–845. PMID: 3203132.

Сведения об авторах

Возгомент Ольга Викторовна, д. м. н., ведущий научный сотрудник, Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии; профессор кафедры лучевой диагностики детского возраста, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2421-9918>

Костенко Евгения Александровна, младший научный сотрудник, Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, врач ультразвуковой диагностики, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6421-621X>

Надточий Андрей Геннадьевич, д. м. н., профессор, заведующий отделом лучевой диагностики, Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3268-0982>

Фисенко Елена Полиэктовна, д. м. н., главный научный сотрудник, Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского; врач ультразвуковой диагностики, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Российская Федерация). <https://orcid.org/0000-0003-4503-950X>

Зайцева Нина Владимировна, д. м. н., профессор, академик РАН, научный руководитель, Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения (Пермь, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Olga V. Vozgoment, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery; Professor at the Pediatric Diagnostic Radiology Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2421-9918>

Eugenia A. Kostenko, Junior Researcher, Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery; Ultrasonographer, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6421-621X>

Andrey G. Nadtochiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Diagnostic Radiology Department, Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3268-0982>

Elena P. Fisenko, Dr. Sci. (Med.), Principal Researcher, Petrovsky National Research Center of Surgery; Ultrasonographer, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4503-950X>

Nina V. Zaitseva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies (Perm, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>

Conflict of interest: none declared.



Бужирование инфаркт связанной коронарной артерии как метод снижения частоты встречаемости феномена no-reflow у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST

©Г.В. Сазанов^{2*}, З.Х. Шугушев³, О.С. Белоконов², С.В. Ермаков², А.А. Хрипунова¹

¹Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

²Ставропольская краевая клиническая больница, Ставрополь, Россия

³Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия

*Г.В. Сазанов, Ставропольская краевая клиническая больница, 355000, Ставрополь, ул. Семашко 1, mc_sagr@mail.ru

Поступила в редакцию 25 июня 2023 г. Исправлена 10 июля 2023 г. Принята к печати 13 июля 2023 г.

Резюме

Актуальность: Патогенез феноменов slow/no-reflow является важнейшей медико-социальной проблемой, ввиду высоких показателей летальности и утраты трудоспособности у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпST). Феномены slow/no-reflow являются многофакторными патогенетическими процессами, включающими 4 основных звена: 1) дистальную эмболию коронарного русла в бассейне инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА); 2) ишемическое повреждение миокарда; 3) реперфузионное поражение сердечной мышцы; 4) индивидуальную (генетическую) предрасположенность к поражению микроциркуляторного русла.

Цель исследования: Анализ исходов чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с ОКСпST и кровотоком по шкале thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 0 в ИСКА, в зависимости от стратегии восстановления антеградного кровотока (баллонной предилатации или бужирования ИСКА).

Материалы и методы: Выполнен анализ результатов лечения 209 пациентов с ОКСпST и кровотоком TIMI 0. В зависимости от стратегии чрескожного коронарного вмешательства больные были распределены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 147 пациентов, которым с целью восстановления антеградного кровотока выполнялась баллонная ангиопластика, во 2-ю группу – 62 пациента, которым проведено бужирование ИСКА.

Результаты: В ходе исследования установлено, что выполнение прямого стентирования у пациентов с ОКСпST характеризовалось статистически значимо более низким риском возникновения феноменов slow- и no-reflow ($p = 0,001$, Хи-квадрат Пирсона) и, как следствие, лучшими функциональными исходами лечения больных (степень хронической сердечной недостаточности по Н.Д. Стражеско, В.Х. Василенко и фракции выброса левого желудочка), которые также были статистически значимы ($p = 0,001$, Хи-квадрат Пирсона).

Заключение: Риск возникновения феноменов slow/no-reflow у пациентов с кровотоком TIMI 0 ИСКА статистически значимо ниже ($p = 0,001$, Хи-квадрат Пирсона) в группе пациентов, которым для восстановления антеградного кровотока выполнено бужирование ИСКА, функциональные исходы лечения (степень хронической сердечной недостаточности, общая выживаемость) были также лучше у больных, которым было выполнено бужирование ИСКА ($p = 0,001$, Хи-квадрат Пирсона). Кроме того, бужирование ИСКА было ассоциировано с сохранением фракции выброса левого желудочка в сравнении с группой пациентов, которым для восстановления антеградного кровотока применялась баллонная ангиопластика ($p < 0,001$, Хи-квадрат Пирсона).

Ключевые слова: острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, чрескожные коронарные вмешательства, феномен no-reflow/slow-reflow, бужирование коронарных артерий

Цитировать: Сазанов Г.В., Шугушев З.Х., Белоконов О.С., Ермаков С.В., Хрипунова А.А. Бужирование инфаркт связанной коронарной артерии как метод снижения частоты встречаемости феномена no-reflow у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;(3):54–61. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-54-61>



Dilation of the Infarct-Related Coronary Artery to Reduce the Incidence of the No-Reflow Phenomenon in STEMI Patients

©Grigoriy V. Sazanov^{2*}, Zaurbek Kh. Shugushev³, Oleg S. Belokon², Sergey V. Ermakov², Alesya A. Khripunova¹

¹ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

² Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

³ Patrice Lumumba Peoples' Friendship University, Moscow, Russian Federation

*Grigoriy V. Sazanov, Stavropol Regional Clinical Hospital, ulitsa Semashko 1, Stavropol, 355000, Russian Federation, mc_sagr@mail.ru

Received: June 25, 2023. Received in revised form: July 10, 2023. Accepted: July 13, 2023.

Abstract

Background: The pathogenesis of slow/no-reflow phenomena is a critical socio-medical problem due to high mortality and work disability rates in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Slow/no-reflow phenomena are multifactorial involving 4 key elements: 1) distal embolization of the coronary bed of the infarct-related coronary artery; 2) ischemic damage to the myocardium; 3) reperfusion injury of the heart muscle; 4) individual (genetic) susceptibility of the microcirculation to injury.

Objective: To analyze the outcomes of percutaneous coronary interventions (PCI) in patients with STEMI and TIMI 0 blood flow of an infarct-related coronary artery based on the strategy to restore antegrade blood flow (balloon predilation or dilation of an infarct-related artery).

Materials and methods: We analyzed treatment outcomes of 209 patients with STEMI and TIMI 0 blood flow. The patients were grouped based on the PCI strategy: group 1 included 147 patients who underwent balloon angioplasty to restore antegrade blood flow, and group 2 included 62 patients who underwent dilation of an infarct-related coronary artery.

Results: Our study found that direct stenting in STEMI patients was associated with statistically significantly lower risk of slow/no-reflow phenomena ($P=.001$, Pearson's χ^2) and, as a result, better functional outcomes of treatment (chronic heart failure grade classified according to Strazhesko-Vasilenko and by left ventricular ejection fraction) that were also statistically significant ($P=.001$, Pearson's χ^2).

Conclusions: Our study demonstrated that the risk of slow/no-reflow phenomena in patients with TIMI 0 blood flow of an infarct-related coronary artery was statistically significantly lower ($P=.001$, Pearson's χ^2) in the group of patients who underwent dilation of an infarct-related coronary artery to restore antegrade blood flow. Functional outcomes (chronic heart failure grade and overall survival) were also better in this group of patients ($P=.001$, Pearson's Chi-square). Moreover, dilation of an infarct-related coronary artery was associated with preserved left ventricular ejection fraction compared with the group of patients who underwent balloon angioplasty to restore antegrade blood flow ($P<.001$, Pearson's χ^2).

Keywords: STEMI, percutaneous coronary interventions, no-reflow/slow-reflow phenomenon, coronary artery dilation

Cite this article as: Sazanov GV, Shugushev ZKh, Belokon OS, Ermakov SV, Khripunova AA. Dilation of the infarct-related coronary artery to reduce the incidence of the no-reflow phenomenon in STEMI patients. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;(3):54–61. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-54-61>

Введение

В связи с широким внедрением кардиоинтервенционных методов лечения ишемической болезни сердца у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпСТ) проблемы, связанные с осложнениями чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), остаются достаточно актуальными [1]. Одними из наиболее распространенных осложнений являются феномены slow/no-reflow, которые характеризуются повышением летальности при ОКСпСТ и ухудшением функциональных результатов лечения [2].

При полном восстановлении антеградного кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА) не всегда гарантировано полное восстановление миокардиальной перфузии. Это зависит от степени выраженности микроваскулярной окклюзии, которая в свою очередь имеет прямую корреляционную связь с размером зоны ишемического поражения миокарда и является предиктором клинически неблагоприятных исходов [3].

Цель исследования

Анализ исходов ЧКВ у пациентов с ОКСпСТ и кровотоком TIMI 0, в зависимости от стратегии

восстановления антеградного кровотока (баллонной предилатации или бужирования ИСКА).

Материалы и методы

В ходе ретроспективного исследования проведен анализ лечения 209 пациентов с ОКСпСТ, находившихся в 2019 г. на лечении в Региональном сосудистом центре Ставропольской краевой клинической больницы.

Характеристика возрастного и гендерного состава изучаемой группы пациентов представлена в таблице 1. Среди пациентов с ОКСпСТ преобладали мужчины среднего и пожилого возраста. Средний возраст пациентов составил $60,45 \pm 10,02$ года (95% ДИ 59,08–61,82).

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, возраст человека делится на несколько периодов: до 44 лет – молодые люди, 45–59 лет – люди среднего возраста, 60–74 лет – пожилые люди, 75–89 лет – люди старческого возраста, 90 лет и старше – долгожители.

В зависимости от локализации поражения в коронарной артерии установлено, что наиболее часто ИСКА являлись правая (88 (42,10%) пациентов)

Таблица 1
Описательная статистика количественных переменных
Table 1
Descriptive statistics for quantitative variables

Показатели	Категории	п, пациентов (%)	95% ДИ
Возрастная группа	молодой	9 (4,3)	2,0–8,0
	средний	85 (40,7)	33,9–47,7
	пожилой	94 (45,0)	38,1–52,0
	старческий	21 (10,0)	6,3–14,9
Пол	женский	39 (18,7)	13,6–24,6
	мужской	170 (81,3)	75,4–86,4

и передняя межжелудочковая артерии (92 (44,00%) пациента). В системе огибающей артерии ОКСпСТ верифицирован реже – у 29 (13,90%) пациентов.

Без проведения тромболитической терапии (ТЛТ) на догоспитальном этапе в клинику поступили 138 (66,00%) пациентов, ТЛТ была выполнена 71 (34,00%) пациенту.

В ходе исследования проведен анализ следующих показателей (табл. 2): время от дебюта заболевания до госпитализации в стационар с возможностью выполнения ЧКВ, длина поражения ИСКА, количество имплантированных стентов, длительность хирургического вмешательства, а также основных лабораторных показателей.

Критерии включения: ОКСпСТ, возникший до 48 ч от дебюта заболевания до госпитализации в ЧКВ-стационар, возраст от 18 до 80 лет, успешное стентирование ИСКА, ТИМІ 0 при выполнении коронароангиографии.

Критерии исключения: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, отказ пациента от медицинского вмешательства, невозможность выполнения стентирования ИСКА, применение катетерной тромбаспирации и селективной фармакологической коррекции феноменов slow/no-reflow, предшествующих коронарному стентированию.

Пациенты были распределены на 2 группы, в зависимости от методики восстановления антеградного кровотока в ИСКА: в 1-ю группу вошли 147 человек, которым выполнялась баллонная предилатация, во 2-ю группу – 62 пациента, которым для восстановления кровотока в ИСКА проводилось бужирование коронарным баллоном без его инфляции.

Больные в исследуемых подгруппах были сопоставимы по степени тяжести, локализации и характеру поражения коронарных артерий (табл. 3, 4).

Таблица 2
Описательная статистика количественных переменных
Table 2
Descriptive statistics for quantitative variables

Показатели	M ± SD/Me	95% ДИ/Q ₁ – Q ₃	n	min	max
Время от дебюта ОКС, Ме (ч)	3,00	2,00–7,00	209	1,00	48,00
Длина поражения, Ме (см)	2,00	1,50–3,00	209	1,00	8,00
Количество имплантированных стентов, Ме (шт.)	1,00	1,00–2,00	209	1,00	4,00
Длительность операции, Ме (мин.)	40,00	30,00–50,00	209	25,00	140,00
Общий холестерин, M ± SD (ммоль/л)	5,06 ± 1,16	4,90–5,22	209	1,71	8,85
ЛПНП, M ± SD (ммоль/л)	3,22 ± 1,01	3,08–3,36	209	0,69	6,09
ЛПВП, Ме (ммоль/л)	1,00	0,84–1,14	209	0,38	2,03
Глюкоза крови, Ме (ммоль/л)	5,44	4,82–6,85	209	3,34	24,71

Таблица 3
Характеристика пациентов изучаемых групп. Категориальные переменные
Table 3
Characteristics of the patients from the studied groups. Categorical variables

Показатель	Категории	1-я группа	2-я группа	p
Пол	женский	32 (21,8)	7 (11,3)	0,076
	мужской	115 (78,2)	55 (88,7)	
Возрастная группа	молодой	6 (4,1)	3 (4,8)	0,644
	средний	57 (38,8)	28 (45,2)	
	пожилой	67 (45,6)	27 (43,5)	
	старческий	17 (11,6)	4 (6,5)	
ИСКА	ОА	19 (12,9)	10 (16,1)	0,815
	ПКА	62 (42,2)	26 (41,9)	
	ПМЖА	66 (44,9)	26 (41,9)	
ТЛТ	выполнялась	52 (35,4)	19 (30,6)	0,510
	не выполнялась	95 (64,6)	43 (69,4)	

Таблица 4

Характеристика пациентов изучаемых групп. Количественные переменные
Table 4
Characteristics of the patients from the studied groups. Quantitative variables

Категории	Время от дебюта ОКС (ч.)			P
	Me	Q ₁ –Q ₃	n	
1-я группа	4,00	2,00–7,00	147	0,341
2-я группа	3,00	2,00–5,75	62	
	Длина поражения (см)			
	Me	Q ₁ –Q ₃	n	
1-я группа	2,00	1,75–3,00	147	0,106
2-я группа	2,00	1,50–2,50	62	
	Возраст (лет)			
	M ± SD	95% ДИ	n	
1-я группа	60,82 ± 10,17	59,17–62,48	147	0,408
2-я группа	59,56 ± 9,69	57,10–62,02	62	
	Количество имплантированных стентов (шт.)			
	Me	Q ₁ –Q ₃	n	
1-я группа	2,00	1,00–2,00	147	0,057
2-я группа	1,00	1,00–2,00	62	
	ЛПНП (ммоль/л)			
	M ± SD	95% ДИ	n	
1-я группа	3,15 ± 0,99	2,99–3,31	147	0,106
2-я группа	3,40 ± 1,02	3,13–3,66	62	
	ЛПВП (ммоль/л)			
	Me	Q ₁ –Q ₃	n	
1-я группа	1,00	0,85–1,14	147	0,907
2-я группа	1,00	0,78–1,16	62	
	Глюкоза крови (ммоль/л)			
	Me	Q ₁ –Q ₃	n	
1-я группа	5,44	4,83–6,65	147	0,865
2-я группа	5,46	4,79–7,05	62	

ЧКВ были выполнены на ангиографическом комплексе Azurion 7 (Philips, Нидерланды). Оперативное вмешательство проведено согласно утвержденным стандартам оказания помощи. Данные, полученные при коронарографии, проанализированы с использованием программного обеспечения ангиографического комплекса. Подавляющее большинство ЧКВ выполнено трансрадиальным доступом (99,34%). В редких случаях был использован бедренный доступ (1,66%).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программного комплекса StatTech v. 3.1.6. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, т. к. количество наблюдений превышает 50. При нормальном распределении для описания количественных переменных использовались средние арифметические величины (M) и стандартные отклонения (SD), границы 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). В случаях ненормального распределения данные описывались с помощью медианы (Me) нижнего и верхнего квартилей

(Q1–Q3). Сравнение двух групп по количественным переменным выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни ввиду того, что проверка на нормальность с помощью критерия Колмогорова-Смирнова показала, что распределение переменных отличалось от нормального. Сравнение категориальных переменных проведено с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (и его модификаций). Оценка функции выживаемости пациентов и анализ выживаемости пациентов проводился по методу Каплана-Мейера и методу регрессии Кокса соответственно.

Результаты

При оценке результатов лечения пациентов с ОКСпСТ были проанализированы такие показатели, как длительность операции, частота возникновения осложнений ЧКВ, фракция выброса (ФВ) левого желудочка, степень хронической сердечной недостаточности по ФВ и классификации В.Х. Василенко и Н.Д. Стражеско.

Проведен анализ длительности операции по восстановлению антеградного кровотока в ИСКА, в зависимости от выполнения баллонной предилатации или бужирования (табл. 5).

Таблица 5

Анализ длительности операции, в зависимости от выполнения баллонной предилатации/бужирования

Table 5

Analysis of surgery duration based on the used strategy (balloon predilation/dilation)

Категории	Длительность операции (мин.)			p
	Me	Q ₁ –Q ₃	n	
1-я группа	40,00	35,00–55,00	147	0,190
2-я группа	40,00	30,00–50,00	62	

Медиана длительности операции в обеих изучаемых группах составила 40 мин. При выполнении статистического анализа длительности ЧКВ (метод Каплана-Мейера), в зависимости от выполнения баллонной предилатации или бужирования, нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,190$).

На основе классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, в зависимости от методики восстановления антеградного кровотока, I стадия хронической сердечной недостаточности (ХСН) верифицирована у 7 (4,80%) больных 1-й группы и 9 (14,50%) пациентов 2-й группы; IIa степень – у 27 (18,40%) и 16 (25,80%) пациентов соответственно; IIb степень – у 91 (61,90%) и 34 (54,80%) больных соответственно, III степень – у 2 (1,4%) пациентов, которым выполнялась баллонная предилатация, у пациентов группы бужирования ИСКА перед имплантацией стента III степени ХСН не установлено.

Исходя из полученных данных, при сравнении степеней хронической сердечной недостаточности по Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко в изучаемых подгруппах нами были установлены статистически значимые различия ($p = 0,028$, Хи-квадрат Пирсона).

Анализ фракции выброса в изучаемых подгруппах показал, что в зависимости от выполнения баллонной предилатации или бужирования ИСКА, были установлены статистически значимые различия ($p = 0,028$, U–критерий Манна-Уитни).

Основываясь на данных предыдущего анализа, в группах исследования была изучена степень хронической сердечной недостаточности по ФВ ЛЖ (табл. 6).

Статистический анализ степени хронической сердечной недостаточности, основанный на оценке ФВ ЛЖ, в зависимости от выполнения баллонной предилатации/бужирования, установил существенные различия ($p = 0,001$, Хи-квадрат Пирсона).

Осложнения ЧКВ в 1-й группе пациентов верифицированы у 58 (39,5%) пациентов, во 2-й группе – у 6 (9,7%) пациентов. Приведенные различия были статистически значимы ($p < 0,001$, Хи-квадрат Пирсона). Шансы неосложненного течения во 2-й группе были выше в 6,082 раза по сравнению с 1-й группой, различия шансов также были статистически значимыми (95% ДИ: 2,462–15,029).

Структура осложнений представлена в таблице 7.

Таблица 6

Анализ хронической сердечной недостаточности по фракции выброса левого желудочка, в зависимости от выполнения баллонной предилатации/бужирования

Table 6

Analysis of chronic heart failure grade classified by left ventricular ejection fraction based on the used strategy (balloon predilation/dilation)

Показатель	Категории	1-я группа	2-я группа	p
ХСН по ФВ ЛЖ	низкая	57 (25,0)	27 (9,9)	< 0,001*
	промежуточная	131 (57,5)	137 (50,0)	
	сохраненная	40 (17,5)	110 (40,1)	

Прим.: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Note: * – differences between parameters are statistically significant ($P < .05$)

Таблица 7

Анализ вида осложнения, в зависимости от выполнения баллонной предилатации/бужирования

Table 7

Analysis of complication types based on the used strategy (balloon predilation/dilation)

Показатель	Категории	1-я группа	2-я группа	p
Вид осложнения	No-reflow	15 (10,2)	1 (1,6)	< 0,001*
	Slow-reflow	43 (29,3)	4 (6,5)	
	не выявлено	89 (60,5)	56 (90,3)	
	Тромбоз стента	0 (0,0)	1 (1,6)	

Прим.: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Note: * – differences between parameters are statistically significant ($P < .05$)

Согласно полученным данным, при анализе исхода лечения в изучаемых группах, нами были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,039$, используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Далее нами был проведен анализ исхода лечения, в зависимости стратегии восстановления антеградного кровотока перед имплантацией коронарного стента. Летальный исход в 1-й группе зарегистрирован у 22 (15,00%) пациентов, во 2-й подгруппе – у 3 (4,8%) пациентов. При сопоставлении исхода лечения в изучаемых группах нами были установлены статистически значимые различия ($p = 0,039$, Хи-квадрат Пирсона).

Шансы летального исхода во 2-й группе были ниже в 3,461 раза по сравнению с 1-й группой, различия шансов не были статистически значимыми (ОШ = 0,289; 95% ДИ: 0,083 – 1,004).

Анализ общей выживаемости у пациентов с ОКСПСТ, в зависимости от методики восстановления антеградного кровотока в ИСКА, установил статистически значимые различия общей выживаемости (во 2-й группе была выше, чем в 1-й группе); оценка осуществлялась с помощью теста отношения правдоподобия и данные были статистически значимыми ($p = 0,027$).

При анализе взаимосвязи общей выживаемости с изучаемыми факторами с помощью метода регрессии Кокса получена модель пропорциональных рисков, согласно которой статистически значимого влияния на общую выживаемость ни одна из изучаемых методик не оказала ($p = 0,056$).

Обсуждение

Патогенез феноменов slow/no-reflow является важнейшей медико-социальной проблемой ввиду высоких показателей летальности и утраты трудоспособности у пациентов с ОКСПСТ. Slow/no-reflow – многофакторные патогенетические процессы, включающие 4 основных звена: 1) дистальную эмболию коронарного русла в бассейне ИСКА; 2) ишемическое повреждение миокарда; 3) реперфузионное поражение сердечной мышцы; 4) индивидуальную (генетическую) предрасположенность к поражению микроциркуляторного русла [1, 4–6].

1. При формировании дистальной эмболии коронарного русла в бассейне ИСКА могут принимать участие как фрагменты атеросклеротической бляшки, так и частицы тромботических масс, которые «вымываются» в дистальное коронарное русло, что в свою очередь может являться причиной обструкции коронарного микроциркуляторного русла. Усугублять течение заболевания, помимо дистальной эмболии, может вазоконстрикция в бассейне пораженной артерии. Таким образом, обтурация микроциркуляторного русла вследствие дистальной микроэмболии в сочетании

с преобладанием гиперкоагуляционных процессов, а также выделение в кровь вазоконстрикторов и провоспалительных агентов способствует ухудшению течения заболевания у пациентов с ОКСПСТ [4, 7–9].

Косвенным подтверждением важности влияния дистальной эмболии в формировании slow/no-reflow являются результаты исследования, выполненного Н. Zhou и соавт. (2014). Авторы доказали, что риск возникновения феноменов slow/no-reflow повышается с увеличением просвета (более 4 мм) ИСКА [10].

2. Ишемическое повреждение миокарда. При возникновении феномена slow/no-reflow изменяется проницаемость сосудистой стенки по типу интерстициального отека, увеличиваются промежутки между эндотелиоцитами, вследствие чего происходит миграция форменных элементов крови в окружающие ткани и происходит увеличение размеров кардиомиоцитов [11].

3. Реперфузионное повреждение миокарда. Выполнение успешного ЧКВ способствует достаточно быстрому восстановлению антеградного кровоснабжения в ИСКА после различной по времени продолжительности ишемического периода [12–14].

4. Индивидуальная предрасположенность к повреждению микроциркуляторного русла коронарных артерий. Как и при формировании атеросклеротической бляшки в частности, и мультифокального атеросклеротического поражения в целом, имеет значение наличие первичной генетической или вторичной приобретенной предрасположенности [4].

В ходе исследования Y. Yalcin и соавт. (2019) установлено, что при гомозиготном типе наследования у пациентов эндотелиальной синтазы монооксида азота, риск развития феноменов slow/no-reflow значительно выше ($p = 0,016$). В то время как наличие гетерозиготного типа не ассоциировано с его формированием [15].

На протяжении нескольких лет на основе публикаций в качестве прогностического критерия формирования феноменов slow/no-reflow выступают оценки по шкалам CHA₂DS₂-VASc и CHA₂DS₂-VASc-HSF. При оценке по CHA₂DS₂-VASc в 2 и более баллов, чувствительность в прогнозировании slow/no-reflow составила от 66 до 88%, а специфичность – от 59 до 67% (ДИ 0,79–0,88) [16–18].

Стратегия восстановления антеградного кровотока без выполнения баллонной преддилатации в последние годы имеет все больше и больше сторонников ввиду того, что отсутствие предварительной дилатации баллоном может снизить риск возникновения описанных выше патогенетических механизмов и, как следствие, уменьшить риск развития феноменов slow/no-reflow [19].

Также тактика бужирования ИСКА имеет свои ограничения, такие как: недостаточная визуализации

пораженного сегмента, некорректная оценка ее диаметра и неоптимальное позиционирование стента [20].

При выполнении исследования было принято за гипотезу, что предилатация может являться фактором, который приводит к дистальной эмболии. Именно поэтому важно отметить, что все пациенты были сопоставимы по степени тяжести, локализации и характеру поражения коронарных артерий, а также факторам предрасположенности к развитию феномена no/slow-reflow, которые были доступны для изучения.

В нашей работе было продемонстрировано, что риск возникновения феноменов slow/no-reflow у пациентов с кровотоком TIMI 0 статистически значимо ниже ($p = 0,001$, Хи-квадрат Пирсона) в группе пациентов, которым для восстановления антеградного кровотока выполнено бужирование ИСКА, а функциональные исходы лечения пациентов (степень ХСН, общая выживаемость) также были лучше у пациентов, которым проведено бужирование инфаркт-связанной коронарной артерии ($p = 0,001$, Хи-квадрат Пирсона).

Кроме того, выполнение бужирования ИСКА было ассоциировано с сохранением ФВ левого желудочка в сравнении с группой пациентов, которым для восстановления антеградного кровотока применялась баллонная ангиопластика ($p < 0,001$, Хи-квадрат Пирсона).

Заключение

Таким образом, в ходе исследования подтверждена гипотеза о снижении риска возникновения феноменов slow/no-reflow и связанных с ними показателей 30-дневной общей летальности у пациентов с TIMI 0 при выполнении бужирования ИСКА. Также обоснована эффективность применения предложенной стратегии ЧКВ с улучшением функциональных исходов у выживших пациентов с ОКСпСТ.

Литература/References

1. Под ред. Алекаян Б.Г. *Рентгенэндоваскулярная хирургия. Национальное руководство: в 4 т. Т. 2. Ишемическая болезнь сердца*. Литтерра; 2017:399–426.
Alekyan BG, ed. *Endovascular Surgery. Textbook: Four-Volume Edition. Vol 2. Ischemic Heart Disease*. Litterra; 2017:399–426. (In Russ.).
2. Сазанов Г.В., Белоконов О.С. Влияние предилатации на частоту возникновения феномена no/slow-reflow у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(2):284–288. <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-284>
Sazanov GV, Belokon' OS. The effect of predilation on the incidence of the no/slow-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation. *Kazan Medical Journal*. 2020;101(2):284–288. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-284>
3. Ma M, Wang L, Diao KY, et al. A randomized controlled clinical trial of prolonged balloon inflation during stent deployment strategy in primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study. *BMC*

Cardiovasc Disord. 2022;22(1):30. PMID: 35120436. PMCID: PMC8815170. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02477-0>

4. Montone RA, Camilli M, Del Buono MG, et al. No-reflow: update on diagnosis, pathophysiology and therapeutic strategies. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2020;21(6 suppl 1):4S–14S. (In Italian). PMID: 32469339. <https://doi.org/10.1714/3373.33487>

5. Исхаков М.М., Тагирова Д.Р., Газизов Н.В., Нугайбекова Л.А., Сайфутдинов Р.Г. Феномен “no-reflow”: клинические аспекты неудачи реперфузии. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(3):391–396. <https://doi.org/10.17750/KMJ2015-391>

Iskhakov MM, Tagirova DR, Gazizov NV, Nugaybekova LA, Sayfutdinov RG. «No-reflow» phenomenon: clinical aspects of reperfusion failure. *Kazan Medical Journal*. 2015;96(3):391–396. (In Russ.). <https://doi.org/10.17750/KMJ2015-391>

6. Yaméogo NV, Guenancia C, Porot G, et al. Predictors of angiographically visible distal embolization in STEMI. *Herz*. 2020;45(3):288–292. PMID: 29926119. <https://doi.org/10.1007/s00059-018-4723-1>
<https://doi.org/10.17750/KMJ2015-391>

7. Heusch G, Skyschally A, Kleinbongard P. Coronary microembolization and microvascular dysfunction. *Int J Cardiol*. 2018;258:17–23. PMID: 29429637. <https://doi.org/10.1016/j.ij-card.2018.02.010>

8. Журавлев А.С., Азаров А.В., Семитко С.П., Иоселиани Д.Г. Феномен no-reflow во время первичного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным коронарным тромбозом. Патогенез и предикторы no-reflow. *Кардиология*. 2021;61(2):99–105. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.2.n1175> 99-105

Zhuravlev AS, Azarov AV, Semitko SP, Ioseliani DG. The no-reflow phenomenon during primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction due to massive coronary thrombosis. Pathogenesis and predictors of no-reflow. *Kardiologiya*. 2021;61(2):99–105. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.2.n1175> 99-105

9. Claeys MJ, Bosmans J, De Ceuninck M, et al. Effect of intracoronary adenosine infusion during coronary intervention on myocardial reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2004;94(1):9–13. PMID: 15219500. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.03.021>

10. Zhou H, He XY, Zhuang SW, et al. Clinical and procedural predictors of no-reflow in patients with acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *World J Emerg Med*. 2014;5(2):96–102. PMID: 25215156. PMCID: PMC4129879. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2014.02.003>

11. Reffelmann T, Kloner RA. The no-reflow phenomenon: a basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion. *Basic Res Cardiol*. 2006;101(5):359–372. PMID: 16915531. <https://doi.org/10.1007/s00395-006-0615-2>

12. Wu MY, Yang GT, Liao WT, et al. Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury. *Cell Physiol Biochem*. 2018;46(4):1650–1667. PMID: 29694958. <https://doi.org/10.1159/000489241>

13. Wang J, Toan S, Zhou H. New insights into the role of mitochondria in cardiac microvascular ischemia/reperfusion injury. *Angiogenesis*. 2020;23(3):299–314. PMID: 32246225. <https://doi.org/10.1007/s10456-020-09720-2>

14. Li Y, Palmer A, Lupu L, Huber-Lang M. Inflammatory response to the ischaemia-reperfusion insult in the liver after major tissue trauma. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2022;48(6):4431–4444. PMID: 35831749. PMCID: PMC9712415. <https://doi.org/10.1007/s00068-022-02026-6>

15. Yalcin Y, Biyik I, Akturk E, et al. Association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (Glu298Asp)

and coronary no-reflow phenomenon in acute myocardial infarction. *Advances in Hygiene and Experimental Medicine*. 2019;73:529–535. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0013.5253>

16. Ashoori A, Pourhosseini H, Ghodsi S, et al. CHA2DS2-VASc score as an independent predictor of suboptimal reperfusion and short-term mortality after primary PCI in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(2):35. PMID: 30717292. PMCID: PMC6409514. <https://doi.org/10.3390/medicina55020035>

17. Ipek G, Onuk T, Karatas MB, et al. CHA2DS2-VASc score is a predictor of no-reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous intervention. *Angiology*. 2016;67(9):840–845. (In English, Spanish). PMID: 26685178. <https://doi.org/10.1177/0003319715622844>

18. Mirbolouk F, Gholipour M, Salari A, et al. CHA2DS2-VASc score predict no-reflow phenomenon in primary percutaneous coronary intervention in primary percutaneous coronary intervention. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2018;10(1):46–52. PMID: 29707178. PMCID: PMC5913693. <https://doi.org/10.15171/jcvtr.2018.08>

19. Namazi M, Mahmoudi E, Safi E, et al. The no-reflow phenomenon: is it predictable by demographic factors and routine laboratory data?. *Acta Biomed*. 2021;92(5):e2021297. PMID: 34738591. PMCID: PMC8689329 <https://doi.org/10.23750/abm.v92i5.10053>

20. Kim BG, Cho SW, Seo J, et al. Effect of direct stenting on microvascular dysfunction during percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: a randomized pilot study. *J Int Med Res*. 2022;50(9):1–9. PMID: 36177850. PMCID: PMC9528029. <https://doi.org/10.1177/03000605221127888>

Сведения об авторах

Сазанов Григорий Вячеславович, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Ставропольская краевая клиническая больница (Ставрополь, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0277-1880>

Шугушев Заурбек Хасанович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии факультета непрерывного медицинского образования, Медицинский институт Российского университета дружбы народов (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5335-5062>

Белоконь Олег Сергеевич, к. м. н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Ставропольская краевая клиническая больница (Ставрополь, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5794-1085>

Ермаков Сергей Васильевич, к. м. н., врач-невролог нейрохирургического отделения № 1, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Ставропольская краевая клиническая больница (Ставрополь, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5679-1775>

Хрипунова Алеся Александровна, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, медицинской профилактики и информатики, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8734-4188>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Grigoriy V. Sazanov, Interventional Radiologist, Division of Image-Guided Diagnosis and Surgery, Stavropol Regional Clinical Hospital (Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0277-1880>

Zaurbek Kh. Shugushev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Cardiovascular Surgery Department, Faculty of Continuous Medical Education, Institute of Medicine, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5335-5062>

Oleg S. Belokon, Cand. Sci. (Med.), Head of the Division of Image-Guided Diagnosis and Surgery, Stavropol Regional Clinical Hospital (Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5794-1085>

Sergey V. Ermakov, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Neurosurgery Unit No. 1, Interventional Radiologist, Division of Image-Guided Diagnosis and Surgery, Stavropol Regional Clinical Hospital (Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5679-1775>

Alesya A. Khripunova, Associate Professor at the Department of Public Health and Health Care, Preventive Health Care and Health Informatics, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8734-4188>

Conflict of interest: none declared.



Аэропалинологический мониторинг состояния окружающей среды в отдельно взятом регионе как фактор профилактики поллиноза

©И.И. Павлюченко¹, Я.В. Клименко^{1*}, Н.В. Федотова², Е.А. Коков¹, Л.Н. Кокова¹,
А.П. Сторожук¹, О.В. Цымбалов¹

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

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

* Я.В. Клименко, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, yana.klimenk@mail.ru

Поступила в редакцию 31 марта 2023 г. Исправлена 24 апреля 2023 г. Принята к печати 2 июня 2023 г.

Резюме

Введение: Распространенность и тяжесть аллергических заболеваний, в том числе поллинозов, увеличиваются во всем мире. Сезонный аллергический ринит развивается вследствие сложного взаимодействия генов и проявляется под влиянием экологических факторов. Основной средовой фактор развития аллергии – пыльца растений. Непрерывное изучение и анализ аэропалинологического спектра имеют полифункциональную направленность и важное значение при определении профилактических мер аллергических заболеваний. Кроме того, являются основой экологического мониторинга атмосферного воздуха.

Цель исследования: Аэропалинологический мониторинг воздушной среды г. Краснодара и оценка обращаемости пациентов с поллинозом в различных территориальных образованиях Краснодарского края по данным Краснодарского краевого аллергологического центра.

Материалы и методы: Оценка обращаемости населения за специализированной аллергологической медицинской помощью в крае проводилась ретроспективно на основании полученных в 2022 г. статистических данных Краснодарского краевого аллергологического центра. Влияние аэрополлютантов оценивалось по данным аэропалинологического мониторинга воздушного пространства г. Краснодара в период основного пыления таксонов травянистых растений (01.04.2022–31.10.2022 гг.) в соответствии с установленной методикой. Обработка данных, формирование основных параметров сезона пыления осуществлялись в программах AeRobiology и Microsoft Excel 2010.

Результаты: Согласно учетным данным Краснодарского краевого аллергологического центра, всего в 2022 г. было поставлено на учет 37212 человек с диагнозом J45.0, J46 и 20012 человек с диагнозом J30.1–J30.4. В результате мониторинга выявлены в воздушном спектре г. Краснодара 8 аллергенных таксонов травянистых растений. Установлено увеличение суммарной сезонной концентрации пыльцы в среднем в 1,8 раз в 2022 г. по сравнению с предыдущими периодами мониторинга в 2018–2021 гг.

Заключение: Сравнительная оценка заболеваемости и аэрополлютантной обстановки имеет важное значение для персонализированной медицины и здоровьесберегающих технологий.

Ключевые слова: поллиноз, аэропалинологические исследования, аллергические заболевания

Цитировать: Павлюченко И.И., Клименко Я.В., Федотова Н.В. и др. Аэропалинологический мониторинг состояния окружающей среды в отдельно взятом регионе как фактор профилактики поллиноза. *Инновационная медицина Кубани.* 2023;(3):62–70. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-62-70>



Air Pollen Monitoring in a Specific Region as a Part of the Pollinosis Prevention

©Ivan I. Pavlyuchenko¹, Yana V. Klimenko^{1*}, Natalia V. Fedotova², Evgeny A. Kokov¹,
Lyudmila N. Kokova¹, Aleksandr P. Storozhuk¹, Oleg V. Tsymbalov¹

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

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

* Yana V. Klimenko, Kuban State Medical University, Krasnodar, ulitsa Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, yana.klimenk@mail.ru

Received: March 31, 2023. Received in revised form: April 24, 2023. Accepted: June 2, 2023.

Abstract

Background: The prevalence and severity of allergic diseases, including pollinosis, are increasing worldwide. Hay fever develops due to the complex interaction of genes and manifests itself due to exogenous factors. The main environmental etiology of allergy is plant pollen. Continuous study and analysis of the air pollen spectrum constitute the basis of air monitoring and are important in developing preventive measures for allergic diseases.

Objective: To perform an air pollen monitoring in Krasnodar and to assess the treatment of patients with pollinosis in various cities and districts of the Krasnodar Region according to the Krasnodar Regional Allergy Center data.

Materials and methods: We retrospectively analyzed the patients seeking medical care due to allergy in the Krasnodar Region using the statistical data obtained in 2022 from the Krasnodar Regional Allergy Center. We assessed the effects of air pollen pollution according to the data of air pollen monitoring in Krasnodar during the main activity of herbaceous plants' taxa (from April 1, 2022 to October 31, 2022). We used AeRobiology and Microsoft Excel 2010 tools for data processing and development of the main parameters of the pollen season.

Results: According to the Krasnodar Regional Allergy Center data, there were 37,212 people diagnosed with J45.0, J46 and 20,012 people diagnosed with J30.1-30.4 in 2022. We identified 8 allergenic taxa of herbaceous plants in the Krasnodar air. We found that the total seasonal pollen concentration increased by an average of 1.8 in 2022 compared to previous monitoring periods in 2018-2021.

Conclusions: Comparative assessment of the prevalence of pollinosis and the air pollen monitoring are important for effective medical care.

Keywords: pollinosis, air pollen studies, allergic diseases

Cite this article as: Pavlyuchenko IL, Klimenko YV, Fedotova NV, et al. Air pollen monitoring in a specific region as a part of the pollinosis prevention. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;(3):62–70. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-62-70>

Введение

Аллергические заболевания (АЗ), в том числе атопические, являются следствием неадекватного, чрезмерно выраженного иммунного ответа на попадание в организм чужеродных веществ – антигенов [1]. С каждым годом во всем мире растет число заболеваний данной группы [1, 2]. Наиболее интенсивно увеличивается количество и частота такого АЗ как поллиноз [3]. Согласно данным эпидемиологических исследований, численность населения, страдающего поллинозом, возрастает на 20% каждые 10 лет и достигает в настоящее время 20% в мире, 30% в России, а в Краснодарском крае – более 40% [4, 5].

Развитию Ig-E-опосредованных АЗ способствуют разнообразные по природе и происхождению причины, такие как генетическая предрасположенность, факторы внешней среды, образ жизни, а также состояние здоровья конкретного организма в целом [6]. Поллиноз имеет сложную многофакторную природу с наследственной предрасположенностью, поэтому во всем мире ведется активный поиск генов, участвующих в развитии и особом индивидуальном характере течения данного аллергического заболевания [7–9]. В настоящее время идентифицировано более 150 генов-кандидатов АЗ, однако только часть из них ассоциирована с АЗ [10–12].

Установлено, что основным средовым фактором развития поллиноза выступает пыльца аллергенных растений [13]. Характерной особенностью пыльцевых зерен является их высокая ферментативная активность, наличие различных аллергенных белков-антигенов [14]. Важно отметить, что за счет своих морфофизиологических свойств и под влиянием таких климатических факторов, как ветер, пыльцевые зерна из тех регионов, где цветение начинается раньше, могут с воздушными массами переноситься на различные по дальности территории, вызывая не характерные для данного региона АЗ. Так, в Москве заболеваемость амброзийным поллинозом составляет 15%, при этом отмечено, что пыльца амброзии в воздушном бассейне города имеет в основном заносное происхождение, и, прежде всего, из южных регионов страны [15].

Вопрос мониторинга климатических факторов, как основных предикторов аллергических заболеваний, остается актуальной эколого-медицинской проблемой во всем мире. В европейских странах развита система аэропаллинологического контроля за состоянием окружающей среды, что отразилось в создании Международной ассоциации аэробióлогов (International Association for Aerobiology, IAA) и единой европейской аэропаллинологической сети (European Aeroallergen Network, EAN) [5].

В Краснодарском крае изучение аэропаллинологической обстановки проводилось в 1966–1970 гг. Профессор А.И. Остроумов исследовал этиологию поллинозов и внес значительный вклад в развитие аэропаллинологии в рамках не только региона, но и страны в целом [16]. Постоянный динамический мониторинг в крае возобновился с 2018 г. [5]. В 2021 г. станция мониторинга ФГБОУ ВО «Кубанского государственного медицинского университета» Минздрава РФ была включена в интерактивную карту мира станций аэропаллинологического мониторинга Центра аллергии и окружающей среды при Мюнхенском техническом университете (<https://www.zaum-online.de/pollen-map.html>).

Таким образом, оценка состояния пыльцевого спектра воздушного пространства г. Краснодара является высоко актуальной не только для края, но и для ЮФО, страны и мира в целом из-за широкого распространения пыльцы аллергенного характера. При этом наибольшую ценность аэропаллинологические исследования могут представлять в совокупности с данным оценки заболеваемости поллинозами и сезонной обращаемости за специализированной помощью лиц, страдающих АЗ в отдельно взятом регионе (на примере Краснодарского края, по данным официальной статистики). Это позволяет определить взаимосвязь заболеваемости с уровнем загрязнения окружающей среды аэрополлютантами и предоставить возможность к проведению своевременных персонифицированных лечебно-профилактических мероприятий, а также точному прогнозированию сезонных периодов обострения, что важно для аллергологической службы не только края, но и страны в целом.

Цель исследования

Аэропаллинологический мониторинг воздушной среды г. Краснодара и оценка обращаемости пациентов с поллинозом в различные территориальные образования Краснодарского края по данным Краснодарского краевого аллергологического центра (ККАЦ).

Материалы и методы

Оценка состояния учета заболеваемости АЗ (J30.1–30.4 «Аллергический ринит», J45.0 «Бронхиальная астма с преобладанием аллергического компонента», J46 «Астматический статус») выполнялась ретроспективно на основании полученных в 2022 г. обобщенных статистических данных ККАЦ.

Аэропаллинологическое исследование проводилось в период пыления таксонов травянистых растений, как основных продуцентов аллергенной пыльцы в Краснодарском крае – с 1 апреля по 31 октября 2022 г. Станция мониторинга – волюметрический пыльцеуловитель VPPS 2000 Lanzoni была установлена в центральной части г. Краснодара (здание ФГБОУ ВО «КубГМУ» МЗ РФ) на уровне 12,5 м. Исследование

проводилось в соответствии с инструктивными данными [17] с использованием специальной микроскопической техники на основании изготовленных микропрепаратов ($n = 214$). Расчет абсолютного содержания пыльцевых зерен осуществлялся в соответствии с рекомендациями Мейер-Меликян и др. [18].

Для построения диаграмм использовалась программа Microsoft Excel 2010 (<https://excel-load.com/excel-2010.html>). Обработка данных, формирование основных параметров сезона пыления, составление календаря пыления осуществлялось в программе AeRobiology (<https://rdrr.io/cran/AeRobiology>). Для характеристики пыления каждого таксона использовали дату начала и окончания пыления, основной период пыления (ОПП), дату и интенсивность пика, общее содержание пыльцы за сезон. ОПП определялся как период, в течение которого в воздухе циркулирует 90% от суммарного годового содержания пыльцы аллергенных растений каждого таксона [19].

Результаты

По данным статистики ККАЦ проведен анализ по отдельным территориальным образованиям Краснодарского края в 2022 г. общего количества лиц, зарегистрированных с аллергопатологией (аллергический ринит (АР), бронхиальная астма (БА), астматический статус (АС)). Результаты обращаемости населения и постановки на учет с диагнозом J30.1–30.4, J45.0 и J46 приведены в таблице 1.

В Краснодарском крае, по данным ККАЦ, в 2022 г. было поставлено на учет 37212 человек с диагнозом J45.0 «Бронхиальная астма с преобладанием аллергического компонента», J46 «Астматический статус» и 20012 человек с диагнозом J30.1–30.4 «Аллергический ринит», что составляет 0,35% (АР) и 0,66% (БА, АС) от общего количества лиц, проживающих в крае. Обращаемость населения за медицинской помощью по данным регистрации учета в ККАЦ не превышала 4% от общего количества лиц, проживающих в отдельно взятых территориальных образованиях края. При этом необходимо отметить значимо большее количество состоящих на учете с аллергопатологией лиц, зарегистрированных и проживающих в г. Краснодаре, как с диагнозом АР (0,63%), так и БА с АС (0,87%). В Славянском районе преобладало количество обращений лиц с АР (0,91%). Вторым по численности обращений за медицинской помощью с АР являлся Усть-Лабинский район (0,63%), как и город Краснодар (0,63%). Отмечалось максимальное количество обращений с диагнозом БА с АС в Тихорецком (3,00%), Выселковском (1,18%) и Калининском (1,10%) районах.

В 2022 г. в Краснодаре проведен аэропаллинологический мониторинг в период наибольшей обращаемости населения Краснодарского края за медицинской

Таблица 1

Состояние учета заболеваемости аллергическим ринитом, бронхиальной астмой с преобладанием аллергического компонента, астматическим статусом по данным краевого аллергологического центра ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1», 2022 г.

Table 1

Incidence of hay fever, bronchial asthma with a predominant allergic component, status asthmaticus according to the Regional Allergy Center data (Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1), 2022

Район	Численность населения, чел.	Аллергический ринит		Бронхиальная астма с преобладанием аллергического компонента, астматический статус	
		Зарегистрировано заболеваний всего, чел.	Обращаемость от всего населения, %	Зарегистрировано заболеваний всего, чел.	Обращаемость от всего населения, %
г. Краснодар	1062557	6679	0,63	9278	0,87
Славянский р-н	132763	1211	0,91	658	0,67
г. Анапа	213617	1116	0,52	1703	0,80
г. Сочи	519156	807	0,16	1981	0,38
г. Новороссийск	343242	673	0,20	1710	0,50
Крымский р-н	135721	650	0,48	659	0,49
Динской р-н	144497	648	0,45	701	0,49
Усть-Лабинский р-н	102858	648	0,63	501	0,49
Каневской р-н	100494	615	0,61	848	0,84
г. Геленджик	114240	585	0,51	526	0,46
Тихорецкий р-н	111327	522	0,47	3341	3,00
г. Армавир	186147	460	0,25	1184	0,64
Красноармейский р-н	103832	392	0,38	722	0,70
Туапсинский р-н	126812	381	0,30	860	0,68
Северский р-н	124888	379	0,30	600	0,48
Отраденский р-н	63916	376	0,59	215	0,34
Белореченский р-н	107205	324	0,30	676	0,63
Ленинградский р-н	62503	300	0,48	400	0,64
Мостовский р-н	69026	294	0,43	435	0,63
Брюховецкий р-н	49159	260	0,53	207	0,42
Выселковский р-н	56078	237	0,42	660	1,18
г. Горячий Ключ	72726	237	0,33	558	0,77
Апшеронский р-н	98371	195	0,20	503	0,51
Тимашевский р-н	107144	186	0,17	342	0,32
Кореновский р-н	85767	180	0,21	308	0,36
Кавказский р-н	118823	162	0,14	436	0,37
Приморско-Ахтарский р-н	57618	151	0,26	449	0,78
Абинский р-н	98900	146	0,15	932	0,94
Гулькевичский р-н	98362	129	0,13	658	0,67
Белоглинский р-н	29716	128	0,43	256	0,86
Лабинский р-н	92608	122	0,13	395	0,43
Староминский р-н	40369	111	0,27	126	0,31
Калининский р-н	51205	104	0,20	564	1,10
Новокубанский р-н	84613	100	0,12	499	0,59
Ейский р-н	135016	89	0,07	705	0,52
Курганинский р-н	100969	84	0,08	431	0,43
Крыловский р-н	34785	79	0,23	188	0,54
Темрюкский р-н	127788	63	0,05	442	0,35
Тбилисский р-н	48008	58	0,12	204	0,42
Павловский р-н	62845	48	0,08	222	0,35
Куцевский р-н	64358	45	0,07	346	0,54
Успенский р-н	38841	21	0,05	171	0,44
Новопокровский р-н	42034	16	0,04	263	0,63
Щербиновский р-н	34275	2	0,01	358	1,04

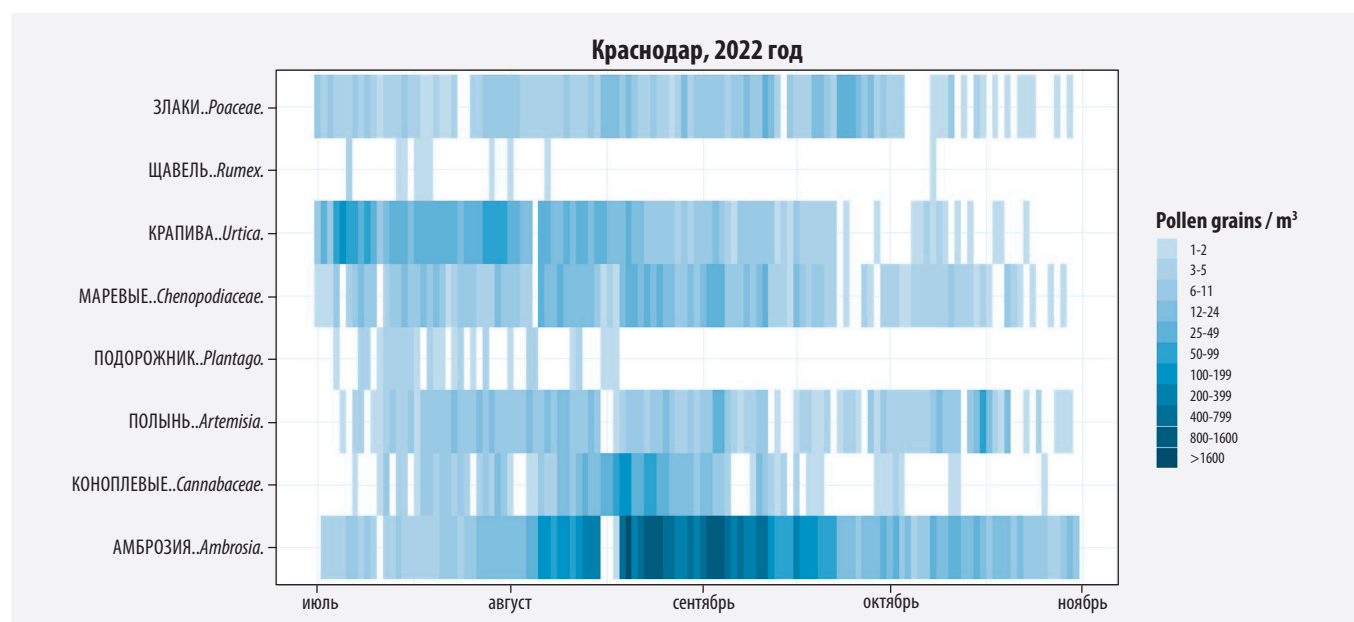


Рисунок 1. Календарь пыления травянистых растений в летне-осенний период 2022 г. в г. Краснодар
Figure 1. Herbaceous plants' pollen season (summer-autumn 2022) in Krasnodar

помощью по поводу обострения сезонной аллергии (летне-осенний период). В данном периоде отмечается пыление основных продуцентов аллергенной пыльцы в регионе – травянистых растений, в том числе сорных трав, пыльца которых многократно фиксировалась в воздушном спектре исследуемого региона.

В результате проведенных аэропалинологических исследований были получены данные по концентрации аэроаллергенов в воздушной среде г. Краснодара, установлен основной таксономический состав. Полученные результаты были обработаны и представлены в виде календаря пыления в ОПП травянистых растений (июль-октябрь 2022 г.) (рис. 1).

В воздушном спектре городской среды выявлены 8 таксонов: травянистые аллергенные растения – амброзия (*Ambrosia*), злаки (*Poaceae*), маревые

(*Chenopodiaceae*), полынь (*Artemisia*), щавель (*Rumex*), подорожник (*Plantago*), коноплевые (*Cannabaceae*), а также крапива (*Urtica*), пыльцевые зерна которой не являются аллергенными, однако фиксируются в атмосфере в значительных количествах. Установлено, что в воздушном спектре г. Краснодара превалировала пыльца рода *Ambrosia*, суточная концентрация которой превышала 1000 пз/м³ в период максимального пыления растений. За анализируемый период отмечалось непрерывное пыление злаков, крапивы, маревых, полыни и амброзии. Фиксировались незначительные концентрации щавеля и подорожника.

Для установления сезона начала и окончания пыления, ОПП, интенсивности пика, данные по пылению травянистых растений были обработаны в аэриобиологической программе и представлены в виде таблицы 2.

Таблица 2
Особенности пыления травянистых растений в летне-осенний период 2022 в г. Краснодаре
Table 2
Features of herbaceous plants' pollen season (summer-autumn 2022) in Krasnodar

Таксон	Дата начала пыления	День начала пыления от 01 января	Дата окончания пыления	День окончания пыления от 01 января	Интенсивность пика, пз/м³	Дата пика	Продолжительность ОПП, дни	Суммарная годовая концентрация, пз/м³
Амброзия	07.08	219	24.09	267	8203	20.08	49	26067
Злаки	28.04	118	01.10	274	130	28.05	157	2280
Маревые	25.06	176	14.10	287	32	25.08	112	1035
Крапива	03.06	154	14.09	257	117	05.07	104	2317
Коноплевые	18.07	199	16.09	259	106	20.08	61	1067
Подорожник	06.05	126	05.08	217	57	21.05	92	464
Полынь	13.06	164	20.10	293	55	16.10	130	819
Щавель	01.04	91	07.10	280	8	03.04	190	94
ИТОГО:								34143

Суммарная годовая концентрация амброзии составила 76,35% от общего объема пыльцевой продукции в наблюдаемый период. В воздушном спектре городской среды суммарная годовая концентрация пыльцы крапивы составила 6,79%, злаков – 6,68%, коноплевых – 3,12%, маревых – 3,03%, полыни – 2,40%. Суммарная годовая концентрация подорожника и щавеля была незначительной (1,64% от общей пыльцевой массы).

В 2022 г. первыми в начале наблюдения были зафиксированы пыльцевые зерна злаков – 28 апреля, продолжительность ОПП – 157 дней; подорожника – 6 мая, ОПП – 92 дня; щавеля – 01 апреля, ОПП – 190 дней. Начало ОПП полыни было установлено в первой декаде июня – 13 июня, длительность пыления составила 130 дней. Первые пыльцевые зерна маревых фиксировались 25 июня, ОПП – 112 дней, а коноплевых – 18 июля, ОПП – 61 день. Пыльцевые зерна основного пылящего таксона в регионе – амброзии наблюдались с 7 августа, ОПП составил 49 дней.

Проведен сравнительный анализ пыления травянистых аллергенных растений в период 2018–2022 гг. Рассчитана суммарная сезонная концентрация пыльцы травянистых растений (рис. 2).

На основании проведенных динамических исследований установлено, суммарная пыльцевая продукция в период пыления таксонов травянистых растений составила в 2022 г. – 34055 пз/м³, 2021 г. – 17415 пз/м³, 2020 г. – 17406 пз/м³, 2019 – 23345 пз/м³, 2018 г. – 30230 пз/м³.

Пыльца рода *Ambrosia* превалировала в пыльцевом спектре городской среды в течение всего анализируемого периода в 2018–2022 г. Так, в 2018 г. удельный

вес пыльцы рода *Ambrosia* составил 79% от суммарного пыльцевого объема травянистых растений, 2019 г. – 61%, 2020 г. – 68%, а в 2021 г. – 59%.

Также важно отметить, что таксономический состав за наблюдаемый 5-летний период не изменялся. В значительных концентрациях, помимо амброзии, фиксировалась пыльца крапивы, маревых, полыни и злаков.

Наблюдалось изменение сроков начала пыления и длительности ОПП рассматриваемых таксонов. Самое раннее начало пыления амброзии было зафиксировано в 2020 г. – 29 июля (ОПП в данный сезон составил 63 дня), самое позднее – 20 августа 2018 г. (ОПП – 40 дней). Крапива начинала пылить в конце июня – начале июля, однако в 2021 г. первые пыльцевые зерна фиксировались 7 мая (ОПП – 131 день). Для злаков наиболее раннее начало пыления было зафиксировано в 2020 г. – 25 апреля (ОПП – 159 дней), наиболее позднее – 3 мая в 2021 г. (ОПП – 149 дней). Самое раннее пыление полыни наблюдалось 04 июня в 2020 г. (ОПП – 130 дней), а наиболее позднее 19 июля в 2019 г. (ОПП – 75 дней). Первые пыльцевые зерна маревых ранее всего фиксировались в 2018 г. – 16 июня (ОПП – 104 дня), более позднее время начала пыления в 2021 г. – 8 июля (ОПП – 87 дней). Максимально раннее пыление коноплевых было зафиксировано в 2021 г. – 1 июля (ОПП – 67 дней), наиболее позднее – 27 июля в 2019 г. (ОПП – 58 дней). Дата начала пыления подорожника ранее всего зафиксирована 1 мая в 2021 г. (ОПП – 120 дней), щавеля – 10 марта в 2019 г. (ОПП – 180 дней). Самая поздняя дата начала пыления подорожника – 28 июня в 2018 г. (ОПП – 95 дней), щавеля также в 2018 г. – 12 июля (ОПП – 77 дней).

Обсуждение

Относительно невысокие показатели заболеваемости поллинозами, представленные в исследовании, не отражают истинной картины распространенности данной патологии. Пациенты с пыльцевой аллергией не всегда обращаются к специалистам для диагностики заболевания и подбора индивидуальной схемы лечения, лечатся самостоятельно по разным причинам, приобретая противоаллергические лекарства в аптеке, и, следовательно, информация по данным случаям не попадает в официальную статистику медицинских организаций.

Причиной низкой обращаемости по данным официальной статистики может являться также отсутствие профильных специалистов – аллергологов-иммунологов в медицинских организациях отдельных территориальных образованиях края, что, соответственно, приводит к невозможности проведения специфического аллергологического обследования и постановки точного диагноза (<https://rosstat.gov.ru>).

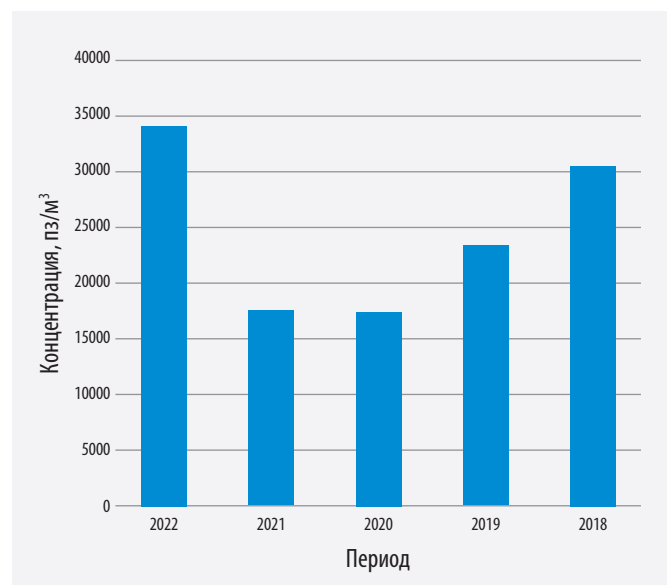


Рисунок 2. Суммарная сезонная концентрация пыльцы травянистых растений г. Краснодара в динамике 5 лет (2018–2022 гг.)

Figure 2. Total seasonal pollen concentration of herbaceous plants in Krasnodar within 5 years (2018–2022)

При обращении пациентов с АЗ в коммерческие негосударственные медицинские организации данные по заболеваемости в официальную статистику также не передаются. С другой стороны, можно говорить о низкой информированности населения о факторах развития АЗ, в том числе о концентрации аэрополлютантов в атмосфере воздуха [5] и функционировании станции аэропалинологии в крае.

На основании аэропалинологического мониторинга, проводимого в 2018–2022 гг., установлено: концентрационные колебания изучаемых аэрополлютантов по годам имеют определенную параболическую структуру, при этом наблюдается увеличение суммарной сезонной концентрации пыльцы в среднем в 1,8 раз в 2022 г. в сравнении с предыдущими периодами мониторинга (2018–2021 гг.). Имеющиеся в литературе данные об аэропалинологических исследованиях в других регионах, а также результаты собственных исследований, дают основание говорить, что в последние годы повсеместно фиксируется увеличение пылевой продукции аллергенных растений в атмосфере воздуха [15, 20].

Важно отметить, что основным таксоном, преобладающим в воздушном спектре городской среды среди травянистых аллергенных растений за 5-летний период наблюдений (2018–2022 гг.) стала *Ambrosia*, суточная концентрация которой в ОПП составляла более 1000 пз/м³, что говорит о повышенной аллергенной нагрузке, являясь основополагающим фактором развития и обострения заболеваемости поллинозом не только в регионе исследования, но и в отдаленных территориях страны за счет дальнего переноса. Установлено колебание в датах начала и окончания пыления в разные годы, на что важно обращать внимание «аллергиков» и специалистов. Изменение вегетационного периода, а точнее, более раннее цветение растений, возможно, связано с влиянием климатических условий и требует дальнейшего исследования и анализа [16].

Заключение

Таким образом, анализ пыления травянистых аллергенных растений в 2018–2022 гг. показал, что пылевая продукция по годам имеет определенную цикличность с тенденцией количественного увеличения пыльцы и фиксацией концентрационных колебаний в ОПП. Это требует дальнейшего проведения аэропалинологического мониторинга с учетом климатических факторов как в г. Краснодаре, так и одновременно в других территориальных образованиях Краснодарского края, в особенности в тех административных округах, где фиксируются высокие показатели заболеваемости поллинозом.

В 2022 г. установлена низкая учетная статистика больных АЗ (АР, БА с АС) в отдельных территориаль-

ных образованиях Краснодарского края, которая не отражает истинного характера распространенности заболеваемости. В связи с этим необходимо проводить информационно-просветительские мероприятия с населением и медицинскими специалистами для оптимизации работы аллергологической службы.

Необходимо расширить области изучения аэробиологии и аэропалинологии с публикацией данных по Краснодарскому краю в официальных СМИ, интернет-ресурсах (например, <https://allergotop.com>), что важно с учетом вышеприведенных данных и проблем.

Литература/References

- Новиков Д.К., Новиков П.Д., Выхристенко Л.Р., Титова Н.Д. *Аллергические болезни: пособие*. ВГМУ; 2012.
Novikov DK, Novikov PD, Vykhristenko LR, Titova ND. *Allergic Diseases: Textbook*. VG MU; 2012. (In Russ.).
- van Ree R, Hummelshøj L, Plantinga M, Poulsen LK, Swindle E. Allergic sensitization: host-immune factors. *Clin Transl Allergy*. 2014;4(1):12. PMID: 24735802. PMCID: PMC3989850. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-4-12>
- Шамгунова Б.А., Заклякова Л.В. Эпидемиология поллинозов: факты, основные тенденции. *Астраханский медицинский журнал*. 2019;5(2):10–18.
Shamgunova BA, Zaklyakova LV. Epidemiology of pollinosis: facts, main tendencies. *Astrakhan Medical Journal*. 2019;5(2):10–18. (In Russ.).
- Прокопенко В.В., Кабакова Т.И., Черников М.В., Горячев А.Б., Михайлова С.А., Кныш О.И. Исследование и анализ регионального розничного рынка антигистаминных лекарственных препаратов. *Фармация и фармакология*. 2021;9(5):400–409. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-5-400-409>
Prokopenko VV, Kabakova TI, Chernikov MV, Goryachev AB, Mikhailova SA, Knysh OI. Antihistamines: research and analysis of the regional retail market. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(5):400–409. (In Russ.). <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-5-400-409>
- Клименко Я.В., Мороз А.Н., Павлюченко И.И. Актуальность аэропалинологического мониторинга воздушной среды г. Краснодара. В: *Здоровье нации в XXI веке*. ФГБУ «Российское энергетическое агентство» Минэнерго России Краснодарский ЦНТИ- филиал ФГБУ «РЭА» Минэнерго России; 2021:53–59.
Klimenko YaV, Moroz AN, Pavlyuchenko II. Importance of pollen monitoring in the Krasnodar air. In: *Zdorove Natsii v XXI Veke*. Federal Energy Agency of the Ministry of Energy of the Russian Federation Krasnodar Center of Scientific and Technical Information – branch of Federal Energy Agency of the Ministry of Energy of the Russian Federation; 2021:53–59. (In Russ.).
- Галстян А.Г. Роль наследственности и среды в формировании здоровья человека. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;(4):232.
Galstyan AG. The role of heredity and environment in shaping human health. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;(4):232. (In Russ.).
- Просекова Е.В., Долгополов М.С., Сабыныч В.А. Полиморфизм генов, спонтанная и индуцированная продукция клетками периферической крови интерлейкина 4 и интерферона гамма при бронхиальной астме у детей. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(1):10–14. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-1-10-14>
Prosekova EV, Dolgoplov MS, Sabynych VA. Gene polymorphism, spontaneous and induced production of interleukin 4 and

interferon gamma by peripheral blood cells in children with asthma. *Russian Medical Review*. 2020;4(1):10–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-1-10-14>

8. Просекова Е.В., Долгополов М.С., Турянская А.И., Сабынич В.А. Сопряженность полиморфизмов генов и содержания цитокинов в сыворотке крови у детей с аллергической бронхиальной астмой. *Российский иммунологический журнал*. 2022;25(3):275–282. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1115-AOG>

Prosekov EV, Dolgoplov MS, Turyanskaya AI, Sabynych VA. Association of gene polymorphism and cytokine content in the blood serum in children with allergic bronchial asthma. *Russian Journal of Immunology*. 2022;25(3):275–282. (In Russ.). <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1115-AOG>

9. Li J, Zhang Y, Zhang L. Discovering susceptibility genes for allergic rhinitis and allergy using a genome-wide association study strategy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(1):33–40. PMID: 25304232. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000124>

10. Laulajainen-Hongisto A, Lyly A, Hanif T, et al. Genomics of asthma, allergy and chronic rhinosinusitis: novel concepts and relevance in airway mucosa. *Clin Transl Allergy*. 2020;10(1):45. PMID: 33133517. PMCID: PMC7592594. <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00347-6>

11. Clark H, Granell R, Curtin JA, et al. Differential associations of allergic disease genetic variants with developmental profiles of eczema, wheeze and rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(11):1475–1486. PMID: 31441980. PMCID: PMC6899469. <https://doi.org/10.1111/cea.13485>

12. Accordini S, Calciano L, Bombieri C, et al. An interleukin 13 polymorphism is associated with symptom severity in adult subjects with ever asthma. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151292. PMID: 26986948. PMCID: PMC4795623. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151292>

13. Прокопенко В.В., Кабакова Т.И. Анализ врачебных назначений пациентам с диагнозом поллиноз и аллергический ринит. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2018;6(1):69. <https://doi.org/10.30809/phe.1.2018.34>

Prokopenko VV, Kabakova TI. The analysis of medical appointments to patients with the diagnosis a pollinosis and an allergic rhinitis. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2018;6(1):69. (In Russ.). <https://doi.org/10.30809/phe.1.2018.34>

14. Ширяева Д.М., Минаева Н.В., Новоселова Л.В. Экологические аспекты поллинозов. Обзор литературы. *Экология человека*. 2016;(12):3–10. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2016-12-3-10>

Shiriaeva DM, Minaeva NV, Novoselova LV. Ecological aspects of pollinosis. Literature review. *Human Ecology*. 2016;(12):3–10. (In Russ.). <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2016-12-3-10>

15. Павлюченко И.И., Клименко Я.В., Мороз А.Н. Особенности динамики аэробиологического спектра г. Краснодар в осенне-летний период 2021 г. *Бюллетень Московского общества испытателей природы. Отдел биологический*. 2022;127(5):66–77.

Pavlyuchenko II, Klimenko YaV, Moroz AN. Features of the dynamics of the aeropalynological spectrum of Krasnodar in the autumn-summer period 2021. *Bulletin of Moscow Society of Naturalists. Biological series*. 2022;127(5):66–77. (In Russ.).

16. Остроумов А.И. Поллинозы юга РСФСР. В: *Труды III Международной палинологической конференции*. Издательство «Наука»; 1973:20–23.

Ostroumov A.I. Pollinosis of the South of the RSFSR. In: *Proceeding of the III International Palynological Conference*. Publishing House “Nauka”; 1973:20–23. (In Russ.).

17. Galán C, Smith M, Thibaudon M, et al; EAS QC Working Group. Pollen monitoring: minimum requirements and reproducibility of analysis. *Aerobiologia*. 2014;30(4):385–395. <https://doi.org/10.1007/s10453-014-9335-5>

18. Мейер-Меликян Н.Р., Северова Е.Э., Гапочка Г.П., Полевова С.В., Токарев П.И., Бовина И.Ю. *Принципы и методы аэропаллинологических исследований*. МГУ; 1999.

Meyer-Melikian NR, Severova EE, Gapochka GP, Polevova SV, Tokarev PI, Bovina IYu. *Principles and Methods of Aeropalynological Studies*. MGU; 1999. (In Russ.).

19. Nilsson S, Persson S. Tree pollen spectra in the Stockholm region (Sweden), 1973–1980. *Grana*. 1981;20(3):179–182. <https://doi.org/10.1080/00173138109427661>

20. Ziska LH, Makra L, Harry SK, et al. Temperature-related changes in airborne allergenic pollen abundance and seasonality across the northern hemisphere: a retrospective data analysis. *Lancet Planet Health*. 2019;3(3):e124–e131. PMID: 30904111. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(19\)30015-4](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(19)30015-4)

Сведения об авторах

Павлюченко Иван Иванович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой биологии с курсом медицинской генетики, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8019-9598>

Клименко Яна Владимировна, аспирант 1-го года по специальности 1.5.4 «Биохимия» кафедры биологии с курсом медицинской генетики, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1470-2391>

Федотова Наталья Викторовна, к. м. н., врач аллерголог-иммунолог, главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог министерства здравоохранения Краснодарского края; заведующая отделением Краснодарского краевого аллергологического центра, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0631-7212>

Коков Евгений Александрович, к. м. н., доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5239-0846>

Кокова Людмила Николаевна, к. м. н., доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8995-5572>

Сторожук Александр Петрович, д. м. н., профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1470-2391>

Цымбалов Олег Владимирович, д. м. н., профессор, профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6203-9272>

Финансирование

Исследование осуществлено за счет средств гранта, предоставляемого Кубанским научным фондом (договор № НИП–10/22 от 19.12.2022 г.).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Ivan I. Pavlyuchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Biology Department with Medical Genetics Course, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8019-9598>

Yana V. Klimenko, 1st Year Postgraduate Student (Specialty: 1.5.4 “Biochemistry”), Biology Department with Medical Genetics Course, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1470-2391>

Natalia V. Fedotova, Cand. Sci. (Med.), Allergist/Immunologist, Chief Non-Staff Allergist/Immunologist of the Ministry of Health of the Krasnodar Region; Unit Head, Krasnodar Regional Allergy Center, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0631-7212>

Evgeny A. Kokov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology, and Laboratory Diagnostics, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5239-0846>

Lyudmila N. Kokova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology, and Laboratory Diagnostics, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8995-5572>

Aleksandr P. Storozhuk, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1843-6518>

Oleg V. Tsymbalov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor at the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6203-9272>

Funding:

The study was funded by the Kuban Science Foundation grant (contract No. HIII-10/22 dated December 19, 2022).

Conflict of interest: none declared.



Разработка и экспериментальное обоснование использования ацеллюлярного дермального матрикса для герниопластики передней брюшной стенки

©К.И. Мелконян*, Т.В. Русинова, А.С. Асякина, Е.А. Солоп, А.А. Фоменко, Г.П. Чупрынин

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* К.И. Мелконян, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4, cnil.ksma@yandex.ru

Поступила в редакцию 20 июля 2023 г. Исправлена 1 августа 2023 г. Принята к печати 16 августа 2023 г.

Резюме

Цель исследования: Разработать биологический имплантат, представляющий собой ацеллюлярный дермальный матрикс (АДМ), и оценить его применение в качестве поддерживающего материала в сравнении с коммерческим аналогом «Permacol™» для проведения ненатяжной герниопластики при лечении вентральной грыжи.

Материалы и методы: Для получения АДМ использовалась децеллюляризованная с помощью детергентов и ферментов дерма свиньи породы Ландрас с последующей оценкой качества девитализации *in vitro*. Закрывание грыжевого дефекта проводилось на свиньях-грыженосителях породы Ландрас возрастом 4 мес. методом sublay с помощью АДМ (опытная группа) и Permacol™ (контрольная группа). Эксплантацию образцов проводили на 120-е сут. эксперимента. Эксплантированные материалы были обработаны для гистологического и иммуногистохимического исследования.

Результаты: В результате детергентно-энзиматической обработки дермы были удалены все клеточные элементы, при этом нативная архитектура дермы была нарушена незначительно. Образцы химически сшитого коммерческого биоматериала Permacol™ имели более высокие механические характеристики, чем образцы АДМ, при этом не выявлено достоверных различий по показателям цитотоксичности. Результаты применения АДМ и Permacol™ не отличались по состоянию тканей после эксплантации (количество фибробластов и эндотелиальных клеток). Через 120 дней материалы интегрировались в ткани организма без образования спаек и воспаления.

Заключение: Согласно полученным результатам установлено, что АДМ не обладает цитотоксичными свойствами, имеет достаточные биомеханические показатели для эффективного укрепления опорных мягких тканей, не вызывает воспалительную реакцию при имплантации и полностью интегрируется в ткани. Проведенное исследование свидетельствует об эффективности и целесообразности применения разработанного АДМ для проведения хирургического лечения дефектов передней брюшной стенки.

Ключевые слова: герниопластика, ацеллюлярный дермальный матрикс, вентральная грыжа, биологический имплант, Permacol™

Цитировать: Мелконян К.И., Русинова Т.В., Асякина А.С., Солоп Е.А., Фоменко А.А., Чупрынин Г.П. Разработка и экспериментальное обоснование использования ацеллюлярного дермального матрикса для герниопластики передней брюшной стенки. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;(3):71–79. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-71-79>

Development of the Acellular Dermal Matrix and Experimental Substantiation of Its Use in the Anterior Abdominal Wall Hernia Repair

©Karina I. Melkonian*, Tatyana V. Rusinova, Alevtina S. Asyakina, Elizaveta A. Solop, Alexandra A. Fomenko, Gleb P. Chuprynin

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Karina I. Melkonian, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, cnil.ksma@yandex.ru

Received: July 20, 2023. Received in revised form: August 1, 2023. Accepted: August 16, 2023.

Abstract

Objective: To develop a biological implant that is an acellular dermal matrix (ADM), evaluate its use as a support material in tension-free hernioplasty for ventral hernia, and compare it to that of the commercially available implant Permacol™.

Materials and methods: ADM was derived from the porcine dermis (Landrace breed) decellularized using detergents and enzymes. The quality of devitalization was assessed *in vitro*. We performed sublay hernioplasty in 4-month-old Landrace pigs using ADM (experimental group) and Permacol™ (control group). The specimens were explanted on day 120 of the experiment for histological and immunohistochemical examination.

Results: All cellular elements were removed by the detergent-enzymatic treatment of the dermis; the native architecture of the dermis was slightly disrupted. The specimens of the commercially available chemically cross-linked biomaterial Permacol™ had better



mechanical properties than ADM specimens; however, there were no significant differences in terms of cytotoxicity. The state of the tissues after the explantation (number of fibroblasts and endothelial cells) showed no differences in the result of using ADM and Permacol™. In 120 days, the materials integrated into the tissues without the formation of adhesions or inflammation.

Conclusions: Our findings show that ADM does not have cytotoxic properties, has adequate biomechanical parameters to effectively reinforce supporting soft tissues, does not cause an inflammatory response during implantation, and integrates fully into tissues. Our study demonstrates the effectiveness and utility of the developed ADM in surgical treatment of anterior abdominal wall defects.

Keywords: hernioplasty, acellular dermal matrix, ventral hernia, biological implant, Permacol™

Cite this article as: Melkonian KI, Rusinova TV, Asyakina AS, Solop EA, Fomenco AA, Chuprynin GP. Development of the acellular dermal matrix and experimental substantiation of its use in the anterior abdominal wall hernia repair. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;(3):71–79. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-71-79>

Введение

Пластика вентральной грыжи является одной из наиболее распространенных хирургических операций. В настоящее время используются два основных метода закрытия грыжевого дефекта – натяжная и не-натяжная герниопластика с использованием хирургических имплантатов, которые в свою очередь делятся на синтетические и биологические [1]. Синтетические хирургические сетки используются уже более 70 лет и продолжают оставаться распространенной категорией имплантатов на сегодняшний день. Однако инфицирование синтетической сетки, используемой при пластике вентральной грыжи, требует ее удаления почти во всех случаях. В результате данного осложнения пациент подвергается дополнительной операции по удалению сетки, в результате чего увеличиваются риски рецидива вентральной грыжи, что влечет за собой последующее повторное хирургическое лечение [2, 3].

В последние годы наблюдается активная тенденция к разработке материалов на основе биополимеров. Широкое распространение в отечественных и зарубежных хирургических школах получили биологические имплантаты ксеногенного или аллогенного происхождения [4]. Разработка новых биосовместимых материалов и создание из них специализированных биомедицинских продуктов становятся ведущими направлениями исследований и коммерциализации в регенеративной медицине. Особое внимание занимают биологические материалы, состоящие из внеклеточного матрикса (ВКМ), которые должны обладать определенными биологическими свойствами (отсутствие воспалительных реакций с тканями и межтканевыми жидкостями, обеспечение микро-среды аналогичной естественному внеклеточному матриксу для стимуляции клеток) и механическими характеристиками (прочность, стойкость к образованию спаек, умеренная скорость биодеградации) [5]. Ключевым параметром при использовании ВКМ, полученного из децеллюляризированной ткани, является баланс между прочностью и резорбцией в живом организме.

Клинические продукты, такие как хирургические имплантаты, состоящие из ВКМ, используют при закрытии грыжевого дефекта. Сырьем выступа-

ют различные источники аллогенных или ксеногенных тканей, включая дерму, перикард и т. д. [6]. Различия между продуктами ВКМ обусловлены также не только источником ткани, но и методами децеллюляризации и дальнейшей обработки [7]. При этом децеллюляризованные ткани должны максимально сохранять компактное расположение коллагеновых волокон для наилучшей интеграции в ткани реципиента. После децеллюляризации и деградации этих материалов в организме сохраняется трехмерная структура коллагена и остаются другие компоненты, такие как факторы роста, которые участвуют в индукции образования нового коллагена и неоваскуляризации [8]. Наиболее популярными биологическими материалами на основе дермы свиньи, используемыми сегодня для восстановления мягких тканей, являются Permacol™ и Stratattice™ [9].

Цель

Разработка отечественного ацеллюлярного дермального матрикса, обладающего необходимыми биологическими и механическими характеристиками для использования в качестве хирургического имплантата и обоснование его эффективности при лечении грыж передней брюшной стенки в эксперименте.

Материалы и методы

Объектом исследования являлся биологический имплантат – ацеллюлярный дермальный матрикс (АДМ). В качестве материала сравнения использовали ксенотрансплантат Permacol™ (Covidien, США) размеры матриксов были различными, в зависимости от этапа исследования. Здесь и выше лучше полностью убрать данные об этом.

Животные содержались в условиях вивария с обеспечением стандартных условий: 12-часовой световой день, свободный доступ к воде и пище, стандартный пищевой и водный рацион, температурный режим 18–25 °С. Содержание животных и проведение экспериментов осуществлялось в соответствии с нормативными документами: Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТом 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила

оборудования помещений и организации процедур», Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза «О защите животных, использующихся для научных целей», Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123) (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123), Страсбург, 1986).

Животных разделили на 2 группы: 1) имплантация разработанного АДМ – опытная группа ($n = 1$); 2) имплантация PermacolTM – контрольная группа ($n = 1$). Для получения АДМ производили забор дермы свиньи породы Ландрас, затем проводили процедуру детергентно-энзиматической децеллюляризации с использованием трипсин-Версена, 4%-го тритона X-100, 1%-го дезоксихолата натрия и ДНКазы. Для оценки качества децеллюляризации *in vitro* использовали тесты на иммуногенность и цитотоксичность.

Цитотоксичность

Цитотоксичность АДМ определяли при помощи LIVE/DEAD теста (LIVE/DEAD Cell Imaging Kit, Thermo Fisher Scientific, США). Для этого использовали линию человеческих дермальных фибробластов DF-1, полученную из Российской коллекции клеточных культур позвоночных. Клетки окрашивались кальцеином-АМ и гомодимером этидия-1, на основе 3-х случайно полученных снимков при 40-кратном увеличении считали относительную флуоресценцию с поддержкой программного обеспечения Olympus cellSens Entry (Olympus, Япония).

Анализ остаточной ДНК

Для оценки иммуногенности дермы после обработки определяли содержание ДНК в образцах АДМ и нативной дерме с использованием набора реагентов (Dneasy Blood and Tissue Kit, Qiagen, Швеция) по протоколу фирмы-изготовителя на спектрофотометре NanoDrop ND-1000 (ThermoFisher Scientific Inc., США).

Оценка биомеханических свойств

Для тензиометрии разработанный образец размером 3×4 см ориентировали вертикально и закрепляли в захватах универсальной испытательной системы Instron Series 1122 (Instron, США). Был применен следующий режим испытаний: скорость растяжения – 20 мм/мин, температура 23 ± 1 °C, влажность – 45%, давление – 762 мм рт. ст. Базовая длина образцов – 30 мм, испытания – во влажном состоянии. Перед началом испытаний образцы нарезались и помещались в специальные рамки с целью минимизации их деформации при заправке в разрывную машину. Начальный модуль упругости определялся приращением

начального прямолинейного участка в диапазоне деформаций от 0 до 5%.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов по содержанию ДНК, цитотоксичности и оценке биомеханических свойств АДМ проводили с помощью компьютерных программ Graph Pad Prism version 6.04, Microsoft Excel 2016, Origin 8.5.1 (OriginLab Corporation), результаты представляли в виде $M \pm S$, где M – среднее арифметическое, S – стандартное отклонение. Различия считали значимыми при $p < 0,05$ по критерию Манна-Уитни.

Проведение герниопластики

Для введения животных в наркоз использовали 0,15 мг/кг ксила (Interchemie Werken «de Adelaar», Нидерланды), 0,08 мг/кг 5%-го флексопрофена (ВИК – здоровье животных, Россия), 1 мг/кг золетила 100 (Virbac, Франция). Закрытие грыжевых дефектов осуществлялось с помощью метода sublay – ненатяжной предбрюшинной герниопластики передней брюшной стенки с использованием разработанного АДМ и коммерческого аналога PermacolTM. Зашивание дефекта париетальной брюшины для исключения контакта имплантата с висцеральной брюшиной проводили непрерывным швом (кетгут рассасывающийся, неокрашенный Armgut, USP 3–0, MP 3, REFH1309025111). Для того, чтобы зафиксировать конструкцию воспользовались узловыми швами из полипропиленовых монофиламентных нитей (1/2, 36 мм, USP 4, Володь, Россия).

Гистологический

и иммуногистохимический анализ

Биопсию из области примыкания белой линии живота к имплантированным материалам для гистологического и иммуногистохимического анализа брали на 120-е сут. после проведения операции. Полученные образцы подвергали гистологическому исследованию: окраска гематоксилин-эозином, стрептавидин-пероксидазные иммуногистохимические реакции с использованием поликлональных антител (Affinity Biosciences, США): CD68 (маркер макрофагов), CD31 (эндотелиальный маркер), CD3 (корцептор Т-клеточного рецептора). Гистологическое и иммуногистохимическое исследования проводили с использованием микроскопа Olympus CX41 (Olympus, Япония).

Результаты

После обработки нативной дермы детергентно-энзиматическим методом готовый АДМ приобрел белый цвет (рис. 1а, б). Полученный АДМ имел характерный рисунок поверхности (мерею) в виде сорочьих лапок.

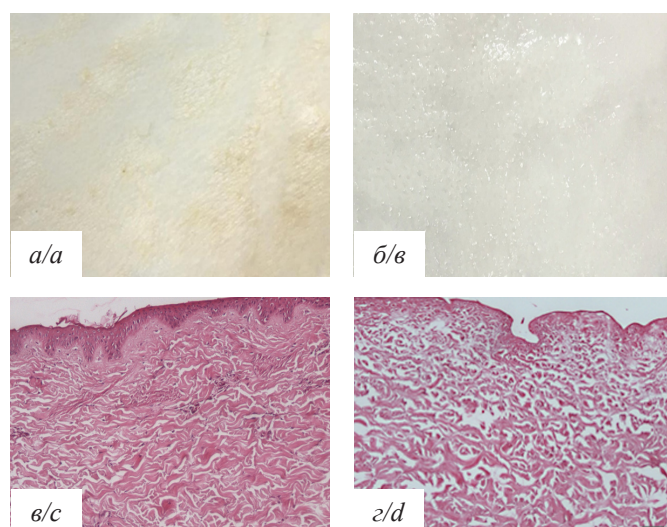


Рисунок 1. Внешний вид и гистологический анализ образцов: а, в – нативная дерма; б, г – АДМ. а, б – внешний вид; в, г – окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$

Figure 1. Appearance and histological analysis of specimens: a, b – native dermis; b, d – ADM. a, b – appearance; c, d – hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 400$

Поверхность была гладкой, а сам АДМ обладал пластичностью, что позволяло удобно размещать имплант и моделировать его по размерам и форме дефекта передней брюшной стенки в отличие от достаточно плотного матрикса PermacolTM. В результате обработки были удалены все клеточные элементы, при этом нативная архитектура дермы была нарушена незначительно, что подтверждалось гистологическим анализом (рис. 1г). Коллагеновые пучки дермального матрикса и нативной дермы достоверно не отличались друг от друга по толщине ($12,06 \pm 0,03$ против $12,02 \pm 0,02$ мкм, $p > 0,05$) и упорядоченности. Площадь коллагеновых пучков в образцах ацеллюлярного дермального матрикса была ниже значений данного показателя в нативной дерме вследствие набухания коллагеновых волокон в ходе обработки дермы ($78,2 \pm 2,4$ против $89,2 \pm 1,9\%$; $p < 0,05$).

После децеллюляризации из нативной дермы свиньи было удалено 76,6% антигенного материала ($46,7 \pm 14,4$ нг/мг в АДМ по сравнению с $199,8 \pm 19,1$ нг/мг – в нативной дерме) (рис. 2а). Результаты анализа на цитотоксичность АДМ путем применения LIVE/DEAD теста показали, что жизнеспособность дермальных фибробластов в контроле составляла $75,2 \pm 2,38\%$, а в присутствии АДМ – $87,5 \pm 2,45\%$, что указывает на отсутствие токсических эффектов АДМ на культивируемые клетки (рис. 2б).

Для сравнительной оценки механических свойств АДМ все биологические образцы были разделены на 2 группы по 15 образцов в каждой. В первую группу вошли образцы АДМ, во вторую – образцы PermacolTM.

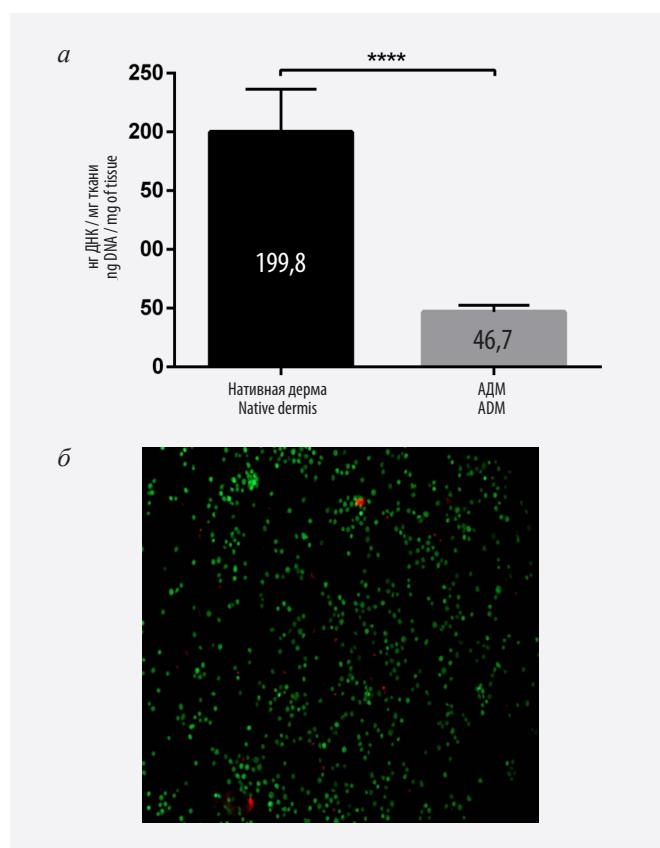


Рисунок 2. Оценка цитотоксичности АДМ. а – результаты количественного анализа ДНК, **** – различия значимы относительно нативной дермы, $p < 0,0001$; б – оценка цитотоксичности АДМ, зеленое окрашивание – живые клетки, красное – мертвые клетки, ув. $\times 400$

Figure 2. Cytotoxicity evaluation of ADM. a – results of quantitative DNA analysis, **** – differences are significant relative to the native dermis, $P < .0001$; b – cytotoxicity evaluation of ADM, green stains for live cells, red stains for dead cells (magnification $\times 400$)

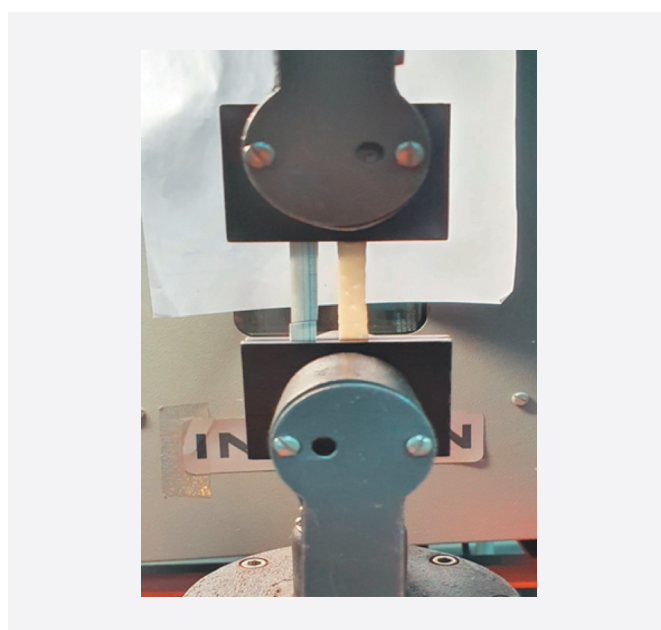


Рисунок 3. Исследование биомеханических свойств АДМ
Figure 3. Study of the biomechanical properties of ADM

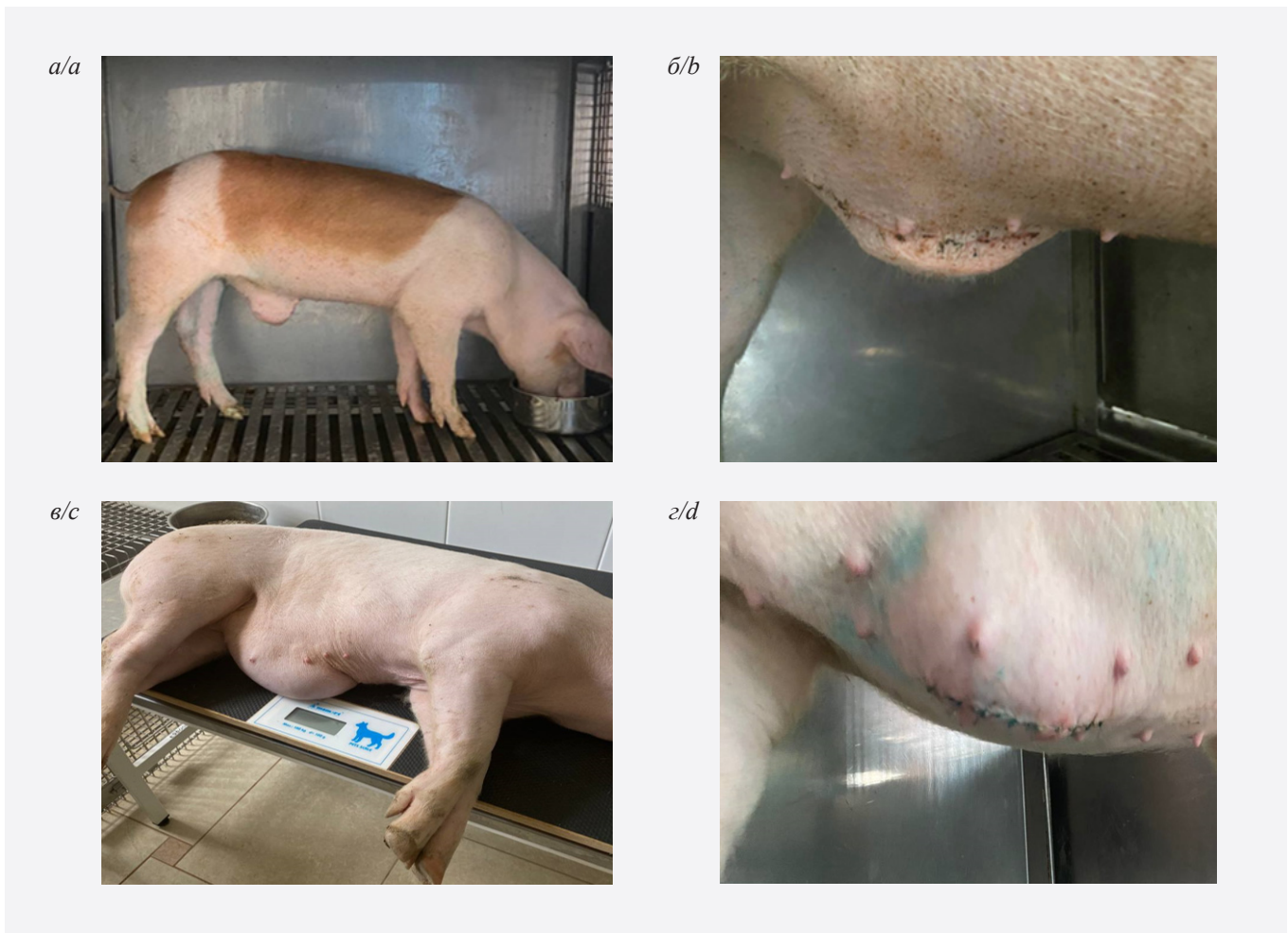


Рисунок 4. Внешний вид животных. а – свинья до герниопластики (имплантация АДМ); б, г – через 60 дней после операции; в – свинья до герниопластики (имплантация Permacol™)
 Figure 4. Appearance of the pigs. а – a pig with implanted ADM prior to hernioplasty; б, г – 60 days postsurgery; в – a pig with implanted Permacol™ prior to hernioplasty

Образцы коммерческого биоматериала Permacol™ имели достаточно высокие механические характеристики: напряжение составило $12,6 \pm 1,3$ МПа, удлинение при разрыве – $31,2 \pm 0,8\%$, начальный модуль упругости – $50,5 \pm 1,4$ МПа. АДМ с учетом погрешности измерений имел механические свойства, близкие к контрольному образцу, его напряжение уменьшилось на 21,5%, деформация при разрыве – на 16,2%, а начальный модуль упругости – на 10,5% по сравнению с соответствующими показателями для нативной дермы ($p < 0,05$).

Результаты внутрибрюшинной имплантации материалов контрольной и опытной группы животных для закрытия грыжевых ворот показали отсутствие опущения внутренних органов через 120 сут. после операции (рис. 4б, г).

Гистологическое исследование имплантированного АДМ выявило в области имплантации умеренно развитые кровеносные сосуды и полное отсутствие воспаления. АДМ не имел соединительно-тканной капсулы, в толще было обнаружено умеренное количество капилляров, а также хорошо выраженный клеточный

компонент (рис. 5а). В центре гистологического препарата видна вертикальная граница матрикса и апоневроза белой линии. Матрикс характеризовался более скудным клеточным компонентом. Анализ образцов животного, которому был имплантирован Permacol™, показал, что имплант не полностью интегрировался в соединительные ткани животного. Клеточный компонент имплантата был выражен незначительно и представлял собой преимущественно фибробласты. На границе между апоневрозом и материалом Permacol™ формировались небольшие очаги липоматоза и мелкие серомы. При этом из-за достаточной жесткости, обуславливающей натяжение имплантата, сформировалось незначительное расслоение коллагеновых волокон в апоневрозе (рис. 5б).

При иммуногистохимическом исследовании в опытной группе были обнаружены единичные CD68-позитивные клетки (кластер дифференцировки, макрофаги) и CD3-позитивные клетки (рецептор лимфоидной ткани), что свидетельствует о практически полном отсутствии воспалительной реакции (рис. 6а).

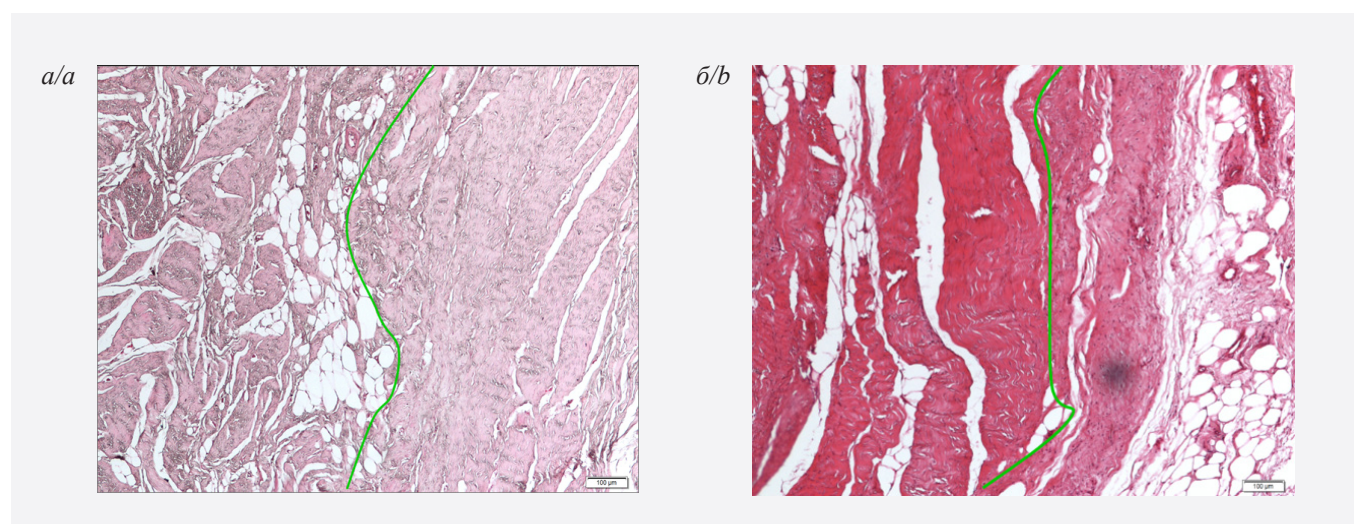


Рисунок 5. Область имплантации: а – АДМ; б – Permacol™. Линия указывает на границу между тканями животного (слева) и имплантированным материалом (справа). Гематоксилин-эозин (ув. $\times 200$)

Figure 5. Implantation area: a – ADM; б – Permacol™. The line shows the border between the animal tissues (left) and the implanted material (right). Hematoxylin-eosin (magnification $\times 200$)

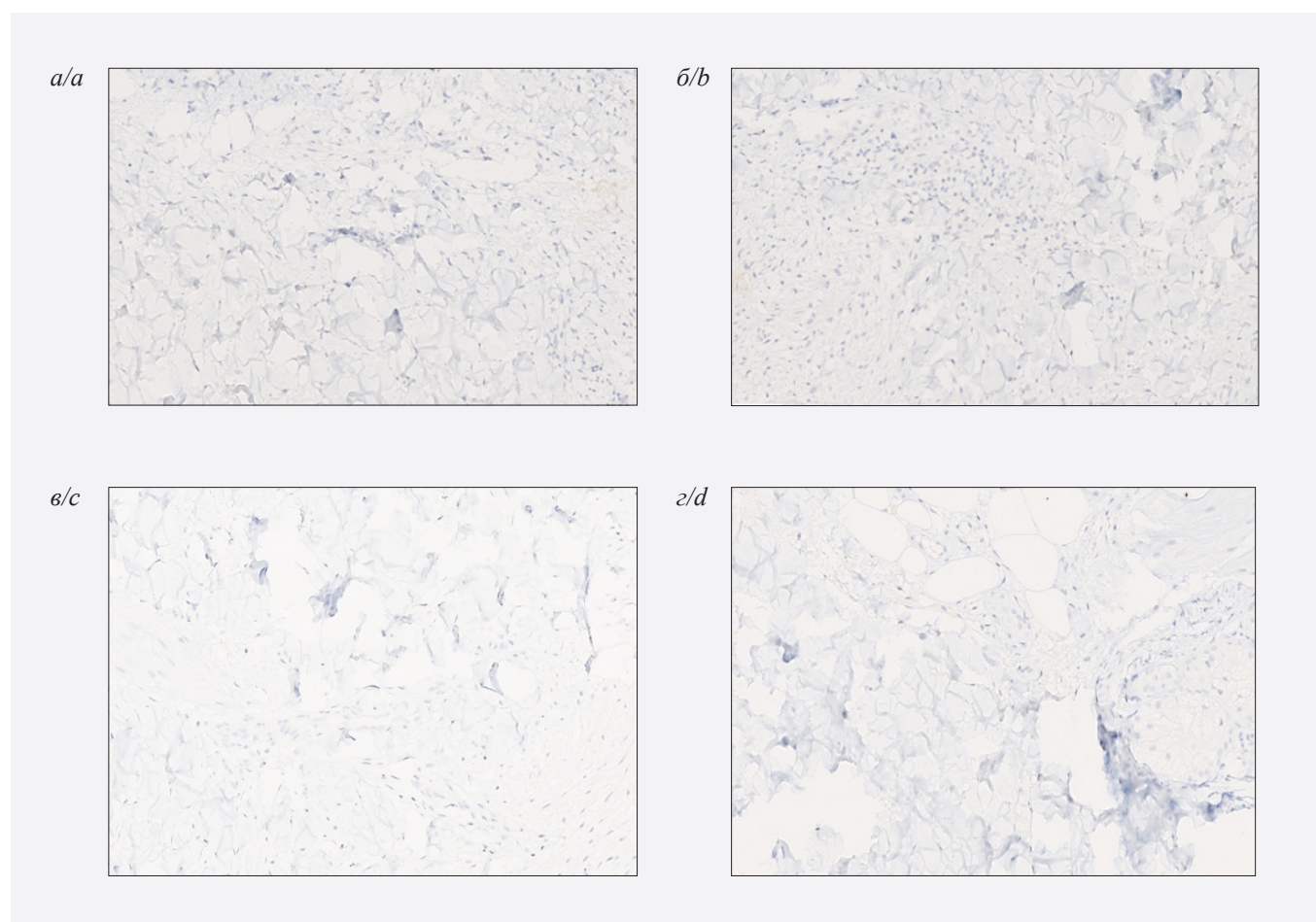


Рисунок 6. Иммунофенотипирование воспалительного инфильтрата в области имплантации АДМ (а, б) и Permacol™ (в, з). Отрицательная реакция с антителами к CD3 (а, в) и CD68 (б, з). Стрептавидин-пероксидазная иммуногистохимическая реакция, ув. $\times 200$

Figure 6. Immunophenotyping of the inflammatory infiltrate in the area of ADM (a, б) and Permacol™ (в, з) implantation. Negative reaction with antibodies to CD3 (a, в) and CD68 (б, з). Streptavidin-peroxidase immunohistochemical reaction (magnification $\times 200$)

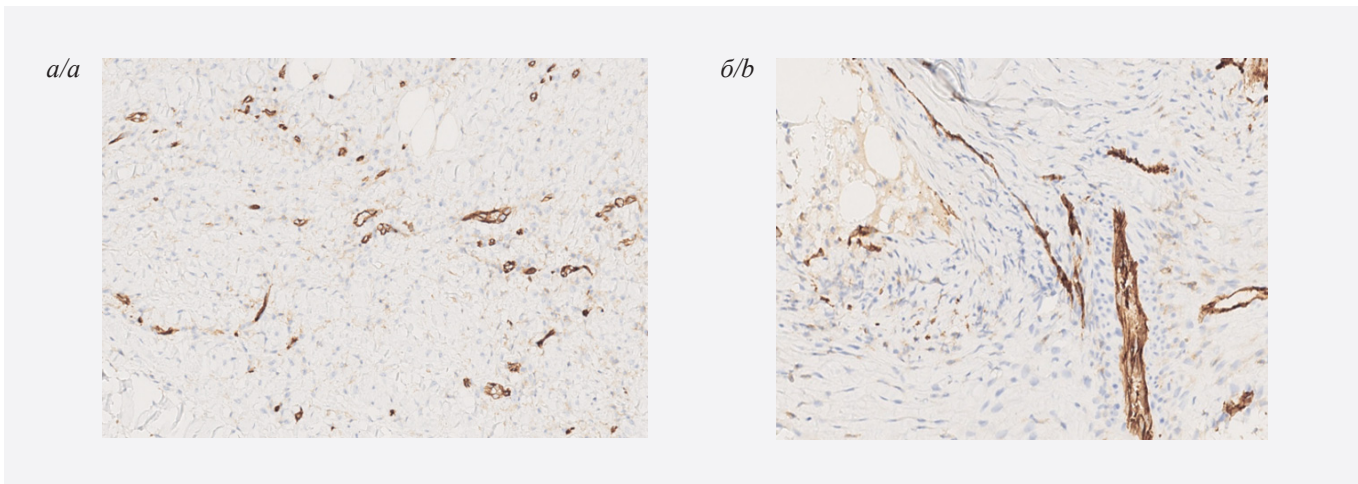


Рисунок 7. CD31-позитивные клетки в стенках капилляров, присутствующих в АДМ (а) и в Permacol™ (б). Стрептавидин-пероксидазная иммуногистохимическая реакция, ув. $\times 200$

Figure 7. CD31-positive cells in ADM (a) and Permacol™ (b) capillary walls. Streptavidin-peroxidase immunohistochemical reaction (magnification $\times 200$)

Экспрессия молекул PECAM-1 (CD31) – рецептора эндотелиальных клеток – была положительной в большей части полей зрения, что можно расценивать как отсутствие феномена эндотелиальной дисфункции и адекватную работу микроциркуляторного русла в области имплантации (рис. 7).

Обсуждение

В результате исследования был разработан и протестирован биологический материал для герниопластики на основе внеклеточного матрикса дермы свиньи. В качестве контроля был использован Permacol™ – биологический имплантат свиной дермы, химически стабилизированный путем сшивания гексаметилендиизоцианатом для увеличения плотности коллагеновых волокон и сроков биодеградации [10]. В некоторых исследованиях на животных было показано, что сшитые материалы более долговечны в процессе ремоделирования по сравнению с несшитым биологическим материалом, поскольку считается, что сшивка стабилизирует ее от биодеградации под действием коллагеназы. Исследования на животных, в которых сравнивались гистологические эффекты сшивки, пришли к выводу, что, хотя сшивка влияет на клеточную инфильтрацию и неоваскуляризацию, данные изменения в течение длительного периода наблюдения не имеют достоверных различий с несшитыми материалами [11].

Полученный АДМ обладал необходимыми биологическими и механическими характеристиками для применения в качестве хирургического имплантата, что было подтверждено гистологическим окрашиванием для определения эффективности процедуры децеллюляризации. Как показано на рисунке 1б, клетки и клеточные компоненты были успешно удалены из ткани после обработки ферментами и детергентами. Данные количественного определения ДНК согла-

суются с результатами гистологического анализа, поскольку содержание ДНК составило не больше 50 нг на 1 мг сухого веса, что соответствовало признанному критерию качества децеллюляризации [12].

Исследования цитотоксичности показали, что АДМ имел процент жизнеспособности не менее 70, что в соответствии с критериями стандарта ISO10993-5 является допустимым значением при оценке биосовместимости материалов [12].

При проведении герниопластики методом sublay прямой контакт между имплантируемым материалом и органами брюшной полости неизбежен. Это может спровоцировать воспалительную реакцию, приводящую к образованию спаек в брюшной полости. В контрольной и опытной группах животных не было обнаружено образования спаек, однако в исследовании R. Kaufmann и соавт. (2019) было отмечено, что в группах животных, которым имплантировали Permacol™, процент спаек был значительно выше (63–90%) по сравнению с несшитым материалом Strattice (0–5%) через 180 дней после имплантации [8]. Поскольку разрастания соединительной ткани могут привести к серьезным осложнениям у пациентов, необходимо подобрать такой материал, который минимизирует образование спаек при внутрибрюшинной имплантации.

Незначительное нарушение целостности волокон коллагена в АДМ, согласно полученным гистологическим данным, привело к снижению параметров напряженности и начального модуля упругости в сравнении с нативной дермой и Permacol™. При децеллюляризации нативной ткани механические свойства должны быть затронуты как можно меньше, чтобы сохранить прочность и стабильность материала [13].

В исследовании M.C. Bottino и соавт. (2010) было обнаружено, что повышение стабильности и механических свойств имплантируемых биологических

материалов влияет на ускорение ангиогенеза, ремоделирование тканей и активизацию миграции клеток [14]. С целью дополнительной стабилизации децеллюляризованных тканей, их сшивают химическими веществами (генипином, глутаровым альдегидом, гексаметилендиизоцианатом и др.) [15].

Однако есть недостатки, которые возникают в результате применения данных химических агентов. Например, использование генипина, несмотря на его оптимальные сшивающие свойства, экономически не выгодно и придает коллагену более темный цвет, кроме того глутаровый альдегид и гексаметилендиизоцианат являются достаточно токсичными веществами [7, 15].

Несмотря на то что некоторые биологические материалы свиного происхождения являются сшитыми, изменения клеточной инфильтрации, биодegradации имплантируемого материала, ангиогенез, целостность и прочность участка восстановления не зависят от присутствия в их составе сшивающих агентов, что было доказано в нашем исследовании. Через 120 сут. диапазон показателей клеточной инфильтрации, наблюдаемый для материалов PermacolTM и АДМ, демонстрировал активацию клеточной инфильтрации от периферии каркаса к центру материала. Результаты ИГХ в обеих группах также подтвердили наличие ангиогенеза. Ранее было описано, что ремоделирование и рассасывание несшитых сеток происходит через 4–6 мес. после имплантации [16, 17], что частично наблюдалось и в проведенном нами исследовании, при этом результаты опытной группы были идентичны результатам контрольной группы. Отсутствие развития соединительнотканной капсулы в каждой группе свидетельствовало о положительной реакции организма на имплантацию инородного материала. В зоне имплантации АДМ у опытного животного на 120-е сут. не были обнаружены макрофаги, которые могут быстро разрушить материал имплантата, при этом отмечалось образование собственной соединительной ткани.

Несмотря на преимущества, получаемые от применения сшивающих агентов, разработанный АДМ обладает необходимой упругостью и эластичностью, что позволяет моделировать материал по размерам дефекта и удобно располагать в зоне имплантации.

Заключение

Таким образом, АДМ продемонстрировал оптимальные ремоделирующие характеристики наряду с уже существующим на рынке хирургическим имплантом PermacolTM. Гистологические данные границы ткань-имплантат коррелируют с морфологическими показателями прочности в двух группах. Однако сшитые материалы продемонстрировали значительно большую жесткость по сравнению с АДМ и брюшной стенкой свиньи через 120 дней после имплантации.

В клинической практике это может приводить к усилению болевого синдрома и ощущению инородного материала у пациентов. АДМ продемонстрировал наилучший баланс между биоинтеграцией и ремоделированием соединительной ткани, вызывая при этом минимальную реакцию на инородное тело в отдаленные сроки после имплантации. Разработанный АДМ рекомендуется для проведения клинических исследований и регистрации в качестве изделия медицинского назначения для закрытия дефектов брюшной стенки.

Благодарности

Авторы статьи выражают благодарность сотрудникам вивария ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, сотруднику ветеринарного центра «Вита» В.П. Бойко и а также О.А. Москалюк и коллективу ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна».

Acknowledgements

We thank the staff of the Kuban State Medical University vivarium, V.P. Boyko and O.A. Moskaluk (Vita veterinary center), and the staff of the Saint Petersburg State University of Industrial Technologies and Design.

Литература/References

1. Гуменюк С.Е., Губиш А.В., Попов А.Ю. и др. Сравнительный анализ качества в жизни пациентов при различных вариантах герниопластики в лечении грыж живота. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;1(2):61–65. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-2-61-65>
2. Gumenyuk SE, Gubish AV, Popov AY, et al. Long-term results of various treatment options for ventral hernias. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017;1(2):61–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-2-61-65>
3. Milburn ML, Holton LH, Chung TL, et al. Acellular dermal matrix compared with synthetic implant material for repair of ventral hernia in the setting of peri-operative Staphylococcus aureus implant contamination: a rabbit model. *Surg Infect (Larchmt)*. 2008;9(4):433–442. PMID: 18759680. <https://doi.org/10.1089/sur.2007.044>
4. Novitsky YW, Orenstein SB, Kreutzer DL. Comparative analysis of histopathologic responses to implanted porcine biologic meshes. *Hernia*. 2014;18(5):713–721. PMID: 24370604. <https://doi.org/10.1007/s10029-013-1203-7>
5. Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Миллер С.В. и др. Первые результаты и перспективы клинического применения биополимеров нового класса в хирургии. *Журнал Сибирского федерального университета. Серия: Биология*. 2012;5(4):387–403.
6. Vinnik YuS, Markelova NM, Miller SV, et al. The first results of application of novel biopolymers in surgery and medicine and their potentials. *Journal of Siberian Federal University. Biology*. 2012;5(4):387–403. (In Russ.).
7. Wang See C, Kim T, Zhu D. Hernia mesh and hernia repair: a review. *Engineered Regeneration*. 2020;1:19–33. <https://doi.org/10.1016/j.engreg.2020.05.002>
8. Исаева Е.В., Бекетов Е.Е., Аргучинская Н.В., Иванов С.А., Шерай П.В., Каприн А.Д. Децеллюляризованный внеклеточный матрикс для тканевой инженерии (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2022;14(3):57–69. PMID: 37064810. PMCID: PMC10090917. <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.3.07>

Isaeva EV, Beketov EE, Arguchinskaja NV, Ivanov SA, Shegay PV, Kaprin AD. Decellularized extracellular matrix for tissue engineering (review). *Sovrem Tekhnologii Med.* 2022;14(3):57–69. (In Russ.). PMID: 37064810. PMCID: PMC10090917. <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.3.07>

7. Zhang X, Chen X, Hong H, Hu R, Liu J, Liu C. Decellularized extracellular matrix scaffolds: recent trends and emerging strategies in tissue engineering. *Bioact Mater.* 2021;10:15–31. PMID: 34901526. PMCID: PMC8637010. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.09.014>

8. Kaufmann R, Jairam AP, Mulder IM, et al. Non-cross-linked collagen mesh performs best in a physiologic, noncontaminated rat model. *Surg Innov.* 2019;26(3):302–311. PMID: 30834819. PMCID: PMC6535808. <https://doi.org/10.1177/1553350619833291>

9. de Castro Brás LE, Shurey S, Sibbons PD. Evaluation of crosslinked and non-crosslinked biologic prostheses for abdominal hernia repair. *Hernia.* 2012;16(1):77–89. PMID: 21805341. PMCID: PMC3266498. <https://doi.org/10.1007/s10029-011-0859-0>

10. Cheng AW, Abbas MA, Tejirian T. Outcome of abdominal wall hernia repair with biologic mesh: Permacol™ versus Stratattice™. *Am Surg.* 2014;80(10):999–1002. PMID: 25264647.

11. Cavallo JA, Greco SC, Liu J, Frisella MM, Deeken CR, Matthews BD. Remodeling characteristics and biomechanical properties of a crosslinked versus a non-crosslinked porcine dermis scaffolds in a porcine model of ventral hernia repair. *Hernia.* 2015;19(2):207–218. PMID: 23483265. PMCID: PMC3883946. <https://doi.org/10.1007/s10029-013-1070-2>

12. Bühler NE, Schulze-Osthoff K, Königsrainer A, Schenk M. Controlled processing of a full-sized porcine liver to a decellularized matrix in 24 h. *J Biosci Bioeng.* 2015;119(5):609–613. PMID: 25468420. <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2014.10.019>

13. Reing JE, Brown BN, Daly KA, et al. The effects of processing methods upon mechanical and biologic properties of porcine dermal extracellular matrix scaffolds. *Biomaterials.* 2010;31(33):8626–8633. PMID: 20728934. PMCID: PMC2956268. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.07.083>

14. Bottino MC, Thomas V, Jose MV, Dean DR, Janowski GM. Acellular dermal matrix graft: synergistic effect of rehydration and natural crosslinking on mechanical properties. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2010;95(2):276–282. PMID: 20842698. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31711>

15. Mulier KE, Nguyen AH, Delaney JP, Marquez S. Comparison of Permacol™ and Stratattice™ for the repair of abdominal wall defects. *Hernia.* 2011;15(3):315–319. PMID: 21234626. <https://doi.org/10.1007/s10029-010-0777-6>

16. Chen Y, Dan N, Wang L, Liu X, Dan W. Study on the cross-linking effect of a natural derived oxidized chitosan oligosaccharide on the porcine acellular dermal matrix. *RSC Advances.* 2016;6(44):38052–38063. <https://doi.org/10.1039/C6RA03434A>

17. Melman L, Jenkins ED, Hamilton NA, et al. Early biocompatibility of crosslinked and non-crosslinked biologic meshes in a porcine model of ventral hernia repair. *Hernia.* 2011;15(2):157–164. PMID: 21222009. PMCID: PMC3783088. <https://doi.org/10.1007/s10029-010-0770-0>

Сведения об авторах

Мелконян Карина Игоревна, к. м. н., доцент, заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

Русинова Татьяна Викторовна, к. б. н., научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2962-3212>

Асякина Алевтина Сергеевна, младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5596-7783>

Солоп Елизавета Александровна, лаборант-исследователь центральной научно-исследовательской лаборатории, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5269-6578>

Фоменко Александра Анатольевна, лаборант-исследователь центральной научно-исследовательской лаборатории, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9329-3409>

Чупрынин Глеб Павлович, лаборант-исследователь центральной научно-исследовательской лаборатории, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0120-2689>

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00199.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Karina I. Melkonian, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Central Research Laboratory, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

Tatyana V. Rusinova, Cand. Sci. (Bio.), Researcher, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2962-3212>

Alevtina S. Asyakina, Junior Researcher, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5596-7783>

Elizaveta A. Solop, Laboratory Research Technician, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5269-6578>

Alexandra A. Fomenko, Laboratory Research Technician, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9329-3409>

Gleb P. Chuprynin, Laboratory Research Technician, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0120-2689>

Funding: The study was supported by grant No. 22-25-00199 from the Russian Science Foundation.

Conflict of interest: none declared.



Хирургическое лечение папиллярной фиброэластомы аортального клапана в сочетании с аортокоронарным шунтированием

©С.А. Федоров^{1*}, С.А. Журко¹, О.Р. Широкова¹, В.В. Радовский²

¹ Научно-исследовательский институт – Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. акад. Б.А. Королева, Нижний Новгород, Россия

² Нижегородская областная детская клиническая больница, Нижний Новгород, Россия

* С.А. Федоров, Научно-исследовательский институт – Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. акад. Б.А. Королева, 603950, Нижний Новгород, ул. Ванеева, 209, ps@skkbnn.ru

Поступила в редакцию 20 января 2023 г. Исправлена 31 марта 2023 г. Принята к печати 4 апреля 2023 г.

Резюме

Цель: Демонстрация редкого случая хирургического лечения папиллярной фиброэластомы аортального клапана с одномоментным аортокоронарным шунтированием.

Клинический случай: Больной госпитализирован в клинику с подозрением на наличие объемного образования левой коронарной створки аортального клапана. На момент госпитализации пациент предъявлял жалобы на наличие загрудинных болей, возникающих при умеренной физической нагрузке, ускорении темпа ходьбы и нивелируемых в покое. Из анамнеза заболевания известно, что вышеперечисленные клинические симптомы появились в феврале 2022 г., по поводу чего было выполнено коронарное стентирование. С мая 2022 г. пациент стал отмечать проявления рецидива стенокардического синдрома. По данным трансторакальной ЭхоКГ от 14.06.22 г. выявлено подвижное дополнительное образование, лоцируемое на левой коронарной створке, размерами 13×12 мм.

30.06.2022 г. проведено открытое оперативное вмешательство: удаление объемного образования левой коронарной створки аортального клапана, аортокоронарное шунтирование передней нисходящей артерии, аортокоронарное шунтирование огибающей артерии. При ревизии структур аортального клапана визуализировано объемное образование на левой коронарной створке со стороны левого желудочка. Выполнено прецизионное краевое иссечение объемного образования.

Заключение: Знания о клинических проявлениях, трудностях скрининговой диагностики папиллярной фиброэластомы аортального клапана позволяют специалистам клинического звена провести своевременное специфическое обследование, направить больных на хирургическое лечение, сохранить и продлить жизнь пациентов, а также улучшить ее качество.

Ключевые слова: фиброэластома, аортальный клапан, аортокоронарное шунтирование

Цитировать: Федоров С.А., Журко С.А., Широкова О.Р., Радовский В.В. Хирургическое лечение папиллярной фиброэластомы аортального клапана в сочетании с аортокоронарным шунтированием. *Инновационная медицина Кубани.* 2023;(3): 80–86. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-80-86>

Surgical Treatment of Aortic Valve Papillary Fibroelastoma in Combination With Coronary Artery Bypass Grafting

©Sergey A. Fedorov^{1*}, Sergey A. Zhurko¹, Olga R. Shirokova¹, Viacheslav V. Radovsky²

¹ Scientific Research Institute – Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russian Federation

* Sergey A. Fedorov, Scientific Research Institute – Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev, ulitsa Vaneeva 209, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation, ps@skkbnn.ru

Received: January 20, 2023. Received in revised form: March 31, 2023. Accepted: April 4, 2023.

Abstract

Objective: To describe a rare case of surgical treatment of aortic valve papillary fibroelastoma in combination with coronary artery bypass grafting.

Clinical case: The patient was hospitalized with a suspected mass on the left coronary cusp of the aortic valve and complained of retrosternal pain that appeared during moderate exertion and brisk walking and went away with rest. The patient history revealed that these clinical manifestations began in February 2022 and were treated by coronary stenting. Since May 2022 the patient noticed symptoms of recurrent angina.

Transthoracic echocardiogram dated June 14, 2022 revealed a 13 × 12 mm additional mobile mass on the left coronary cusp.

On June 30, 2022 the patient had an open surgery: mass removal, coronary artery bypass grafting of the anterior descending artery,



and coronary artery bypass grafting of the circumflex artery. During the aortic valve exploration, the mass was visualized on the left coronary cusp on the side of the left ventricle. The mass was removed by precision marginal excision.

Conclusions: To timely examine patients, refer them for surgical treatment, preserve and prolong their life, and improve its quality, clinical practitioners should know clinical manifestations and challenges in screening for aortic valve papillary fibroelastoma.

Keywords: fibroelastoma, aortic valve, coronary artery bypass grafting

Cite this article as: Fedorov SA, Zhurko SA, Shirokova OR, Radovsky VV. Surgical treatment of aortic valve papillary fibroelastoma in combination with coronary artery bypass grafting. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;(3):80–86. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-80-86>

Введение

Онкологические заболевания сердечно-сосудистой системы в настоящий момент представляют собой крайне вариативную в клинко-морфологическом отношении группу нозологических состояний, не имеющих четких эпидемиологических пороговых границ. В структуре последних особое место занимают опухоли с внутрисердечной локализацией. По данным С. Basso и соавт. (2012), частота и распространенность опухолей с такой локализацией являются одними из самых низких в общей структуре онкозаболеваемости [1]. Так, предполагаемые эпидемиологические барьеры первичных опухолей сердца составляют 0,001–0,03%, тогда как вторичное метастатическое поражение имеет место у 2,3–18,3% [2].

Первичные новообразования сердца являются одним из наиболее малоизученных направлений всей сердечно-сосудистой системы, которые верифицируются на 0,002–0,33% патологоанатомических секций. При этом следует отметить, что более чем в 80% случаев образования сердца имеют доброкачественную природу [1, 2].

Папиллярная фиброэластома (ПФЭ) является одной из наиболее редко встречающихся доброкачественных новообразований сердца, которая по частоте развития занимает промежуточную позицию между миксомами и липомами, с одной стороны, и гемангиомами, с другой. Морфологически ПФЭ представляет собой бессосудистое бескапсульное образование овоидной формы с четкими границами, небольших размеров от 0,1 до 5,7 см, и в среднем не превышает 1,5 см³ [3]. Гистологической основой опухоли являются компоненты нативного эндокарда, то есть вариации фиброзной ткани, эластических волокон, а также гладкомышечных клеток [4]. Патогномической особенностью рассматриваемого новообразования является наличие множественных папиллярных ветвей, напоминающих морские анемоны, а также наличие короткой фиксирующейся к эндокарду ножки. Папиллярные ветви, формирующие основу объемного образования и определяющие его название, представляют собой центральное ядро из плотной соединительной ткани, окутанное рыхлым слоем соединительнотканного матрикса, а также наружного слоя гиперплазированных эндотелиальных клеток. Принимая во внимание гистологическую основу опухоли, ПФЭ может иметь практически любую внутрисердечную локализацию [5]. Однако наиболее

часто она возникает из эндокарда, покрывающего клапанный аппарат сердца.

На основе данных доступной нам литературы, наиболее часто ПФЭ имеет локацию на аортальном (29%) и митральном (25%) клапанах. В свою очередь, локализация ПФЭ на клапанном аппарате правых отделов сердца не отличается от пороговых значений общей интракардиальной визуализации и находится в диапазоне от 13–17% [6]. Также следует отметить, что ПФЭ берут начало из эндокарда полулунных клапанов и в равной степени могут локализоваться на любой из его поверхностей. В свою очередь, при атриовентрикулярном расположении они, как правило, занимают срединное положение с предсердной стороны. Данная анатомическая особенность в ряде случаев определяет клиническую манифестацию и развивающуюся симптоматическую картину [5, 6].

Крайне важным моментом, затрудняющим раннюю верификацию искомого диагноза является полное отсутствие патогномичных симптомов, а также полиморфизм развивающейся клинической симптоматики [7]. Последняя может варьировать от классической триады симптомов, включающей обструктивные, кардиоэмболические и системные признаки, вплоть до полного отсутствия последних. При этом нужно отметить, что, несмотря на доброкачественный характер роста, ПФЭ зачастую становится причиной фатальных кардиоэмболических осложнений и выступает в качестве независимого предиктора, увеличивающего риски внезапной сердечной смерти [8]. Важно отметить, что ПФЭ может развиваться в любом возрасте, наиболее часто она встречается у лиц старше 50 лет, особенно мужского пола.

В настоящий момент установлено, что ПФЭ обладает значительной склонностью к развитию кардиоэмболических осложнений как по большому, так и по малому кругу кровообращения. В качестве морфологического субстрата приближающейся кардиальной катастрофы могут выступать как нативные сосочковые фрагменты опухоли, так и тромбоэмболы, активное формирование которых происходит в самой ПФЭ [9]. Таким образом, единственным способом ранней верификации ПФЭ является рутинное проведение трансторакальной ЭхоКГ в рамках амбулаторного наблюдения пациентов, особенно в группе лиц с отягощенным кардиоэмболическим анамнезом, а также среди пациентов с идиопатическими церебральными нарушениями [10].

Основным радикальным способом лечения ПФЭ остается открытое хирургическое вмешательство, направленное на тотальное удаление новообразования, нормализацию внутрисердечной гемодинамики, а также профилактику осложнений эмболического характера. В настоящий момент в литературе описан лишь 71 случай хирургического лечения ПФЭ с локализацией на клапанном аппарате сердца, что говорит о необходимости аккумулирования каждого отдельного случая с целью накопления и обобщения клинического опыта.

Цель исследования

Демонстрация редкого случая хирургического лечения ПФЭ аортального клапана (АК) с одномоментным аортокоронарным шунтированием.

Клинический случай

Больной С., 68 лет, 23.06.22 г. госпитализирован в ГБУЗ НО «НИИ – СККБ им. акад. Б.А. Королева» с подозрением на наличие объемного образования левой коронарной створки (ЛКС) аортального клапана. На момент госпитализации пациент предъявлял жалобы на наличие загрудинных болей, возникающих при умеренной физической нагрузке, при ускорении темпов ходьбы и нивелируемых в покое. Из анамнеза заболевания известно, что вышеописанные клинические проявления появились в феврале 2022 г., по поводу чего пациент находился на стационарном лечении в отделении неотложной кардиологии ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» с диагнозом: острый передне-перегородочный не Q-инфаркт миокарда. По данным контрольной селективной коронарографии (СКГ) от 03.03.22 г. был диагностирован субтотальный стеноз среднего сегмента передней нисходящей артерии (ПНА), в связи с чем выполнено коронарное стентирование (коронарный стент Energy

(Biotronic), 3,0–18). При анализе первичной документации результатов трансторакальной ЭхоКГ найдено не было. С мая 2022 г. больной стал отмечать симптомы рецидива стенокардического синдрома. По данным трансторакальной ЭхоКГ от 14.06.22 г. выявлено подвижное дополнительное образование, лоцируемое на ЛКС, размерами 13×12 мм, в связи с чем пациент направлен в клинику для дообследования и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

По результатам инструментальных обследований, выполненных на момент госпитализации, было отмечено: АК – трехстворчатый, на желудочковой поверхности ЛКС, ближе к межкоронарной комиссуре, лоцируется подвижное гиперэхогенное образование округлой формы диаметром до 16 мм. Функция аортального клапана не нарушена (регургитация – 0, градиент давления – 5/3 мм рт. ст.). Конечнo-диастолический объем (КДО)/конечнo-систолический объем (КСО) – 110/50 (мл), фракция выброса (ФВ) – 52% (рис. 1а, б).

Принимая во внимание наличие коронарного анамнеза, а также жалобы пациента, было принято решение о проведении контрольной СКГ в рамках предоперационной подготовки. По данным СКГ от 29.06.22 г. отмечалось наличие рестеноза ранее имплантированного стента в ПНА до 95%, а также стеноза проксимального сегмента огибающей артерии (ОА) до 80% (рис. 2).

Результаты дуплексного сканирования брахиоцефального русла продемонстрировали наличие полного левостороннего Стил-синдрома с формированием коллатерального типа кровотока в левой подключичной артерии (ЛПКА), а также петлевую деформацию обеих внутренних сонных артерий без гемодинамически значимых изменений скоростных показателей.

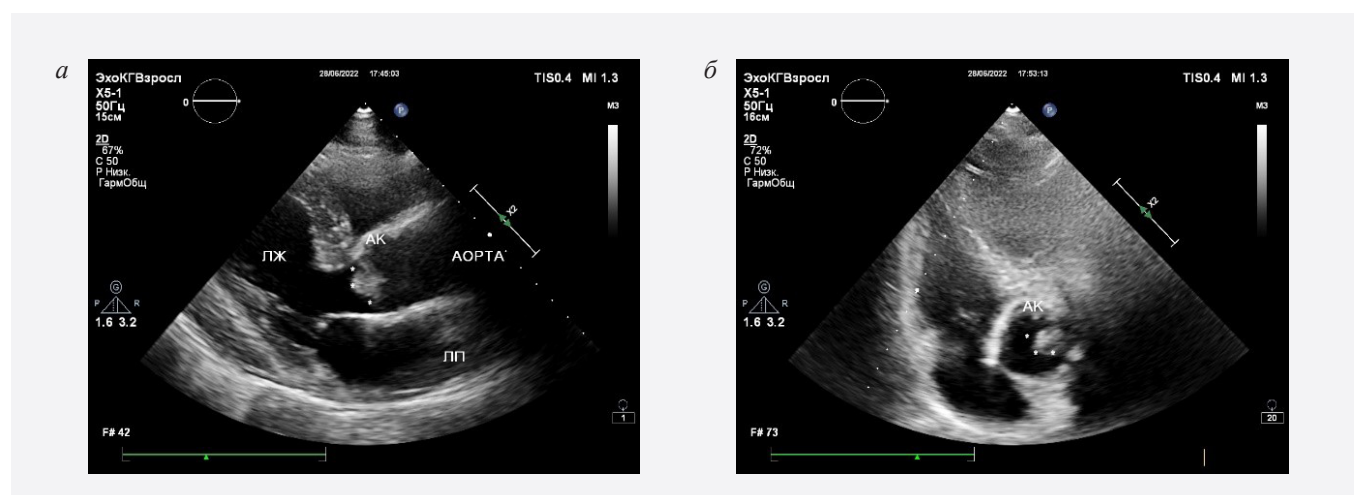


Рисунок 1а, б. Результаты предоперационной трансторакальной ЭхоКГ
Прим.: ЛЖ – левый желудочек, АК – аортальный клапан, ЛП – левое предсердие
Figure 1a, б. Results of preoperative transthoracic echocardiography
Note: ЛЖ – left ventricle, АК – aortic valve, ЛП – left atrium

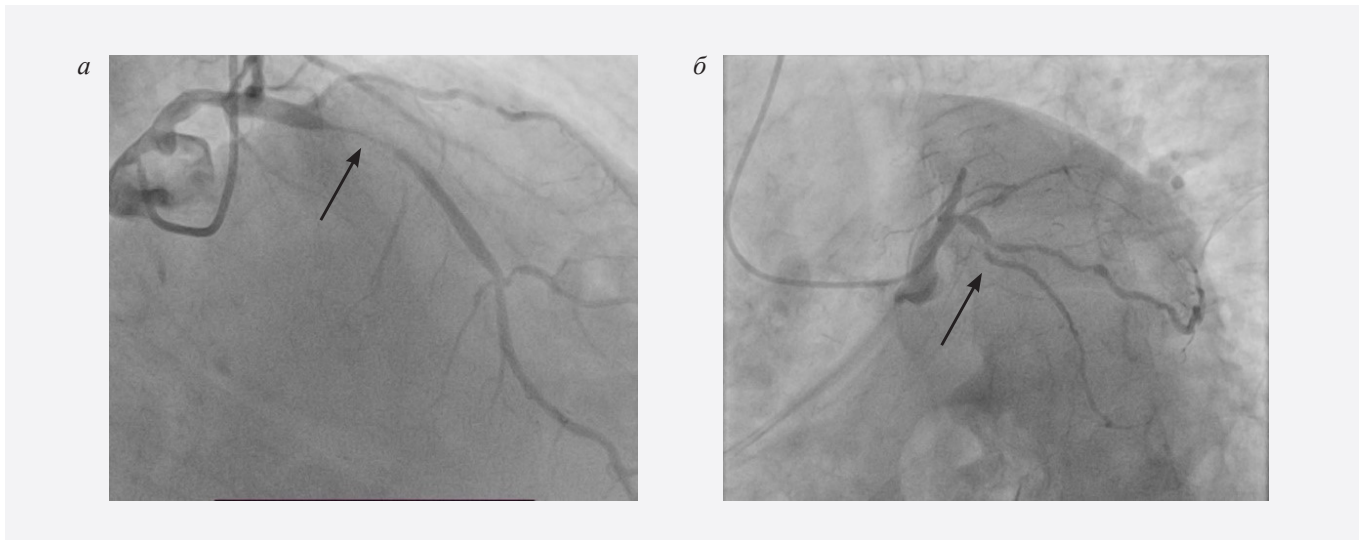


Рисунок 2. Результат СКГ

Прим.: а – представлена область рестеноза ранее имплантированного стента в ПНА

б – стеноз до 80% проксимального сегмента ОА

Figure 2. Result of selective coronary arteriography

Note: а – restenosis after stent implantation in the anterior descending artery

б – < 80% stenosis of the proximal circumflex artery

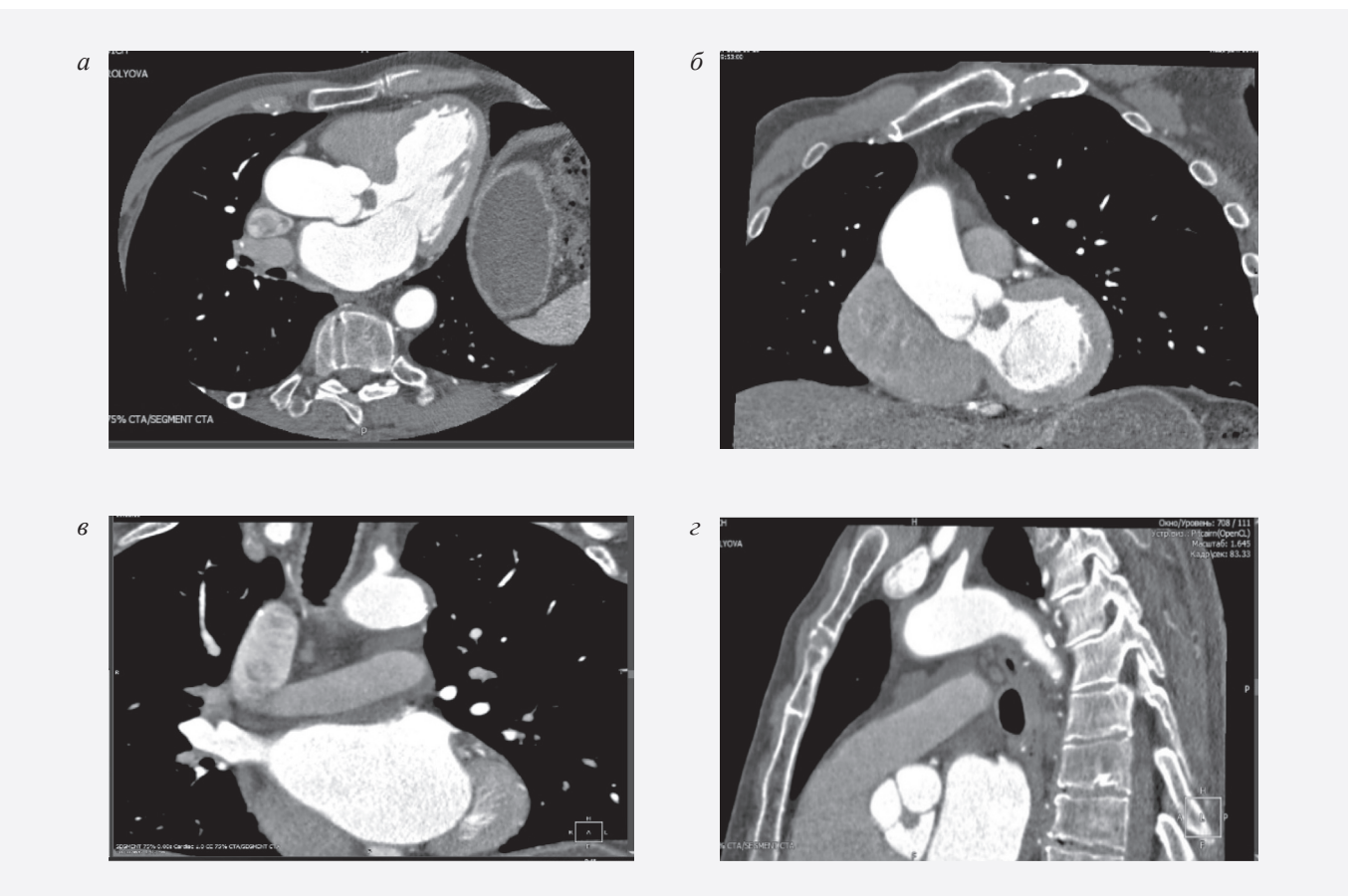


Рисунок 3. МСКТ-аортография в MPR-режиме с толщиной среза 1 мм

Прим.: а, б – визуализируется объемное образование на ЛКС в аксиальной и фронтальной плоскостях

в, г – окклюзия левой подключичной артерии во фронтальной и сагитальной плоскостях

Figure 3. MSCT aortography using an MPR mode and a 1 mm thick slice

Note: а, б – a mass on the left coronary cusp visualized in the axial and frontal planes

в, г – left subclavian artery occlusion in the frontal and sagittal planes

Для уточнения объема поражения брахиоцефального бассейна, а также детальной визуализации корня аорты, пациенту выполнена магнитная спиральная компьютерная томография – аортография, коронарография. По результатам коронарографии было подтверждено наличие образования округлой формы с четкими неровными контурами размерами 15×13×12 мм на ЛКС со стороны ЛЖ, постепенно повышающее плотность после контрастного усиления, преимущественно в отсроченную фазу, не влияющего на гемодинамические характеристики устья левой коронарной артерии. ЛПКА диаметром до 12 мм окклюзирована на расстоянии 17 мм от устья (рис. 3).

30.06.2022 г. выполнено открытое оперативное вмешательство: удаление объемного образования ЛКС аортального клапана, аортокоронарное шунтирование ПНА, аортокоронарное шунтирование ОА.

В качестве хирургического доступа проведена стандартная срединная стернотомия с последующей Т-образной перикардотомией. От выделения левой внутренней грудной артерии принято решение воздержаться по причине наличия у больного полного левостороннего стил-синдрома, от выделения правой ВГА – из-за профилактики медиастинальной дегисценции. С правой голени была взята большая подкожная вена от внутренней лодыжки до верхней трети голени, из расчета на 2 изолированных шунта. При ревизии сердца отмечается выраженная жировая дистрофия миокарда, гипертрофия миокарда ЛЖ. Выполнена канюляция аорты и правых отделов сердца двухступенчатой венозной канюлей. Аорта пережата, начата нормотермическая перфузия продолжительностью 96 мин. В корень аорты однократно введен кардиоплегический раствор Кустодиол 1500 мл. Аорта пережималась на 63 мин.

Выполнена косопоперечная аортотомия. При ревизии структур АК визуализировано объемное образование на ЛКС со стороны ЛЖ. Выполнено прецизионное краевое иссечение объемного образования. Проведена гидравлическая проба: функция АК не нарушена. Принимая во внимание данные предоперационного дообследования, а также интраоперационную оценку клапана, от протезирования клапана решено воздержаться. Удаленное объемное образование отправлено на гистологическое исследование (рис. 4).

При ревизии коронарных артерий: ПНА субокклюзия на границе проксимальной и средней трети в зоне ранее имплантированного стента, дистальнее стенка артерии не изменена. В проксимальном сегменте ОА лоцируется атерокальцинированная бляшка, дистальнее – стенка артерии интактная. Открыт проксимальный фрагмент ОА, диаметр около 2 мм. Наложена анастомоз аутовены с артерией «конец в бок» по оси нитью пролен 7/0. Открыта ПНА на границе средней и дистальной трети на протяжении 7 мм, диаметр



Рисунок 4. Удаленное объемное образование
Figure 4. Removed mass

артерии около 2 мм. Буж 1,5 мм свободно проходит в ПНА дистально. Наложена анастомоз аутовены с артерией. Учитывая наличие аортотомического шва, наложение проксимальных анастомозов решено выполнить на пережатой аорте. Проведено наложение проксимальных анастомозов аутовенозных шунтов с восходящей аортой нитью пролен 6/0.

Данное исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренному варианту от 2013 г. На момент написания рукописи у пациента было получено письменное информированное согласие, а само исследование было одобрено Локальным этическим комитетом.

Результаты и обсуждение

Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. Инотропная стимуляция миокарда, проводимая в минимальных объемах, была полностью прекращена 30.06.22 г. 01.07.22 г. к 18:00 ч. больной экстубирован с элементами незначительного подвздошного отека. Суммарная послеоперационная кровопотеря составила 250 мл. На 2-е послеоперационные сут. пациент был переведен в общехирургическое отделение для прохождения курса кардиологической терапии. На момент выписки по данным контрольной трансторакальной ЭхоКГ функция АК не нарушена, КДО/КСО – 94/34 мл, ФВ – 63%.

Гистологическое исследование прижизненного биопсийного материала (регистрационный номер 3162/3) продемонстрировало наличие папиллярной фиброзеластомы. В представленных фрагментах опухолевидного образования створок АК микроскопически определяются древовидно ветвящиеся стержни с гомогенной (рис. 5а) слабо эозинофильной стромой, с редкими веретеновидными клетками (рис. 5б), покрытыми слоем уплощенного эндотелия (рис. 5в).

Несмотря на то что новообразования сердца не обладают выраженными эпидемиологическими пороговыми значениями, они занимают важную позицию

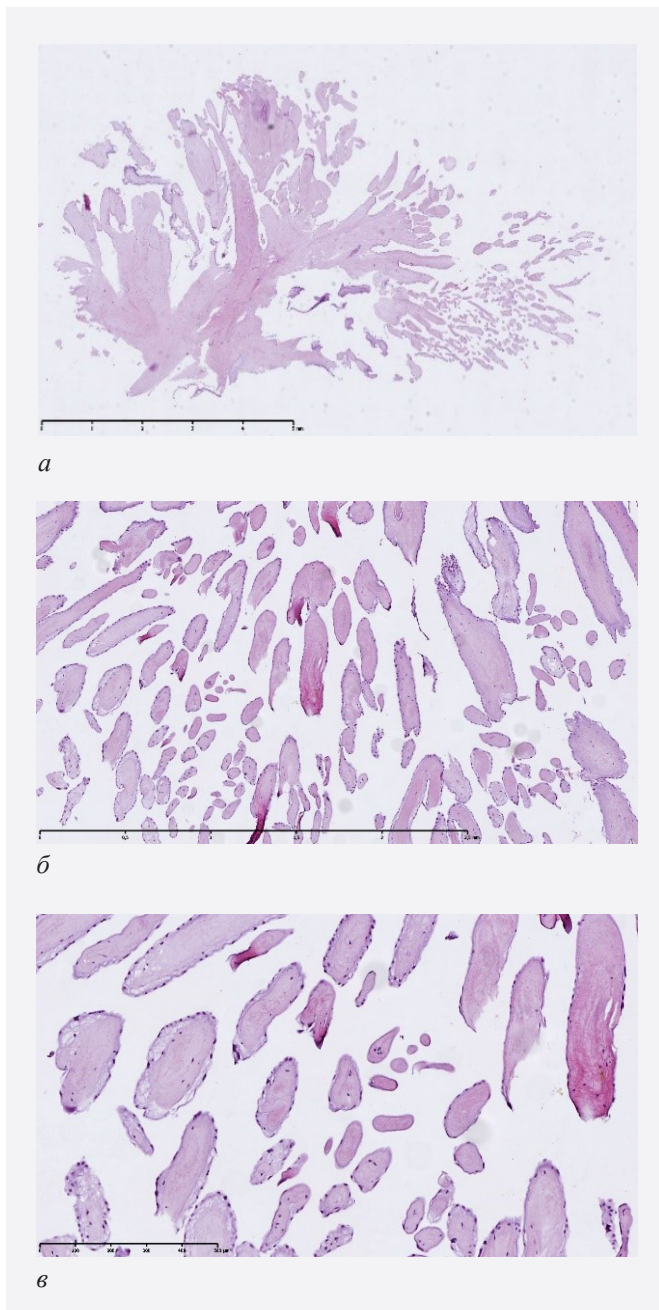


Рисунок 5. Гистологическая картина
Figure 5. Histologic pattern

в структуре кардиоонкологической практики, требуют от специалистов ранней диагностики и активного лечения [11]. Важным моментом, определяющим тактику ведения пациентов, является четкая дифференциация неопластических и не опухолевидных заболеваний сердца. Неопластические новообразования сердца в 90% случаев представлены доброкачественными первичными опухолями сердца, и лишь в 10% являются следствием метастатического злокачественного процесса. Последняя классификация особенно актуальна в плане определения прогноза, однако следует иметь в виду, что любая опухоль сердца может иметь неблагоприятный клинический прогноз со стойкими гемодинамическими

или аритмологическими нарушениями, в зависимости от своей структуры и размера [12].

ПФЭ является одной из наиболее трудно дифференцируемых новообразований сердца, не имеющих патогномической клинической и гемодинамической симптоматики. Обладает крайне широкой эпидемиологической и гендерной вариативностью и наиболее часто встречается у лиц среднего и пожилого возраста [1, 3, 12].

Если говорить о ПФЭ, локализованных на клапанном аппарате левых камер сердца, то они существенно влияют на развитие кардиоэмболических осложнений по большому кругу кровообращения, что в большинстве случаев является манифестирующим симптомом. Таким образом, рутинное выполнение трансторакальной ЭхоКГ в группе лиц с первичной неврологической симптоматикой является одним из предикторов улучшения скрининговой дифференциальной диагностики [10]. Наличие неоднородного объемного образования на створках клапанного аппарата сердца с визуализированной узкой ножкой или широким основанием при отсутствии явлений гипертермии и признаков системной воспалительной реакции должно смещать диагностический поиск в сторону доброкачественного новообразования.

В отличие от вегетаций, ПФЭ наиболее часто локализуется на неомываемой поверхности створок (желудочковая поверхность митрального клапана, аортальная сторона аортального клапана) [13]. Помимо верификации диагноза, важным моментом является достоверная оценка геометрических параметров опухоли, в первую очередь ее размеров, что в ряде случаев диктует необходимость выполнения более чувствительных методик исследования. К последним относится транспищеводное ЭхоКГ, а также лучевые методы в объеме МСКТ-вентрикулографии и аортографии [14]. Так, на основании доступных данных литературы, показанием к открытому хирургическому лечению является наличие объемного образования в позиции левых камер сердца, превышающее 10 мм, что позволяет снизить процент кардиоэмболических осложнений в рассматриваемой когорте больных [15]. Основным способом хирургического лечения ПФЭ является радикальное иссечение ножки опухоли с сохранением нативного клапана сердца, что позволяет нивелировать клапан-ассоциированные осложнения, особенно в группе лиц старшей возрастной группы. При этом частота рецидива ПФЭ, по данным ряда исследований, не превышает 1,5% [5]. Если же говорить о правосторонних ПФЭ, то основным способом лечения является консервативная терапия, если последние не вызывают выраженных гемодинамических внутрисердечных нарушений и не ассоциируются с рисками парадоксальной эмболии.

Заключение

Таким образом, знания о клинических проявлениях, трудностях диагностики ПФЭ сердца дают возможность специалистам клинического звена провести своевременное специфическое обследование, направить больных на хирургическое лечение, сохранить и продлить жизнь пациентов, а также улучшить ее качество.

Литература/References

1. Basso C, Rizzo S, Valente M, Thiene G. Prevalence and pathology of primary cardiac tumors. *Cardiovascular Medicine*. 2012;15(01):18–28. <https://doi.org/10.4414/cvm.2012.01638>
2. Maleszewski JJ, Anavekar NS, Moynihan TJ, Klarich KW. Pathology, imaging, and treatment of cardiac tumours. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(9):536–549. PMID: 28436488. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.47>
3. Mendes GS, Abecasis J, Ferreira A, et al. Cardiac tumors: three decades of experience from a tertiary center: are we changing diagnostic work-up with new imaging tools?. *Cardiovasc Pathol*. 2020;49:107242. PMID: 32629212. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107242>
4. Tamin SS, Maleszewski JJ, Scott CG, et al. Prognostic and bioepidemiologic implications of papillary fibroelastomas. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(22):2420–2429. PMID: 26046736. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.569>
5. Wang JG, Wang B, Hu Y, et al. Clinicopathologic features and outcomes of primary cardiac tumors: a 16-year-experience with 212 patients at a Chinese medical center. *Cardiovasc Pathol*. 2018;33:45–54. PMID: 29414432. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2018.01.003>
6. Ngaage DL, Mullany CJ, Daly RC, et al. Surgical treatment of cardiac papillary fibroelastoma: a single center experience with eighty-eight patients. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(5):1712–1718. PMID: 16242444. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.04.030>
7. Elbardissi AW, Dearani JA, Daly RC, et al. Survival after resection of primary cardiac tumors: a 48-year experience. *Circulation*. 2008;118(14 Suppl):S7–S15. PMID: 18824772. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.783126>
8. Wu HM, Chen Y, Xiao ZB, et al. Clinical and pathological characteristics of cardiac tumors: analyses of 689 cases at a single medical center. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2019;48(4):293–297. (In Chinese). PMID: 30955265. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.04.006>
9. Carney JA, Hruska LS, Beauchamp GD, Gordon H. Dominant inheritance of the complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Mayo Clin Proc*. 1986;61(3):165–172. PMID: 3945116. [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)61843-6](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)61843-6)
10. Mankad R, Herrmann J. Cardiac tumors: echo assessment. *Echo Res Pract*. 2016;3(4):R65–R77. PMID: 27600455. PMID: 27600455. <https://doi.org/10.1530/ERP-16-0035>
11. Иванов А.С., Балоян Г.М., Родионов А.С. и др. Папиллярная фиброэластома сердца. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2009;2(4):91–94.
12. Ivanov AS, Baloyan GM, Rodionov AS, et al. Papillary fibroelastoma of the heart. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2009;2(4):91–94. (In Russ.).
13. Cresti A, Chiavarelli M, Glauber M, et al. Incidence rate of primary cardiac tumors: a 14-year population study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17(1):37–43. PMID: 25022931. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000059>

Med (Hagerstown). 2016;17(1):37–43. PMID: 25022931. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000059>

13. Scheffel H, Baummueller S, Stolzmann P, et al. Atrial myxomas and thrombi: comparison of imaging features on CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(3):639–645. PMID: 19234259. <https://doi.org/10.2214/AJR.08.1694>

14. Cianciulli TF, Soumoulou JB, Lax JA, et al. Papillary fibroelastoma: clinical and echocardiographic features and initial approach in 54 cases. *Echocardiography*. 2016;33(12):1811–1817. PMID: 27566126. <https://doi.org/10.1111/echo.13351>

15. Белов Ю.В., Нечаенко М.А., Иванов В.А., Фёдоров Д.Н., Кипренский А.Ю. Диагностика и хирургическая тактика при папиллярных фиброэластомах сердца. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;(2):10–20. PMID: 28303868. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2017210-20>

Belov YV, Nechaenko MA, Ivanov VA, Fedorov DN, Kiprensky AY. Diagnostics and surgical tactics for papillary fibroelastomas of the heart. *Khirurgiya (Mosk)*. 2017;(2):10–20. (In Russ.). PMID: 28303868. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2017210-20>

Сведения об авторах

Федоров Сергей Андреевич, к. м. н., сердечно-сосудистый хирург, Научно-исследовательский институт – Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. акад. Б.А. Королева (Нижний Новгород, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5930-3941>

Журко Сергей Александрович, к. м. н., сердечно-сосудистый хирург, Научно-исследовательский институт – Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. акад. Б.А. Королева (Нижний Новгород, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5222-1329>

Широкова Ольга Ростиславовна, к. м. н., сердечно-сосудистый хирург, Научно-исследовательский институт – Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. акад. Б.А. Королева (Нижний Новгород, Россия). <https://orcid.org/0009-0000-3184-1601>

Радовский Вячеслав Валерьевич, патологоанатом, Нижегородская областная детская клиническая больница (Нижний Новгород, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3302-1687>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Sergey A. Fedorov, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Scientific Research Institute – Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5930-3941>

Sergey A. Zhurko, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Scientific Research Institute – Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5222-1329>

Olga R. Shirokova, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Scientific Research Institute – Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0000-3184-1601>

Viacheslav V. Radovsky, Pathologist, Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3302-1687>

Conflict of interest: none declared.



Эффективность применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, и стромально-васкулярной клеточной фракции жировой ткани при аутодермопластике

©Э.К. Дерий^{1*}, Е.В. Зиновьев¹, Д.В. Костяков¹, С.Н. Пятаков², В.А. Мануковский¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

² Городская больница № 4, Сочи, Россия

* Э.К. Дерий, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3, лит. А, derii.eduard@gmail.com

Поступила в редакцию 10 мая 2023 г. Исправлена 29 мая 2023 г. Принята к печати 15 июня 2023 г.

Резюме

Введение: Несмотря на прогрессивное развитие медицины, ожоги остаются серьезной проблемой современного здравоохранения, требующей поиска новых и перспективных методов лечения. Под такие критерии попадают биомедицинские технологии, имеющие высокий потенциал в лечении ожогов. Ввиду высокой стоимости и технических сложностей выполнения, рутинное применение биотехнологий в хирургической практике ограничено. Однако таких недостатков лишены собственные ткани пациента. К последним можно отнести стромально-васкулярную клеточную фракцию (СВФ) жировой ткани и аутоплазму, обогащенную тромбоцитами (АОТ).

Цель исследования: Продемонстрировать клинический пример успешного применения комбинации стромально-васкулярной клеточной фракции жировой ткани и аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, при проведении аутодермопластики у тяжелообожженного.

Материалы и методы: Представлен клинический случай успешного лечения пациента Б., 84 лет, в научно-исследовательском институте скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в период сентябрь-октябрь 2022 г. Больному был установлен диагноз: ожог пламенем 11% (6%)/II–III степени головы, шеи, туловища, верхних конечностей. Ингаляционная травма I степени.

На первом этапе была выполнена стабилизация общего состояния пациента и подготовка к хирургической операции. На втором этапе, на 25-е сутки лечения проведена кожная пластика свободными расщепленными аутодермотрансплантатами с редкими перфорационными отверстиями в комбинации с аппликационным нанесением стромально-васкулярной клеточной фракции жировой ткани и аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, на ожоговую рану. Оценка эффективности лечения проведена с использованием планиметрического, цитологического и гистологического методов исследования.

Результаты: На 3-и сутки с момента хирургического лечения при первой перевязке констатировано полное приживление аутодермотрансплантатов без участков лизиса и отторжения. На 11-е сутки нами отмечено полное восстановление кожного покрова. По данным цитологического исследования в динамике констатировано активное снижение количества воспалительных клеток и увеличение регенераторных, что свидетельствует об успешном заживлении раны. Согласно данным гистологического исследования, на 6-е сутки сформирован многослойный плоский эпителий нормального строения с участками гиперкератоза, в поверхностных отделах дермы – молодая грануляционная ткань.

Заключение: В данном клиническом наблюдении наглядно продемонстрировано, что комбинация стромально-васкулярной клеточной фракции жировой ткани и аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, позволила создать эффективные условия для приживления расщепленного аутодермотрансплантата.

Ключевые слова: ожоги, аутодермопластика, аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, стромально-васкулярная фракция

Цитировать: Дерий Э.К., Зиновьев Е.В., Костяков Д.В., Пятаков С.Н., Мануковский В.А. Эффективность применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, и стромально-васкулярной клеточной фракции жировой ткани при аутодермопластике. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;(3):87–93. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-87-93>

Effectiveness of Autologous Platelet-Rich Plasma and Stromal Vascular Fraction in Autologous Skin Grafting

©Eduard K. Derii^{1*}, Evgenii V. Zinovev¹, Denis V. Kostyakov¹, Stanislav N. Pyatakov², Vadim A. Manukovskiy¹

¹ Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

² City Hospital No. 4, Sochi, Russian Federation

* Eduard K. Derii, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, ulitsa Budapeshtskaya 3A, Saint Petersburg, 192242, Russian Federation, derii.eduard@gmail.com

Received: May 10, 2023. Received in revised form: May 29, 2023. Accepted: June 15, 2023.

Abstract

Introduction: Despite the medical advances, burns remain a serious challenge and require new and promising treatment options, such as biomedical technologies with a high potential for burn wound treatment. However, high cost and complexity of biotechnologies limit their routine use, but autologous tissues, such as stromal vascular fraction (SVF) and autologous platelet-rich plasma (PRP), overcome these shortcomings.

Objective: To demonstrate a successful case of using a combination of adipose-derived SVF and autologous PRP during autologous skin grafting in a severely burned patient.

Material and methods: We present a successful case of 84-year-old Patient B. treated at Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine in September-October 2022. He was diagnosed with a 11% (6%) / II-III degree flame burn of the head, neck, trunk, and upper extremities and first-degree inhalation injury.

At the first stage, the general condition of the patient was stabilized, and he was prepared for surgery. At the second stage, on day 25 of treatment we performed skin grafting using split-thickness autografts with rare perforations and application of SVF and autologous PRP on a burn wound. We evaluated the treatment effectiveness using planimetry, cytology, and histology.

Results: We observed complete engraftment of the autograft with no lysis or rejection during the first dressing change on day 3 after surgery and complete skin restoration on day 11. Cytologic findings over time showed an active decrease in inflammatory cells and an increase in regenerative cells, indicating successful wound healing. Histology demonstrated formation of normal stratified squamous epithelium with areas of hyperkeratosis and young granulation tissue in the superficial layers of the dermis on day 6.

Conclusions: Our case demonstrated that the combination of SVF and autologous PRP facilitates split-thickness skin autograft engraftment.

Keywords: burns, autologous skin grafting, autologous platelet-rich plasma, stromal vascular fraction

Cite this article as: Derii EK, Zinovev EV, Kostyakov DV, Pyatakov SN, Manukovskiy VA. Effectiveness of autologous platelet-rich plasma and stromal vascular fraction in autologous skin grafting. *Innovative Medicine of Kuban.* 2023;(3):87–93. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-87-93>

Актуальность

Ожоги кожи являются серьезной проблемой современного здравоохранения. Распространенность этой патологии варьируется от 34,5 до 420 человек на 100 тыс. населения в развитых странах [1, 2], а в странах третьего мира составляет более 1300 на 100 тыс. человек [3]. В Российской Федерации ожоги занимают шестое место в структуре всего травматизма [4]. Несмотря на прогрессивное развитие медицины, смертность от обширных ожогов остается высокой даже в многопрофильных специализированных стационарах [5].

Еще одной значительной проблемой этой патологии является длительность лечения и значительные экономические затраты, направленные не только на улучшение текущего состояния пациента в стационаре, но и последующую физическую и психологическую реабилитацию [6]. Эффективными и перспективными методами лечения ожогов являются биотехнологии. Ограничения для широкого использования этих методик обусловлены сложностью их выполнения и необходимостью наличия высокотехнологического дорогостоящего оборудования [7]. Стоит отметить, применение собственных

тканей больного лишено этих недостатков. Стромально-васкулярная фракция (СВФ) жировой ткани представляет собой гетерогенную популяцию регенераторных клеток, основными из которых являются фибробласты, макрофаги, лимфоциты, мезенхимальные стволовые и эндотелиальные клетки [8]. Аутоплазма, обогащенная тромбоцитами (АОТ), содержит большое количество факторов роста, таких как: трансформирующий фактор роста бета, фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста эпителия и фактор роста тромбоцитов [9]. Стромально-васкулярную фракцию и аутоплазму, обогащенную тромбоцитами, активно применяют в травматологии, косметологии, пластической хирургии, урологии, гинекологии [10, 11]. Однако их сочетанное использование в общедоступной литературе описано довольно мало. Комбинация СВФ и АОТ обладает оптимальным составом клеток и параметров, необходимых для эффективной регенерации тканей. В соответствии с этим использование стромально-васкулярной клеточной фракции и аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, является важным решением, направленным на скорейшее восстановление кожного покрова при обширных ожогах.

Материалы и методы

Проведено клиническое наблюдение случая лечения пациента Б., 84 лет, госпитализированного в научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в период сентябрь-октябрь 2022 г. Больному был выставлен диагноз: ожог пламенем 11(6%)/II–III степени головы, шеи, туловища, верхних конечностей. Ингаляционная травма I степени. На первом этапе проведено консервативное лечение, направленное на стабилизацию пациента и подготовку его к операции. На втором этапе, на 25-е сутки было принято решение выполнить свободную кожную пластику свободными расщепленными аутодермотрансплантатами с редкими перфорационными отверстиями (скальпелем вручную на цельных аутодермотрансплантатах в количестве от 5 до 10 надрезов на каждом) совместно с аппликационным нанесением на рану комбинации стромально-васкулярной клеточной фракции жировой ткани и аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами. Нами было получено добровольное информированное согласие от пациента на проведение

манипуляции, а также заключение локального этического комитета.

Забор и выделение АОТ было проведено согласно инструкции производителя (Artrex). Далее осуществлялось центрифугирование цельной венозной крови на аппарате Hettich ROTOFIX 32 А в течение 5 мин при 1500 оборотах в мин. Из 30 мл цельной венозной крови было получено 10 мл АОТ.

Стромально-васкулярная клеточная фракция жировой ткани была получена по запатентованной технологии Artrex SVF (рис. 1). Первично проводилась липоаспирация из области внутренней поверхности обоих бедер канюлей по типу BASKET диаметром 4 мм. Далее было проведено первичное центрифугирование липоаспирата в течение 4-х минут при 2500 оборотов в мин, в результате чего образовалось 3 фракции: верхняя, представленная фрагментами разрушенных адипоцитов, средняя – жизнеспособные, интактные жировые клетки и нижняя – инфилтративный раствор. Нами было выполнено удаление первой и третьей фракции, а вторая – пропускалась через эмульсификатор для достижения гомогенной субстанции, а затем

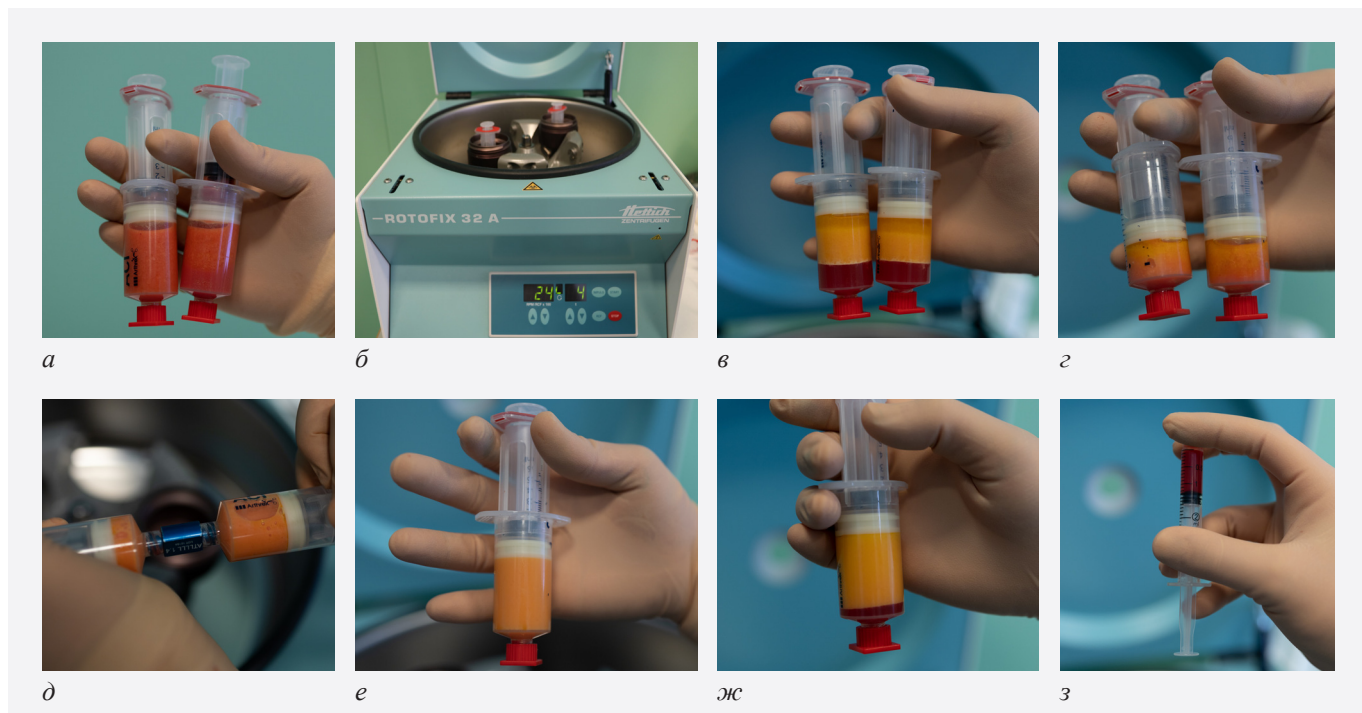
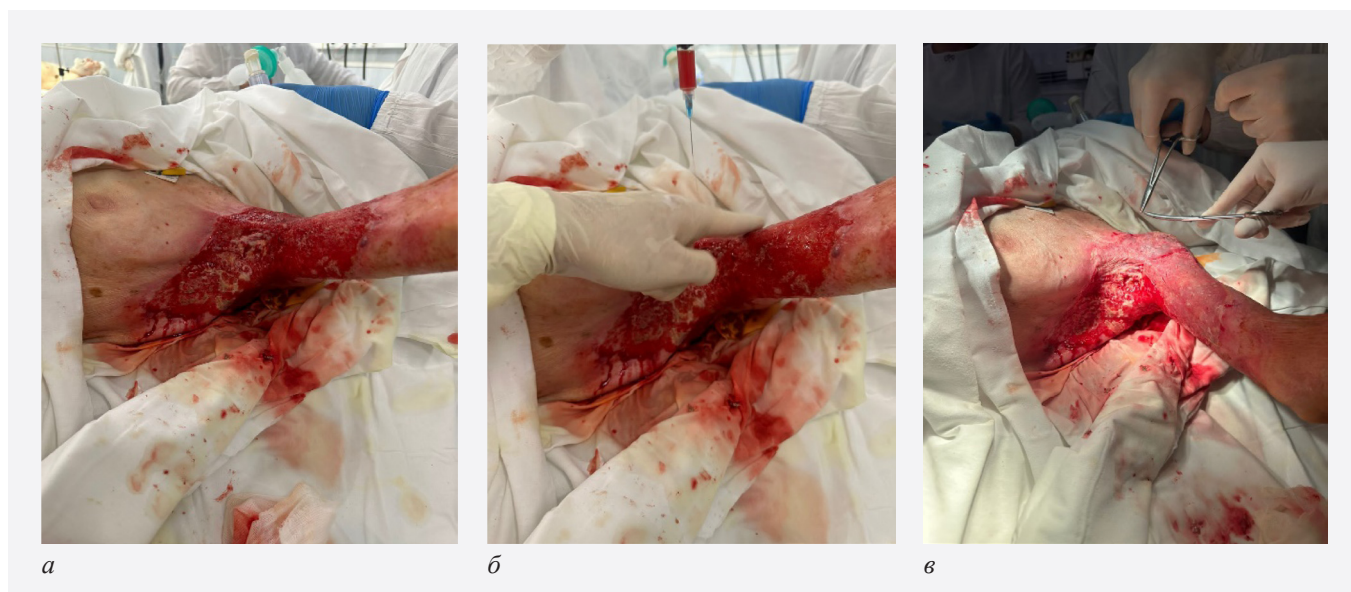


Рисунок 1. Этапы получения стромально-васкулярной клеточной фракции жировой ткани

а – полученный липоаспират
б – шприцы установлены в центрифугу
в – получены три фракции
г – выполнено удаление 1-й и 3-й фракции
д – использование эмульсификатора
е – гомогенная субстанция перед вторичным центрифугированием
ж – получены две фракции после повторного центрифугирования
з – полученная СВФ

Figure 1. Stages of obtaining stromal vascular fraction from the adipose tissue

а – obtained lipoaspirate
б – syringes placed in the centrifuge
в – 3 fractions obtained
г – 1st and 3rd fractions removed
д – use of emulsifier
е – homogeneous substance before centrifugation II
ж – 2 fractions obtained
з – obtained SVF



*Рисунок 2. Этапы операции пациента Б., 84 года
а – подготовка реципиентного ложа
б – аппликационное нанесение комбинации АОТ и СВФ
в – вид раны после аутодермопластики*

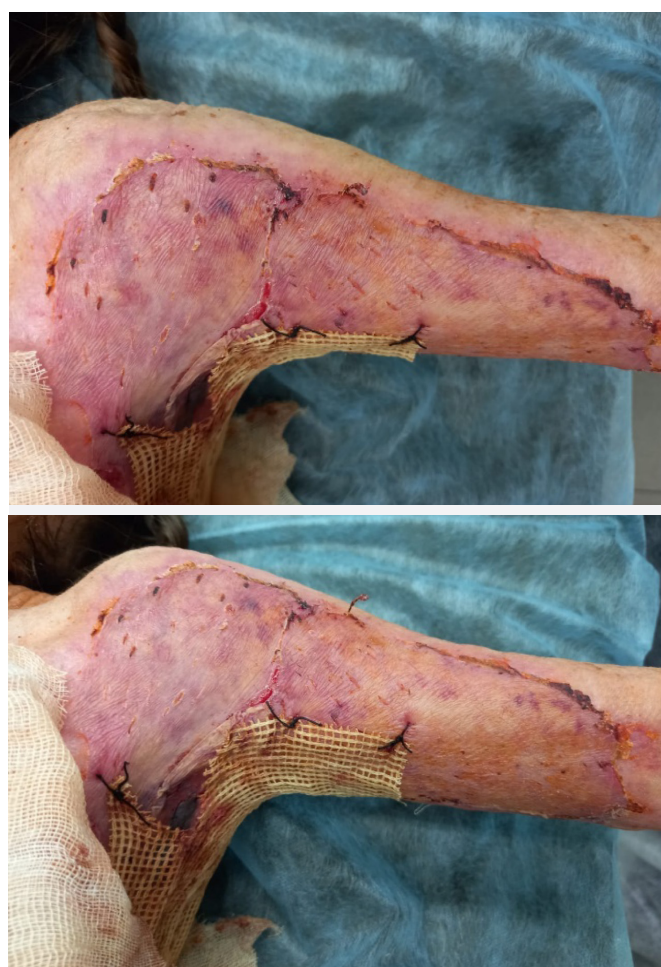
*Figure 2. Stages of surgery in 84-year-old Patient B.
a – preparation of the recipient bed
б – application of autologous PRP and SVF combination
в – wound after autologous skin grafting*

вновь подвергалась процедуре центрифугирования при тех же параметрах. В итоге в шприце получены две фракции. Верхняя – разрушенная жировая ткань, а нижняя – стромально-васкулярная фракция, которая и была объединена с аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами, и трансплантирована на ложе реципиента. Объем СВФ, полученный из 25 мл липоаспирата, составил 1 мл. После операции было выполнено наложение асептической атравматичной мажевой повязки.

Результаты и обсуждения

Персонализированное лечение пациента Б., 84 лет, с диагнозом ожог пламенем 11(6%)/II–III степени головы, шеи, туловища, верхних конечностей. Ингаляционная травма I степени осуществлялось в условиях ожогового отделения. До 25-х сут. с момента госпитализации проводилась консервативная терапия, направленная на стабилизацию общего состояния пациента и подготовку к хирургическому лечению. На 25-е сут. выполнена свободная аутодермопластика расщепленными аутодермотрансплантатами с редкими перфорационными отверстиями в комбинации с аппликационным использованием стромально-васкулярной клеточной фракции жировой ткани и аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (рис. 2.). Площадь аутодермопластики составила до 6% от общей площади поверхности тела. В качестве донорских зон были выбраны передненаружные области обоих бедер.

Первая перевязка выполнена на 3-е сутки после хирургического лечения. Констатируется полное приживление аутодермотрансплантатов без участков лизиса и отторжения (рис. 3).



*Рисунок 3. Пациент Б., 29-е сутки после получения травмы. Полное приживление кожного аутодермотрансплантата
Figure 3. Patient B., day 29 postinjury.
Complete skin autograft engraftment*



Рисунок 4. Пациент Б., 36-е сутки после травмы
Figure 4. Patient B., day 36 postinjury

На 11-е сутки после операции констатировано полное восстановление кожного покрова (рис. 4).

Пациенту до начала лечения, на 3-и, 6-е и 12-е сут. лечения выполнено цитологическое исследование мазков-отпечатков. Результаты цитологической оценки ран приведены в таблице 1.

Помимо цитологического исследования мазков-отпечатков в послеоперационном периоде нами было выполнено гистологическое исследование биоптатов кожи в области пересаженного аутоотрансплантата и нанесения АОТ и СВФ (рис. 5).

Морфологическое исследование биоптатов кожи на 6-е сутки выявило наличие многослойного плоского эпителия нормального строения с гиперкератозом, единичными удлиненными акантотическими тяжами. На поверхности эпидермиса определялись остатки струпа, в поверхностных отделах дермы сформирована молодая грануляционная ткань с небольшим количеством

отдельно расположенных новообразованных, извитых, тонкостенных сосудов, слабая диффузная лимфоидная инфильтрация, единичные лимфостазы, выраженный отек. В более глубоких отделах визуализировалась очаговая лимфоидная инфильтрация. В результате изучения гистологической картины можно заключить, что сформирован многослойный плоский эпителий нормального строения с гиперкератозом, в поверхностных отделах дермы – молодая грануляционная ткань.

По результатам клинической картины, визуальных наблюдений, результатов цитологического и гистологического исследований можно констатировать высокую эффективность методики сочетанного применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, и стромально-васкулярной клеточной фракции жировой ткани как факторов, создающих благоприятные условия для приживления кожного расщепленного аутодермотрансплантата.

Таблица 1
Изменение цитологической картины
на протяжении лечения пациента Б.

Table 1
Cytologic changes during Patient B.'s treatment

Анализируемые параметры	Средняя величина параметров в мазке-отпечатке (M ± m), %			
	До начала лечения	3-и сут.	6-е сут.	12-е сут.
Нейтрофилы	77	30,9	21,1	10,6
Лимфоциты	3,8	6,2	2,8	2,9
Макрофаги	15	2,4	4,1	28,7
Фибробласты	2,9	5,1	6,8	38,2

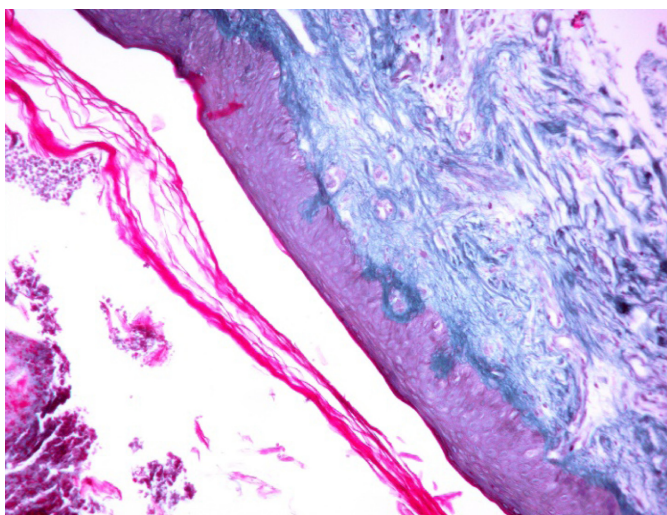
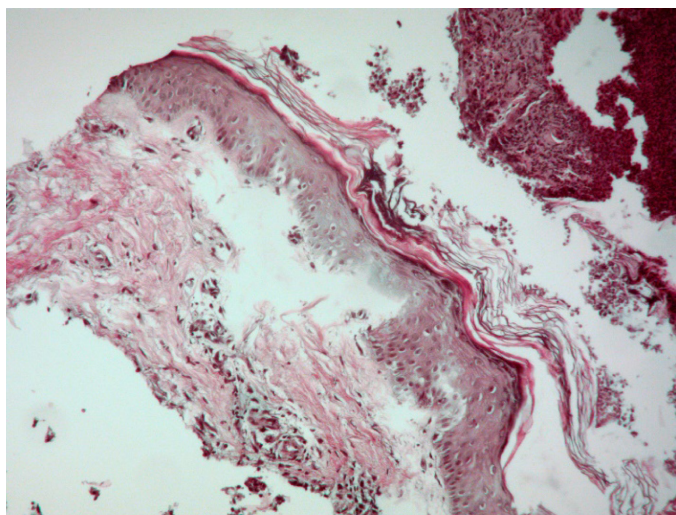


Рисунок 5. Гистологическая картина участка кожи пациента Б. после хирургического лечения на 6-е сутки
Figure 5. Histological examination of Patient B.'s skin, day 6 after surgery

Заключение

Биомедицинские технологии являются перспективным методом лечения ожоговых больных. Однако их рутинное применение в современной клинической практике ограничено в связи с юридическими вопросами, а также по причине необходимости наличия сложного дорогостоящего оборудования. Этих недостатков лишена методика комбинированного применения стромально-васкулярной клеточной фракции жировой ткани и аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами. СВФ обладает широким пулом регенераторных клеток, в то время как АОТ – оптимальным набором факторов роста, таких как: трансформирующий фактор роста бета, фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста эпителия и фактор роста тромбоцитов.

Таким образом, комбинация СВФ и АОТ позволяет создавать оптимальные условия для регенерации тканей. Безусловно, как и у любой другой процедуры у данной методики имеются противопоказания и стоит обдуманно подходить к ее выбору в каждом клиническом случае. К основным противопоказаниям можно отнести: отказ пациента от лечения комбинацией СВФ и АОТ, онкологические заболевания, зарегистрированные за последние 5 лет, потеря массы тела более 10% неустановленной этиологии, прием цитостатических и иммуносупрессивных препаратов, беременность или период грудного вскармливания и др.

Предложенный метод нуждается в дальнейшем изучении, однако можно заключить, что применение комбинации стромально-васкулярной клеточной фракции жировой ткани и аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в данном случае позволило создать эффективные условия для приживления расщепленного кожного аутодермотрансплантата.

Литература/References

1. Khan TM, Kok YL, Bukhsh A, Lee LH, Chan KG, Goh BH. Incidence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in burn intensive care unit: a systematic review. *Germs*. 2018;8(3):113–125. PMID: 30250830. PMCID: PMC6141222. <https://doi.org/10.18683/germs.2018.1138>
2. Gilbert AD, Rajha E, El Khuri C, et al. Epidemiology of burn patients presenting to a tertiary hospital emergency department in Lebanon. *Burns*. 2018;44(1):218–225. PMID: 28797571. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2017.06.015>
3. Shahid F, Ismail M, Khan S. Assessment of quality of life in post burn survivors: a cross-sectional single-center first validation study from Pakistan. *Burns Open*. 2018;2(1):35–42. <https://doi.org/10.1016/j.burnso.2017.08.003>
4. Чмырёв И.В., Бутрин Я.Л. Консервативное лечение ожогов лица. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(2):129–133. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-2-129-133>
- Chmyrev IV, Butrin YaL. Conservative treatment of facial burns. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(2):129–133. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-2-129-133>
5. Алексеев А.А., Бобровников А.Э., Богданов В.В. Оценка эффективности инновационных технологий лечения

пострадавших от ожогов. *Медицинский алфавит*. 2020;(13):44–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-13-44-47>

Alekseev AA, Bobrovnikov AE, Bogdanov VV. Meaning of innovative technologies for improvement of results in treating burned patients. *Medical Alphabet*. 2020;(13):44–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-13-44-47>

6. Мартусевич А.К., Дмитроченков А.В., Разумовский А.В., Перетягин С.П. Мониторинг эффективности метаболической реабилитации пациентов с ожогами с использованием биокристаллометрических технологий. *Трудный пациент*. 2018;16(12):33–35.

Martusevich AK, Dmitrochenkov AV, Razumovsky AV, Peretyagin SP. Monitoring of metabolic rehabilitation efficiency in patients with burns with the use of biocrystallometric technologies. *Difficult Patient*. 2018;16(12):33–35. (In Russ.).

7. Ahmadi AR, Chicco M, Huang J, et al. Stem cells in burn wound healing: a systematic review of the literature. *Burns*. 2019;45(5):1014–1023. PMID: 30497816. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.10.017>

8. Andia I, Maffulli N, Burgos-Alonso N. Stromal vascular fraction technologies and clinical applications. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(12):1289–1305. PMID: 31544555. <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1671970>

9. Коуров А.С., Зиновьев Е.В., Шперлинг Н.В., Шупов А.В., Шперлинг И.А. Применение тромбоцитарной аутологичной плазмы в местном лечении ожогов и ран различной этиологии. *Журнал Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе*. 2021;(S1):37–38.

Kourov AS, Zinovev EV, Shperling NV, Shulepov AV, Shperling IA. The use of autologous platelet-rich plasma in topical treatment of burns and wounds of various etiologies. *The Journal of Emergency Surgery Named After I.I. Dzhanelidze*. 2021;(S1):37–38. (In Russ.).

10. Stevens HP, van Boxtel J, van Dijk R, van Dongen JA. Platelet rich stroma, the combination of PRP and tSVF and its potential effect on osteoarthritis of the knee. *Applied Sciences*. 2020;10(14):4691. <https://doi.org/10.3390/app10144691>

11. Веремеев А.В., Болгарин Р.Н., Петкова М.А., Кац Н., Нестеренко В.Г. Стромально-васкулярная фракция жировой ткани как альтернативный источник клеточного материала для регенеративной медицины. *Гены и Клетки*. 2016;11(1):35–42.

Veremeev AV, Bolgarin RN, Petkova MA, Katz N, Nesterenko VG. Adipose-derived stromal vascular fraction as an alternative source of cells for the regenerative medicine. *Genes & Cells*. 2016;11(1):35–42. (In Russ.).

Сведения об авторах

Дерий Эдуард Константинович, врач-пластический хирург, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (Санкт-Петербург, Россия). <http://orcid.org/0000-0001-8458-0134>

Зиновьев Евгений Владимирович, д. м. н., профессор, руководитель отдела термических поражений, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (Санкт-Петербург, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-2493-5498>

Костяков Денис Валерьевич, к. м. н., научный сотрудник отдела термических поражений, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (Санкт-Петербург, Россия). <http://orcid.org/0000-0001-5687-7168>

Пятаков Станислав Николаевич, д. м. н., заместитель главного врача по медицинской части, Городская больница № 4 (Сочи, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-3096-0008>

Мануковский Вадим Анатольевич, д. м. н., профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0319-814X>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Eduard K. Derii, Plastic Surgeon, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine (Saint Petersburg, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0001-8458-0134>

Evgenii V. Zinovev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Thermal Injuries Unit, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research

Institute of Emergency Medicine (Saint Petersburg, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-2493-5498>

Denis V. Kostyakov, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Thermal Injuries Unit, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine (Saint Petersburg, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0001-5687-7168>

Stanislav N. Pyatakov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs, City Hospital No. 4 (Sochi, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-3096-0008>

Vadim A. Manukovskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0319-814X>

Conflict of interest: *none declared.*



Опыт усовершенствования методики выполнения дилатационной трахеостомии

©В.А. Порханов^{1,2}, В.В. Штрауб², С.Б. Богданов^{1,2*}, М.Л. Муханов^{1,2}, С.Л. Зайцева^{1,2}

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

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* С.Б. Богданов, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. 1-го Мая, 167, bogdanovsb@mail.ru

Поступила в редакцию 2 апреля 2023 г. Исправлена 25 июня 2023 г. Принята к печати 6 июля 2023 г.

Резюме

Цель: Описание усовершенствованной методики выполнения дилатационной трахеостомии.

Клинический случай: Представлен клинический случай лечения пациента с диагнозом: внебольничная полисегментарная вирусная пневмония, тяжелое течение. ДН II (два). После старта проведения противовирусной терапии и этапной респираторной поддержки, на фоне нарастающих явлений системного воспалительного ответа и цитокинового шторма пациентка переведена на ИВЛ через 12 ч после поступления. Через 20 ч выполнено наложение дилатационной трахеостомии по модифицированной технологии.

Преимуществами наложения трахеостомии по модифицированной технологии являются малая травматичность, быстрота проведения операции (5–10 мин), значительно более редкое возникновение нагноения раны (что особенно актуально на фоне особенностей течения COVID-19), значительно более редкое формирование грубого послеоперационного рубца и развитие рубцовых стенозов трахеи. Техническое усовершенствование наложения дилатационной трахеостомии позволяет выбирать оптимальные условия ведения пациентов, находящихся в критическом состоянии (полиорганная недостаточность, тяжелый сепсис, обширные глубокие ожоги поверхности тела с сопутствующей термоингаляционной травмой), что достоверно повышает эффективность лечения, снижает количество осложнений и сокращает сроки пребывания в стационаре.

Ключевые слова: трахеостомия, реанимационное отделение, осложнения трахеостомии

Цитировать: Порханов В.А., Штрауб В.В., Богданов С.Б., Муханов М.Л., Зайцева С.Л. Опыт усовершенствования методики выполнения дилатационной трахеостомии. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;(3):94–98. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-94-98>

Improvement of the Dilatational Tracheostomy Technique

©Vladimir A. Porhanov^{1,2}, Vladimir V. Shtraub², Sergei B. Bogdanov^{1,2*}, Mikhail L. Mukhanov^{1,2}, Sophia L. Zaitseva^{1,2}

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

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Sergei B. Bogdanov, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, ulitsa 1 Maya 167, Krasnodar, 350086, bogdanovsb@mail.ru

Received: April 2, 2023. Received in revised form: June 25, 2023. Accepted: July 6, 2023.

Abstract

Objective: To describe an improved technique for dilatational tracheostomy.

Clinical case: We report a case of severe community-acquired polysegmental viral pneumonia, grade 2 respiratory failure. After the start of antiviral therapy and staged respiratory support, the female patient was placed on mechanical ventilation 12 hours following hospital admission due to an increasing systemic inflammatory response and cytokine storm. In 20 hours, a dilatational tracheostomy using a modified technique was performed.

Advantages of the modified technique are low trauma, short duration (5-10 minutes), significantly rarer wound infection (important benefit due to the COVID-19 features), significantly rarer postoperative scarring and cicatricial stenosis of the trachea. Technical improvement of dilatational tracheostomy allows for optimal management of critically ill patients (multiple organ failure, severe sepsis, considerable total body surface area burns with concomitant inhalation injury), which will significantly increase treatment efficiency, reduce the number of complications, and speed up the hospital discharge.

Keywords: tracheostomy, intensive care unit, tracheostomy complications

Cite this article as: Porhanov VA, Shtraub VV, Bogdanov SB, Mukhanov ML, Zaitseva SL. Improvement of the dilatational tracheostomy technique. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;(3):94–98. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-94-98>



Введение

Трахеостомия – распространенная хирургическая манипуляция у тяжелобольных пациентов реанимационного отделения, которым требуется длительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) [1, 2].

Высокий риск развития жизнеугрожающих состояний, связанных с нарушением газообмена, диктует необходимость превентивной интубации трахеи и респираторной поддержки, в особенности это касается пациентов, принимающих большие дозы антикоагулянтной терапии на фоне лечения вирусной пневмонии, вызванной Covid-19. Поддержание и восстановление проходимости дыхательных путей у таких больных считается одной из приоритетных задач современных алгоритмов интенсивной терапии. Защита гортани и верхних дыхательных путей от рубцового стеноза, в том числе ятрогенного характера – важная причина наложения трахеостомы и обеспечения проходимости дыхательных путей [3, 4].

Возможности раннего наложения трахеостомии велики [5]. Она способствует постепенному уменьшению искусственной вентиляционной поддержки общего времени пребывания в палате ОРИТ, создает возможность реабилитации функции глотания, снижает риск осложнений от реинтубации [6–9]. Однако не стоит забывать об особенностях течения основного заболевания у пациента, опыта клиники и конкретного врача, так что точные сроки и методы выполнения трахеостомии должны быть строго индивидуальными [10–13].

Медицинское сообщество не раз поднимало вопрос о выборе оптимального оперативного способа трахеостомии [14]. До недавнего времени альтернатив хирургическим методам не было [15]. Однако с развитием малоинвазивных технологий выполнения трахеостомии в медицинскую практику были внедрены новые, усовершенствованные методики чрескожной дилатационной трахеостомии [16, 17].

Споры о преимуществах и недостатках различных методик трахеостомии продолжаются и по сей день. Решение о проведении трахеостомии должно быть взвешенным и сбалансированным, принимающим во внимание как преимущества процедуры, так и риск возможных осложнений. Кроме того, различные подгруппы больных могут «выиграть» от проведения трахеостомии в разные периоды лечения, поскольку подходы к ведению пациентов с нарушением функции одного органа или системы (например, черепно-мозговая травма или повреждение дыхательной системы) отличаются от тактики лечения больных с политравмой [18, 19].

Клинический случай

Больная К., 42 года, 16.07.21 г. самостоятельно обратилась за выполнением компьютерной томографии органов грудной клетки в диагностический центр:

вирусная пневмония КТ-4. Далее самостоятельно обратилась в ГБУЗ «НИИ – Краевую клиническую больницу № 1 им. проф. С.В. Очаповского», госпитализирована в инфекционное отделение № 2, по тяжести состояния в реанимационное отделение с диагнозом: внебольничная полисегментарная вирусная пневмония, тяжелое течение. ДН II (два). После начала проведения противовирусной терапии и этапной респираторной поддержки, на фоне нарастающих явлений системного воспалительного ответа и цитокинового шторма пациентка переведена на ИВЛ через 12 ч после поступления. Через 20 ч выполнено наложение дилатационной трахеостомии.

Сущность изобретения, включающего выполнение дилатационной трахеостомии, состоит в следующем: уровень дилатационной трахеостомии определяют чрескожной транслюминацией, после проведения в трахею проводника скальпелем выполняется насечка кожи 2 мм в горизонтальной плоскости, и после постановки трахеостомы вокруг канюли трахеостомы накладывается непрерывный обвивной чрескожный шов.

Непосредственно способ выполнения дилатационной трахеостомии осуществляется следующим образом. Под контролем фибробронхоскопа проводится подтягивание интубационной трубки до уровня проведения трахеостомии с определением уровня как через бронхоскоп, так и с помощью чрескожной транслюминации. Затем производится пункция трахеи иглой с пластиковой канюлей 14 G. Канюля устанавливается в просвет трахеи, а игла удаляется. Через канюлю проводится гибкий металлический проводник по методу Сельдингера. Канюля удаляется. Скальпелем выполняется насечка кожи 2 мм в горизонтальной плоскости, затем расширение мягких тканей преддилататором. Формирование стомы осуществляется одним конусообразным дилататором для одноэтапного формирования стомы (набор «Ультраперк», Portex). После формирования канала стомы (по методикам Сигли или Григза) по этому проводнику устанавливается трахеостомическая трубка соответствующего размера. Вокруг канюли трахеостомы накладывается непрерывный обвивной чрескожный шов.

Результаты и обсуждение

После стандартной обработки операционного поля (рис. 1) под контролем фибробронхоскопа производится подтягивание интубационной трубки до уровня проведения трахеостомии с определением уровня как через бронхоскоп, так и с помощью чрескожной транслюминации (рис. 2). Затем осуществляется пункция трахеи иглой с пластиковой канюлей 14 G (рис. 3). Канюля устанавливается в просвет трахеи, а игла удаляется. Через канюлю проводится металлический гибкий проводник по методу Сельдингера. Канюля удаляется. Скальпелем производится насечка

кожи 2 мм в горизонтальной плоскости (рис. 4), затем выполняется расширение мягких тканей преддилататором (рис. 5). Формирование стомы осуществляется одноэтапно одним конусообразным дилататором (набор «Ультраперк», Portex) (рис. 6).



Рисунок 1. Подтягивание интубационной трубки до уровня проведения трахеостомии
Figure 1. Pulling the endotracheal tube to the tracheostomy level

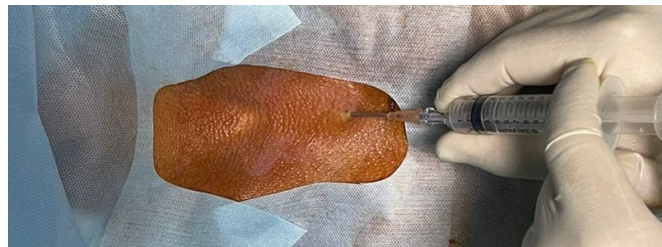


Рисунок 2. Пункция трахеи иглой с пластиковой канюлей 14 G
Figure 2. Tracheal puncture using a 14 G plastic cannula

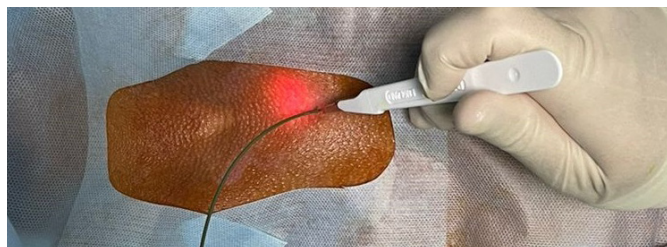


Рисунок 3. Выполнение надреза кожи 2 мм в горизонтальной плоскости
Figure 3. Skin incision of 2 mm in a horizontal plane

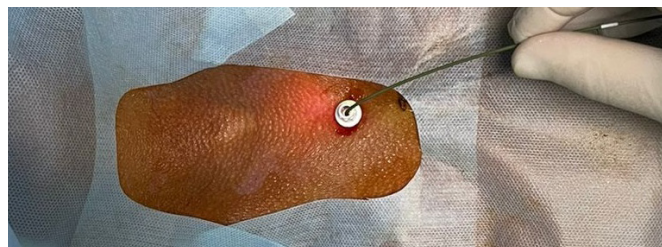


Рисунок 4. Расширение мягких тканей преддилататором
Figure 4. Soft tissue dilation using a pre-dilator



Рисунок 5. Формирование стомы конусообразным дилататором для одноэтапного формирования стомы (набор «Ультраперк», Portex)
Figure 5. Stoma formation with a cone-shaped single stage dilator (ULTRAPerc kit, Portex)

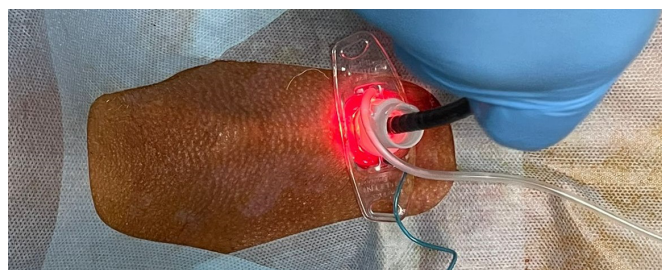


Рисунок 6. Установление трахеостомической трубки
Figure 6. Placement of a tracheostomy tube



Рисунок 7. Накладывание непрерывного обвивного чрескожного шва
Figure 7. Continuous percutaneous blanket suture



Рисунок 8. Состояние рубца после деканюляции спустя 4 мес.
Figure 8. Post-decannulation scar following 4 months

шов (рис. 7). В дальнейшем через установленную трахеостому осуществлялась ИВЛ. 12 дней после операции наблюдали стойкий гемостаз на фоне продолженной процедуры ЕСМО и 100%-й гепаринизации пациентки.

30.07.2021 г. без осложнений выполнена деканюляция трахеи. Дополнительных операций для гемостаза больной не потребовалось, локальных гнойных осложнений трахеостомии не наблюдали. 04.08.2021 г. для дальнейшего лечения больная была переведена в инфекционное отделение № 2 НИИ – ККБ № 1 на спонтанном дыхании через верхние дыхательные пути. Спустя 4 мес. пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии. На повторном осмотре состояние рубца больной после деканюляции – в удовлетворительном состоянии (рис. 8).

Преимуществами наложения трахеостомии по модифицированной технологии является малая травматичность, быстрота проведения операции (5–10 мин), значительно более редкое возникновение нагноения раны (что особенно актуально на фоне особенности течения COVID-19). Благодаря более редкому формированию грубых послеоперационных рубцов с развитием рубцовых стенозов трахеи техническое усовершенствование наложения дилатационной трахеостомии позволяет выбирать оптимальные условия ведения пациентов в критическом состоянии (полиорганная недостаточность, тяжелый сепсис, обширные глубокие ожоги поверхности тела с сопутствующей термoinгаляционной травмой), что достоверно повышает эффективность лечения больных, снижает количество осложнений и сокращает сроки пребывания в стационаре.

Заключение

1. Модифицированный способ дилатационной трахеостомии у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких, является унифицированным методом, отличается сокращением времени проведения манипуляции, способствует уменьшению травматизации окружающих тканей, улучшает функциональные и косметические результаты лечения.

2. Данный способ позволяет дополнительно определить уровень трахеостомии, превентивно защитить пациентов от развития осложнения в виде профузного кровотечения при коморбидных коагулопатиях и на фоне применения лечебных дозировок кроверазжижающих средств.

3. Применение новой модифицированной технологии наложения трахеостомии у пациентов, в том числе с подтвержденным диагнозом COVID-19, характеризуется минимальным гипоксическим периодом при установке канюли, способствует снижению поздних стенотических осложнений.

4. Дальнейшее совершенствование способов модифицированной технологии наложения трахеостомии позволит существенно повысить качество оказания специализированной помощи.

Литература/References

1. Аверьянов Д.А., Шаталов В.И., Котов Е.Н., Педан Е.А., Щеголев А.В. Особенности обучения перкутанной дилатационной трахеостомии в отделении реанимации и интенсивной терапии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016;13(4):48–52.
2. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Кирасирова Е.А. и др. Пересмотр классических представлений о трахеостомии. *РМЖ*. 2011;19(6):381–385.
3. Кирасирова Е.А., Ежова Е.Г., Тарасенкова Н.Н. К вопросу о трахеостомии у больных, находящихся на ИВЛ. *Вестник оториноларингологии*. 2004;(6):55–57.
4. Кирасирова Е.А., Ежова Е.Г., Тарасенкова Н.Н. Regarding tracheostomy in patients on mechanical ventilation. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2004;(6):55–57. (In Russ.).
5. Осипов А.С., Гасанов А.М., Пинчук Т.П. Постинтубационные трофические повреждения гортани и трахеи. Эндоскопическая диагностика, профилактика и лечение. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2011;(4):68–72.
6. Осипов А.С., Гасанов А.М., Пинчук Т.П. Postintubational trophic damages of larynx and trachea. *Khirurgiia (Mosk)*. 2011;(4):68–72. (In Russ.).
7. Зенгер В.Г., Наседкин А.Н., Паршин В.Д. *Хирургия повреждений гортани и трахеи*. Медкнига; 2007.
8. Zenger VG, Nasedkin AN, Parshin VD. *Surgery for laryngeal and tracheal injuries*. Medkniga; 2007.
9. Горячев А.С., Савин И.А., Горшков К.М. и др. Осложнения пункционно-дилатационной трахеостомии у нейрохирургических больных. Анализ семилетнего опыта выполнения операции у 714 взрослых пациентов. *Вестник интенсивной терапии*. 2009;(2):11–16.
10. Goryachev AS, Savin IA, Gorshkov KM, et al. Complications of percutaneous dilatational tracheostomy in neurosurgical patients. Analysis of 7-year experience with interventions in 716 adult patients. *Annals of Critical Care*. 2009;(2):11–16. (In Russ.).
11. Кривонос В.В., Кичин В.В., Сунгуров В.А. и др. Современный взгляд на проблему трахеостомии. *Общая реаниматология*. 2012;8(2):53–60.
12. Krivonos VV, Kichin VV, Sungurov VA, et al. Current view on the problem of tracheostomy. *General Reanimatology*. 2012;8(2):53–60. (In Russ.).
13. Паршин В.Д. *Трахеостомия: показания, техника, осложнения и их лечение*. ГЭОТАР-Медиа; 2008:28–29.
14. Parshin VD. *Tracheostomy: Indications, Technique, Complications, and Their Treatment*. GEOTAR-Media; 2008:28–29. (In Russ.).
15. Паршин В.Д., Порханов В.А. Хирургия трахеи с атласом оперативной хирургии. М 2009. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2010;(7):79–79.
16. Parshin VD, Porkhanov VA. Surgery of trachea with atlas of operative surgery. The monography. Moscow 2009. *Khirurgiia (Mosk)*. 2010;(7):79–79. (In Russ.).

10. Порханов В.А., Вагнер Д.О., Богданов С.Б., Зиновьев Е.В., Шлык И.В. Подходы к трахеостомии у пациентов с глубокими ожогами шеи и ингаляционной травмой. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2018;177(4):52–55. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-4-52-55>

Porhanov VA, Vagner DO, Bogdanov SB, Zinoviev EV, Shlyk IV. Approaches to tracheostomy in patients with deep neck burns and inhalation injury. *Vestnik Khirurgii Imeni Iigrekova*. 2018;177(4):52–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-4-52-55>

11. Рябова М.А., Пособило Е.Е. Причины рубцовых стенозов гортани. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2015;22(3):17–19.

Ryabova MA, Posobilo EE. Causes of development of cicatricial laryngeal stenosis. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2015;22(3):17–19. (In Russ.).

12. Старков Ю.Г., Лукич К.В., Джантуханова С.В., Плотников Г.П., Замолдчиков Р.Д., Зверева А.А. Опыт эндоскопически ассистированных дилатационных трахеостомий при лечении больных с COVID-19. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;(12):16–21. PMID: 33301248. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202012116>

Starkov YG, Lukich KV, Dzhantukhanova SV, Plotnikov GP, Zamolodchikov RD, Zvereva AA. Endoscopy-assisted dilatational tracheostomy in patients with COVID-19. *Khirurgiia (Mosk)*. 2020;(12):16–21. (In Russ.). PMID: 33301248. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202012116>

13. Худайберген Ш.Н., Пахомов Г.Л., Эшонходжаев О.Д., Хаялиев Р.Я., Ермухаммедов А.А. Эффективность применения чрескожной дилатационной трахеостомии у больных на пролонгированной ИВЛ. *Журнал теоретической и клинической медицины*. 2014;(4):65–68.

Khudaibergenov ShN, Pakhomov GL, Eshonkhodzhaev OD, Khayaliev RYa, Ermukhammedov AA. Effectiveness of percutaneous dilatational tracheostomy in patients on prolonged mechanical ventilation. *Journal of Theoretical and Clinical Medicine*. 2014;(4):65–68. (In Russ.).

14. Эшонходжаев О.Д., Худайберген Ш.Н., Хаялиев Р.Я., Ермухаммедов А.А. Сравнительная оценка различных методов трахеостомии. *Вестник Ташкентской медицинской академии*. 2019;(3):52–59.

Eshonkhodzhaev OD, Khudaybergenov ShN, Hayaliev RY, Ermukhammedov AA. Comparative evaluation of different methods of tracheostomy. *Herald TMA*. 2019;(3):52–59. (In Russ.).

15. Эшонходжаев О.Д., Худайберген Ш.Н., Ибадов Р.А., Ермухаммедов А.А. Факторный анализ частоты и причин осложнений различных вариантов трахеостомии. *Вестник Ташкентской медицинской академии*. 2020;(2):180–188.

Eshonkhodzhaev OD, Khudaybergenov ShN, Ibadov RA, Yormukhammedov AA. Consolidated factor analysis of the frequency and causes of complications after various methods of tracheostomy. *Herald TMA*. 2020;(2):180–188. (In Russ.).

16. Эшонходжаев О.Д., Худайберген Ш.Н., Ибадов Р.А., Ермухаммедов А.А. Совершенствование технических аспектов при выполнении дилатационной трахеостомии. *Журнал теоретической и клинической медицины*. 2020;(3):98–105.

Eshonkhodzhaev OD, Khudaibergenov ShN, Ibadov RA, Ermukhammedov AA. Improvement of technical aspects when performing dilatational tracheotomy. *Journal of Theoretical and Clinical Medicine*. 2020;(3):98–105. (In Russ.).

17. Queen Elizabeth Hospital Birmingham COVID-19 airway team. Safety and 30-day outcomes of tracheostomy for COVID-19: a prospective observational cohort study. *Br J Anaesth*. 2020;125(6):872–879. PMID: 32988602. PMCID: PMC7455111. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.08.023>

18. Cabrini L, Monti G, Landoni G, et al. Percutaneous tracheostomy, a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56(3):270–281. PMID: 22188176. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2011.02592.x>

19. Cagino LM, Kercheval JB, Kenes MT, et al. Association of tracheostomy with changes in sedation during COVID-19: a quality improvement evaluation at the University of Michigan. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(5):907–909. PMID: 33233918. PMCID: PMC8086533. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202009-1096RL>

Сведения об авторах

Порханов Владимир Алексеевич, д. м. н., профессор, академик РАН, главный врач, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Штрауб Владимир Владимирович, врач-хирург, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-8203-5279>

Богданов Сергей Борисович, д. м. н., заведующий ожоговым отделением, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; профессор кафедры ортопедии, травматологии и ВПХ, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9573-4776>

Муханов Михаил Львович, к. м. н., врач-травматолог-ортопед, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; доцент кафедры ортопедии, травматологии и ВПХ, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9061-6014>

Зайцева София Леонидовна, врач функциональной диагностики, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; лаборант кафедры хирургии № 1, ФПК и ППС Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0004-7119-8998>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Vladimir A. Porhanov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Head of the Oncology Department with the Thoracic Surgery Course, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Vladimir V. Shtraub, Surgeon, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-8203-5279>

Sergei B. Bogdanov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Burns Unit, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Professor at the Department of Orthopedics, Traumatology, and Field Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9573-4776>

Mikhail L. Mukhanov, Cand. Sci. (Med.), Traumatologist-Orthopedist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Associate Professor, Department of Orthopedics, Traumatology, and Field Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9061-6014>

Sophia L. Zaitseva, Functional Diagnostics Specialist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Laboratory Technician, Surgery Department No. 1, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation), <https://orcid.org/0009-0004-7119-8998>

Conflict of interest: none declared.



Мультидисциплинарный подход в лечении осложненной формы синдрома диабетической стопы

©В.В. Федюшкин^{1,2*}, П.В. Сухоручкин¹, А.Г. Барышев^{1,2}, С.Б. Чибиров¹, Р.К. Амирова², Д.Д. Шевчук²

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

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* В.В. Федюшкин, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, vladimirkkb1@mail.ru

Поступила в редакцию 16 июля 2022 г. Исправлена 8 августа 2022 г. Принята к печати 25 октября 2022 г.

Резюме

Актуальность: Согласно данным руководства Международной рабочей группы по профилактике и лечению заболеваний стопы при диабете (2015), у 28% пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС) язва приводит к высокой ампутации. Более 30% больных с СДС подвергаются высоким ампутациям, которые в 13,0–14,0% случаев заканчиваются смертью больных.

Клинический случай: Представлен опыт лечения пациентки с осложненной формой синдрома диабетической стопы. Продемонстрирована необходимость в таких случаях мультидисциплинарного подхода в определении тактики ведения этой группы пациентов, а также строгая этапность хирургических вмешательств. Также показана важность ранних реконструктивных кожнопластических операций, направленных на закрытие послеоперационных раневых дефектов.

Заключение: В данном клиническом наблюдении удалось с помощью мультидисциплинарного подхода, строгого соблюдения последовательности санирующих, реваскуляризирующих и реконструктивных хирургических вмешательств добиться купирования инфекции, а также полного закрытия обширного раневого дефекта и заживления раны по типу первичного натяжения, что, несомненно, улучшает дальнейшее качество жизни пациентов и реабилитационный потенциал.

Ключевые слова: флегмона, анаэробная инфекция, синдром диабетической стопы, критическая ишемия нижних конечностей, рентгенэндоваскулярная реваскуляризация, метод активного хирургического лечения ран, мультидисциплинарный подход

Цитировать: Федюшкин В.В., Сухоручкин П.В., Барышев А.Г., Чибиров С.Б., Амирова Р.К., Шевчук Д.Д. Мультидисциплинарный подход в лечении осложненной формы синдрома диабетической стопы. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;(3):99–104. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-99-104>

Multidisciplinary Approach to the Management of Diabetic Foot Complications

©Vladimir V. Fedyushkin^{1,2*}, Pavel V. Sukhoruchkin¹, Aleksandr G. Baryshev^{1,2}, Soslan K. Chibirov¹, Regina K. Amirova², Daniil D. Shevchuk²

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

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Vladimir V. Fedyushkin, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, ulitsa 1 Maya 167, Krasnodar, 350086, Russian Federation, vladimirkkb1@mail.ru

Received: July 16, 2022. Received in revised form: August 8, 2022. Accepted: October 25, 2022.

Abstract

Background: According to the International Working Group on the Diabetic Foot (2015), 28% of diabetic foot ulcers result in major amputations. Over 30% of patients with diabetic foot undergo major amputations that result in death in 13.0%-14.0% of the cases.

Clinical case: In our experience of treating a female patient with diabetic foot complications, we observed that such cases require a multidisciplinary approach to determine management strategies, as well as strict surgery staging. Early plastic and reconstructive surgery demonstrated its positive impact on postoperative wound closure.

Conclusions: We managed the infection and achieved the complete closure of the major wound and primary intention healing through the multidisciplinary approach and strict adherence to surgical staging (debridement, revascularization, reconstruction). Thus, patient quality of life and rehabilitation potential significantly improved.

Keywords: phlegmon, anaerobic infection, diabetic foot, critical lower limb ischemia, fluoroscopy-guided endovascular revascularization, active surgical treatment of wounds, multidisciplinary approach

Cite this article as: Fedyushkin VV, Sukhoruchkin PV, Baryshev AG, Chibirov SK, Amirova RK, Shevchuk DD. Multidisciplinary approach to the management of diabetic foot complications. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;(3):99–104. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-99-104>



Актуальность

Сахарный диабет (СД) является самым распространенным эндокринным заболеванием в мире [1, 2]. Доказано, что у пациентов с СД имеется предрасположенность к развитию синдрома диабетической стопы (СДС). Это осложнение встречается у 20–80% больных СД в возрасте от 20 до 75 лет [3–6]. По оценкам национальной системы аудита диабета (Великобритания), риск потери нижних конечностей у страдающего СД в 23 раза выше, чем у пациентов с патологией нижних конечностей без сахарного диабета. Согласно данным руководства Международной рабочей группы по профилактике и лечению заболеваний стопы при диабете (2015), у 28% больных с СДС язва приводит к высокой ампутации. Более 30% больных СДС во многих медицинских учреждениях подвергаются высоким ампутациям, которые в 13–14% случаев заканчиваются летальностью. Гнойные и некротические осложнения встречаются у 50 и 33% соответственно [7–11]. Тема изучения диабетической стопы обширна и актуальна.

Клинический случай

Пациентка К., 05.10.1950 г.р., поступила в отделение гнойной хирургии 03.06.2021 г. с жалобами на сильные боли в правой стопе, наличие гнойной раны в пяточной области, повышение температуры тела до 39 °С, отек правой нижней конечности.

Анамнез заболевания: со слов пациентки, более года отмечала наличие трофической язвы в пяточной области правой стопы. Лечилась самостоятельно ежедневными перевязками. В анамнезе более 10 лет сахарный диабет 2 типа. Около недели назад отметила усиление болей в области стопы, повышение температуры тела. Госпитализирована в отделение гнойной хирургии для экстренного хирургического лечения.

Анамнез жизни: уроженка Камчатского края, росла и развивалась нормально. На момент госпитализации не работает – пенсионер. Замужем, имеет 3-х детей. Проживает в благоустроенном доме.

Аллергологический анамнез: со слов пациентки лекарственной и бытовой аллергии не отмечает. Наследственный анамнез: со слов больной не отягощен.

От пациентки получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов.

Физикальное обследование

Больная правильного телосложения, нормального питания. Сознание не нарушено, во времени и пространстве ориентирована правильно. Кожные покровы бледные, сухие, частота дыхательных движений 21 в мин, артериальное давление – 130/80 мм рт. ст., ЧСС = Ps – 94 уд/мин. Язык сухой, обложен серым налетом, живот не напряжен, безболезненный во всех отделах, симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень и селезенка не пальпируются. Шумы кишечной перистальтики выслушиваются. Мочеиспускание самостоятельное, безболезненное, симптом поколачивания отрицательный. Пальцевое исследование прямой кишки – на перчатке кал обычного цвета. Газы отходят.

Локальный статус: В пяточной области правой стопы по подошвенной поверхности – гнилостно некротическая рана 3×4 см с обильным зловонным отделяемым. Стопа отекая, бледная, холодная на ощупь. Пульсация магистральных артерий не определяется с уровня верхней трети голени. Левая стопа без особенностей.

Предварительный диагноз

На основании жалоб пациентки, анамнеза клинической картины заболевания и данных осмотра выставлен диагноз – сахарный диабет 2-го типа, нейроишемическая форма синдрома диабетической стопы, гнилостно-некротическая рана правой стопы, флегмона правой стопы.

Временная шкала

Хронология течения болезни, ключевые события и прогноз представлены на рисунке 1.



Рисунок 1. Хронология развития болезни у пациента К.: ключевые события и прогноз
Figure 1. Patient K's treatment timeline: key events and prognosis

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования выполнены сразу после поступления больной в отделение. Общий анализ крови: лейкоцитоз – $19,7 \times 10^9/\text{л}$ (норма $(4-10) \times 10^9/\text{л}$), со сдвигом нейтрофильной формулы влево.

Общий анализ мочи: белок – 0,25 г/л (норма 0–0,2 г/л), остальные показатели в пределах референсных значений.

Биохимический анализ крови: амилаза, АСТ, АЛТ, общий белок, альбумин, общий и прямой билирубин в пределах референсных значений. Глюкоза – 17,6, мочевины – 11,3, креатинин – 156.

Кровь на МОР – отрицательно, антитела к вирусу гепатита В – отрицательно, к вирусу гепатита С – положительно.

Инструментальные исследования: проведена ультразвуковая доплерография (УЗДГ) артерий нижних конечностей. Заключение: УЗ-признаки коллатерального кровотока по задней (ЗБА) и передней большеберцовым артериям (ПББА) правой нижней конечности. Плече-лодыжечный индекс справа 0,46, слева – 0,83.

Рентгенография правой стопы в 2-х проекциях: краевая деструкция пяточной кости по подошвенной поверхности.

УЗИ вен нижних конечностей: данных за тромбоз глубоких и поверхностных вен нижних конечностей не получено.

Триплексное сканирование артерий нижних конечностей: УЗ-признаки окклюзии ПББА, ЗБА справа.

Консультации специалистов

Пациентка перед экстренным оперативным вмешательством была осмотрена врачом-терапевтом, эндокринологом с коррекцией дозировки инсулинотерапии.

Клинический диагноз

Основной: сахарный диабет 2-го типа. Осложнение: синдром диабетической стопы справа, нейроишемическая форма. Окклюзия ЗБА, ПББА справа. Критическая ишемия правой нижней конечности. Гнилостно-некротическая рана пяточной области правой стопы. Флегмона правой стопы.

Сопутствующий: гипертоническая болезнь 2 ст., риск 3. ХСН 2А ст. 3 ФК по NYHA.

Медицинские вмешательства

В условиях реанимационного отделения проводилась комплексная интенсивная терапия, коррекция кислотно-щелочного состояния крови, гемодинамических нарушений, динамическое наблюдение. Через 1 ч с момента установления диагноза, совместно с гнойным хирургом, сердечно-сосудистым хирургом, рентгенэндоваскулярным хирургом была определена тактика лечения больной. Первым этапом в экстренном порядке выполнено оперативное лечение в объеме условно-ра-



Рисунок 2. Вид раны на этапах хирургического лечения
Figure 2. Wound at different surgical treatment stages

дикальной хирургической обработки обширной анаэробной флегмоны правой стопы с иссечением гнилостно измененных и явно нежизнеспособных тканей. Ткани сомнительной жизнеспособности оставлены. Вторым этапом пациентке выполнена ангиография артерий нижних конечностей с рентгенэндоваскулярной реваскуляризацией. Третьим этапом проведена радикальная некрэктомия, повторные хирургические обработки и реконструктивные вмешательства на стопе. Всего выполнено 7 хирургических обработок раны (рис. 2).

Интраоперационно

Первый этап

Под эндо-трахеальным наркозом в положении пациентки на животе произведена условно радикальная хирургическая обработка обширной флегмоны правой стопы с иссечением всех явно некротизированных тканей. Все гнойные затеки дренированы и санированы. При ревизии отмечался некроз апоневроза стопы, требующий его удаления. Рана обильно промыта перекисью водорода и водным раствором хлоргексидина. Рыхло тампонируется салфетками с мазью левомеколь.

Второй этап

Проведена баллонная ангиопластика правой большеберцовой и малоберцовой артерии, подошвенной артерии. Выполнена поочередная баллонная ангиопластика межкостной артерии баллонными катетерами $2,0 \times 200$ мм и $3,0 \times 200$ мм с экспозицией по 2 мин. Далее проводник заведен через подошвенную дугу в средний отдел подошвенной артерии. Выполнена ТБА подошвенной дуги баллонным катетером $2,0 \times 120$ мм с экспозицией 2 мин. На контрольной ангиографии просвет МКА и подошвенной артерии восстановлен без признаков диссекции и дистальной эмболии (рис. 3, 4).

В последующем пациентке в условиях операционной выполнялись перевязки с этапными некрэктомиями и остеонекрэктомией пяточной кости. При переходе раны во вторую фазу раневого процесса, появлении грануляций, отсутствии обильного отделяемого из раны хирургические обработки выполнялись

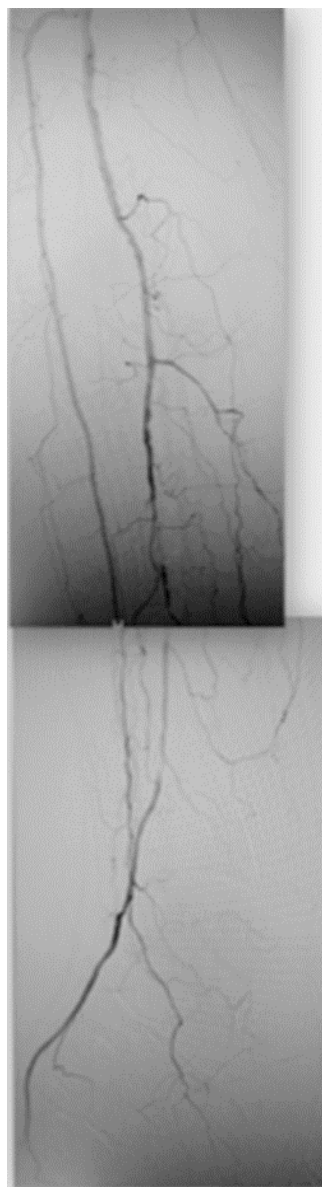


Рисунок 3. Ангиограмма до операции
Figure 3. Preoperative angiogram

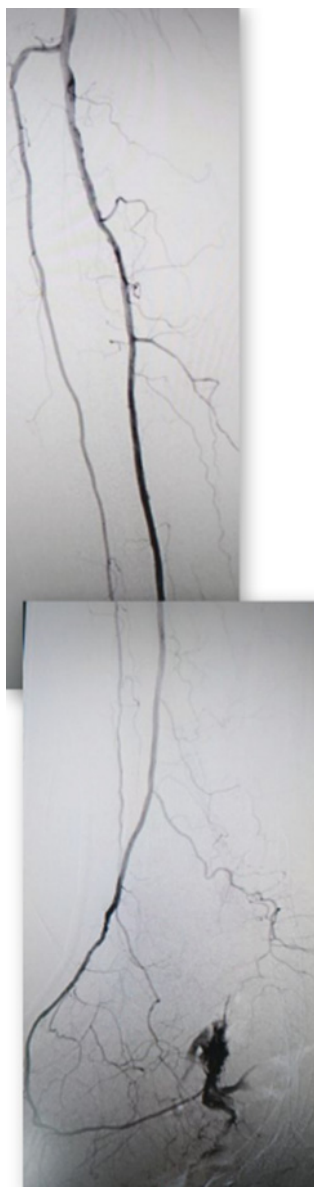


Рисунок 4. Ангиограмма после операции
Figure 4. Postoperative angiogram



Рисунок 5. Вид на этапах закрытия раневого дефекта
Figure 5. Wound at different wound closure stages



Рисунок 6. Полное закрытие раневого дефекта
Figure 6. Complete wound closure

с одновременным закрытием раневого дефекта. В результате удалось добиться полного закрытия раневого дефекта и сохранения опороспособности стопы, а также ее функций (рис. 5).

Динамика и исходы

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана на 27-е сутки после операции на амбулаторное наблюдение хирурга по месту жительства. При посеве отделяемого на флору выявлен рост золотистого стафилококка и бактерий рода *Bacteroides*.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение, несомненно, подтверждает возможность ограничения показаний для высоких ампутаций нижних конечностей при СДС, влажной гангрене, неизлечимой или необратимой критической ишемии, а также при тяжелой гнойной инфекции, не поддающейся лечению и приводящей к системной воспалительной реакции.

В лечении пациентов данной категории необходимо использование мультидисциплинарного подхода, строгого соблюдения последовательности санирующих, реваскуляризирующих и реконструктивных хирургических вмешательств. Первым этапом целесообразно выполнение условно-радикальной хирургической обработки некротического очага с целью остановки прогрессирования гнойного воспаления, а также минимизации рисков генерализации инфекции при выполнении второго этапа – ангиографии и рентгенэндоваскулярной реваскуляризации.

Пациенты с ишемией конечности нуждаются в проведении реваскуляризирующих вмешательств (уровень доказанности 2А). Показаниями к ангиохирургическому вмешательству (баллонная ангиопластика, баллонная ангиопластика со стентированием, гибридные операции) являются гемодинамически значимые (> 85%) стенозы и/или окклюзии артерий нижних конечностей, ведущие к ишемии мягких тканей стопы ($\text{ТсрO}_2 < 30$ мм рт. ст.) [12] (табл.).

Таблица
Table

Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий

**ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases,
in Collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS)**

УЗДС является методом визуализации первой линии для подтверждения диагноза ЗАНК	I	C
УЗДС и/или КТА и/или МРА показаны для визуализации анатомической характеристики поражения при ЗАНК, а также выбора оптимальной стратегии проведения реваскуляризации	I	C
Данные анатомической визуализации всегда должны анализироваться в сочетании с клиническими симптомами и гемодинамическими показателями до принятия решения о лечении	I	C
Инвазивная ангиография применяется у пациентов с критической ишемией нижних конечностей в случае оценки возможности реваскуляризации	I	C

Прим.: УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование
ЗАНК – заболевание артерий нижних конечностей
КТА – компьютерная томографическая ангиография
МРА – магнитно-резонансная ангиография

Note: УЗДС – Duplex ultrasound
ЗАНК – Lower extremity arterial disease
КТА – Computed tomography angiography
МРА – Magnetic resonance angiography

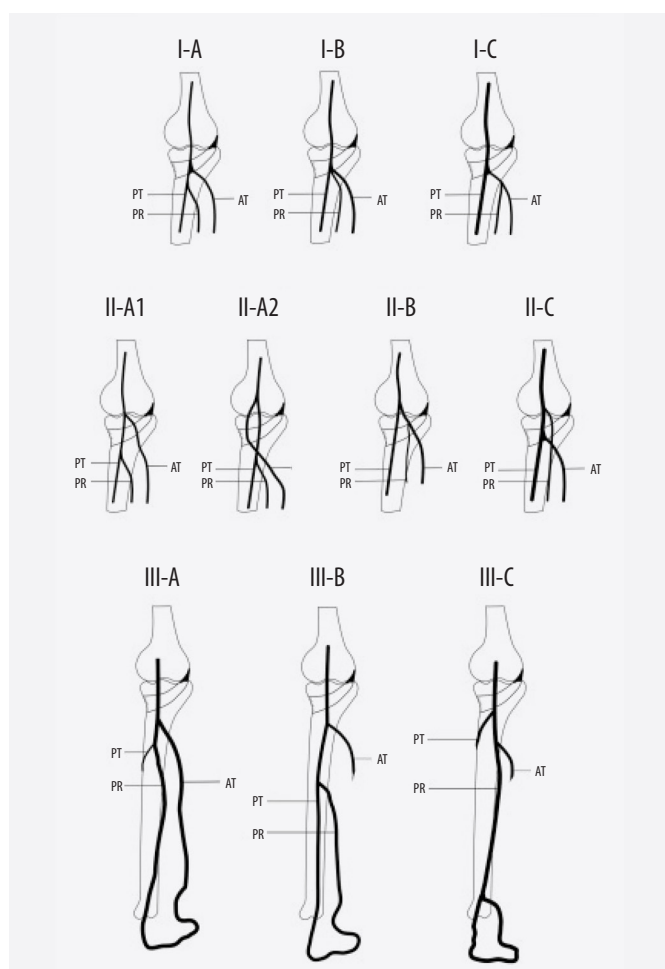


Рисунок 6. Варианты анатомии берцовых артерий [13]
Figure 6. Anatomical variations of tibial arteries [13]

Важно отметить, в периоперационном периоде необходимо проводить профилактику контрастированной нефропатии. Для этого накануне вмешательства и после его проведения пациентам группы риска (хроническая болезнь почек 2 ст. и выше) нужно отменить метформин, петлевые диуретики и ввести

1 тыс. мл физиологического раствора внутривенно капельно (уровень доказанности 1B).

В нашем клиническом случае наблюдался IIIA тип с аплазией задней большеберцовой артерии, гипоплазией передней большеберцовой артерии и большой малоберцовой артерии (рис. 6). Встречаемость такого варианта – 3,5%.

Третьим этапом после восстановления кровоснабжения конечности возможно выполнение радикальной хирургической обработки и реконструктивных вмешательств.

Заключение

В данном клиническом случае удалось с помощью мультидисциплинарного подхода, строгого соблюдения последовательности saniрующих, реваскуляризирующих и реконструктивных хирургических вмешательств добиться купирования инфекции, а также полностью закрыть обширный раневой дефект с заживлением раны по типу первичного натяжения, что, несомненно, улучшает дальнейшее качество жизни пациентов и их реабилитационный потенциал.

Литература/References

- Бенсман В.М. Хирургия гнойно-некротических осложнений диабетической стопы: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. Медпрактика-М; 2015.
Bensman VM. *Surgical Treatment of Purulent Necrotic Complication of the Diabetic Foot: A Guide for Physicians*. 2nd ed., revised and amended. Medpraktika-M; 2015. (In Russ.).
- Байтингер В.Ф., Селянинов К.В., Курочкина О.С., Камолов Ф.Ф., Байтингер А.В., Сухинин Т.Ю. Эволюция технологии закрытия обширных и глубоких мягкотканых дефектов тела человека. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2018;21(1):5–14.
Baytinger VF, Selayninov KV, Kurochkina OS, Kamolov FF, Baytinger AV, Sukhinin TYu. Evolution of technologies for closure of vast and deep soft-tissue defects of human body. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2018;21(1):5–14. (In Russ.).

3. Под ред. Гурьевой И.В. *Международное соглашение по диабетической стопе*. Беге; 2000.

Gurieva IV, ed. *International Agreement on Diabetic Foot*. Bereg; 2000. (In Russ.).

4. Пятаков С.Н. *Тканевая дистракция в лечении обширных раневых дефектов кожи и мягких тканей различной этиологии*. Диссертация. Кубанский государственный медицинский университет; 2019.

Pyatakov SN. *Tissue Distraction in the Treatment of Extensive Skin and Soft Tissue Defects of Various Etiologies*. Dissertation. Kuban State Medical University; 2019. (In Russ.).

5. Оболенский В.Н. Современные методы лечения хронических ран. *Медицинский совет*. 2016;(10):148–154. <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2016-10-148-154>

Obolenskiy VN. Modern treatment methods of the chronic wounds. *Medical Council*. 2016;(10):148–154. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2016-10-148-154>

6. Гаибов А.Д., Калмыков Е.Л., Камолов А.Н. Ампутации нижних конечностей при их хронической критической ишемии (обзор литературы). *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2009;2(2):40–46.

Gaibov AD, Kalmykov EL, Kamolov AN. Low extremity amputation in treatment of chronic critical limb ischemia (data review). *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2009;2(2):40–46. (In Russ.).

7. Лохвицкий С.В., Афанасьев А.Н., Маламуд М.Я. *Диабетическая гнойная остеоартропатия: патогенез, клиника, лечение*. Караганда; 1995.

Lokhvitskii SV, Afanasev AN, Malamud MYa. *Diabetic Purulent Osteoarthropathy: Pathogenesis, Clinical Presentation, Treatment*. Karaganda; 1995. (In Russ.).

8. Акашев Р.В., Пиксин И.Н., Пигачев А.В. Классификация диабетической стопы «LANOTPAD». *Медицинский альманах*. 2013;(5):165–168.

Akashev RV, Piksin IN, Pigachev AV. “LANOTPAD” classification of diabetic foot. *Medical Almanac*. 2013;(5):165–168. (In Russ.).

9. Белозерцева Ю.П., Курлаев П.П., Гриценко В.А. Синдром диабетической стопы: этиология, патогенез, классификация и лечение. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2016;(1):69–78.

Belozertseva YP, Kurlayev PP, Gritsenko VA. Diabetic foot syndrome: etiology, pathogenesis, classifications and treatment. *Kursk Scientific and Practical Bulletin Man and His Health*. 2016;(1):69–78. (In Russ.).

10. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 5th ed. International Diabetes Federation; 2011.

11. Солун М.Н. М. И. Ахунбаев, А. П. Калинин, Д. С. Рафибеков. Диабетическая ангиопатия нижних конечностей и диабетическая стопа. – Бишкек, 1997. – 143 с. *Проблемы эндокринологии*. 1999;45(1):56. <https://doi.org/10.14341/probl11710>

Solun MN, M.I. Akhunbaev, A.P. Kalinin, D.S. Rafibekov. Diabetic angiopathy of the lower extremities and diabetic foot. - Bishkek, 1997. -- 143 p. *Problems of Endocrinology*. 1999;45(1):56. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl11710>

12. Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(8):164–221. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-164-221>

2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(8):164–221. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-164-221>

13. Demirtaş H, Değirmenci B, Çelik AO, et al. Anatomical variations of popliteal artery: evaluation with 128-section

CT-angiography in 1261 lower limbs. *Diagn Interv Imaging*. 2016;97(6):635–642. PMID: 27033461. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2016.02.014>

Сведения об авторах

Федюшкин Владимир Владимирович, врач-хирург, отделение сосудистой хирургии № 2, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; аспирант кафедры хирургии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8629-9127>

Сухоручкин Павел Владимирович, сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением сосудистой хирургии № 2, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5385-338X>

Барышев Александр Геннадьевич, д. м. н., заместитель главного врача по хирургии, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; доцент, заведующий кафедрой хирургии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6735-3877>

Чибиров Сослан Каурбекович, врач-эндоваскулярный хирург, отделение сосудистой хирургии № 2, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-1656-2692>

Амирова Регина Константиновна, студентка 4-го курса педиатрического факультета, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1524-8573>

Даниил Дмитриевич Шевчук, студент 6-го курса, лечебный факультет, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5881-8767>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Vladimir V. Fedyushkin, Surgeon, Vascular Surgery Unit No. 2, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Postgraduate Student, Surgery Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8629-9127>

Pavel V. Sukhoruchkin, Cardiovascular Surgeon, Head of Vascular Surgery Unit No. 2, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5385-338X>

Aleksandr G. Baryshev, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician (Surgery), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Associate Professor, Head of Surgery Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6735-3877>

Soslan K. Chibirov, Endovascular Surgeon, Vascular Surgery Unit No. 2, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1656-2692>

Regina K. Amirova, 4th Year Student, Faculty of Pediatrics, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1524-8573>

Daniil D. Shevchuk, sixth-year Student, Faculty of Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5881-8767>

Conflict of interest: none declared.



Клеточная терапия свищей верхних дыхательных путей

©И.С. Поляков^{1,2}, В.А. Порханов^{1,2}, А.Л. Коваленко¹, В.Р. Потапова^{2*}

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

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* В.Р. Потапова, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, ул. Седина, 4, giliv@list.ru

Поступила в редакцию 28 июня 2023 г. Исправлена 27 июля 2023 г. Принята к печати 20 августа 2023 г.

Резюме

Свищи различной этиологии являются одним из тяжелых и опасных для жизни заболеваний верхних дыхательных путей. Наиболее часто они возникают вследствие несостоятельности культи бронха после резецирующих операций на легких, как правило, пневмонэктомий. Частота развития данного осложнения составляет 3–4%, а летальность достигает 12,5–71,2%. Несмотря на то что на сегодняшний день описано множество устройств и методов, окончательное лечение обычно включает закрытие свищевого хода путем хирургического вмешательства. Стандартные хирургические подходы сопряжены со значительной заболеваемостью и смертностью и не являются надежными или достаточно успешными. В последние годы особое внимание уделяется клеточным технологиям, которые направлены на стимуляцию процессов заживления ткани, и поэтому могут рассматриваться как возможный потенциальный способ лечения.

В текущем обзоре представлены современные тенденции в лечении бронхиальных свищей с помощью клеточной терапии. В работе приведены клинические примеры лечения бронхиальных свищей согласно протоколу исследования, разработанному в нашей клинике. Несмотря на то, что клинический опыт ограничен в связи с небольшим количеством пациентов, полученные знания о безопасности и переносимости будут способствовать планированию будущих более крупных испытаний по использованию инновационных методов для дальнейшего улучшения клинических результатов.

Ключевые слова: свищи верхних дыхательных путей, клеточная терапия, стволовые клетки, фибробласты, плазма, обогащенная тромбоцитами

Цитировать: Поляков И.С., Порханов В.А., Коваленко А.Л., Потапова В.Р. Клеточная терапия свищей верхних дыхательных путей. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;(3):105–113. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-105-113>

Cell Therapy for Upper Respiratory Tract Fistulas

©Igor S. Polyakov^{1,2}, Vladimir A. Porhanov^{1,2}, Alexey L. Kovalenko¹, Valentina R. Potapova^{2*}

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

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Valentina R. Potapova, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, giliv@list.ru

Received: June 28, 2023. Received in revised form: July 27, 2023. Accepted: August 20, 2023.

Abstract

Fistulas of various etiologies are one of the severe and life-threatening diseases of the upper respiratory tract. The most common cause is bronchial stump failure after pulmonary resection, usually pneumonectomy. The incidence and mortality of this complication is 3%-4% and 12.5%-71.2%, respectively.

Despite the fact that many devices and methods have been described to date, it is usually treated with surgical closure. Standard surgical approaches are associated with significant morbidity and mortality and are not reliably successful. In recent years, cell therapies aimed to stimulate tissue healing rose to prominence and can be considered a potential treatment method.

We review current trends in bronchopleural fistula treatment using cell therapy and report cases of the bronchopleural fistula treatment according to the research protocol developed in our clinic. Although clinical experience is quite limited owing to a small number of patients in the most studies, the information on safety and tolerance can help plan future larger trials with innovative methods to further improve clinical results.

Keywords: upper respiratory tract fistulas, cell therapy, stem cells, fibroblasts, platelet-rich plasma

Cite this article as: Polyakov IS, Porhanov VA, Kovalenko AL, Potapova VR. Cell therapy for upper respiratory tract fistulas. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;(3):105–113. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-105-113>



Введение

С развитием трансляционной медицины происходит активное внедрение в клиническую практику достижений фундаментальных наук и новых медицинских технологий. Импульсом к проведению таких исследований в области торакальной хирургии служит существование ряда актуальных и нерешенных клинических проблем, в частности, возникновение свищей дыхательных путей. Наиболее распространенной причиной их появления является несостоятельность культи бронха после операций на легких [1, 2]. В последние десятилетия совершенствование хирургической техники, антибиотикотерапия, улучшение послеоперационного наблюдения привели к снижению частоты развития несостоятельности анастомозов культи бронха с 28 до 3–4% [3, 4]. По данным нашего центра, в послеоперационном периоде свищи развиваются в 2,4% случаев. Основные причины развития бронхоплевральных свищей (БС) – пневмонэктомия и лобэктомия [2, 3, 5, 6]. Другими причинами являются пневмония, которая может привести к некрозу стенки бронха, пневмоторакс, химиотерапия и радиотерапия при онкологии, а также туберкулез [2, 5].

Несмотря на то, что БС – это довольно редкие явления по сравнению с другими осложнениями после операции, в случае возникновения могут приводить к серьезным последствиям, таким как, эмпиема плевры, пневмония единственного легкого, что требует повторного оперативного вмешательства [6]. Уровень летальности при БС находится достаточно в широком диапазоне – от 12,5 до 71,2% [7–9].

На заживление культи бронха влияет адекватность кровоснабжения после операции. Диссекция лимфатических узлов и предоперационная терапия являются факторами риска для возникновения свищей [6]. Диссекция лимфатических узлов блокирует кровеносные сосуды вокруг бронхов, тем самым снижается кровоток. Кроме того, предоперационное лечение, особенно химиолучевая терапия, вызывает фиброз перибронхиальной ткани, уменьшение кровотока, что приводит к незаживлению культи бронха [10].

Бронхиальные свищи могут развиваться как в раннем послеоперационном периоде, так и спустя 30 дней после операции, чаще всего на 8–12-е сут. [2, 11]. По нашим данным, свищи развиваются, как правило, на 10–20-е дни. Послеоперационные свищи практически всегда возникают в течение 3-х мес., в то время как бронхоплевральные свищи после инфекционного процесса могут развиваться в любое время [12].

Трахеопищеводный свищ (ТПС) представляет собой патологическое соединение между трахеей и пищеводом и может быть как врожденным, так и приобретенным. Большинство ТПС образуется в результате компрессии раздутой манжетой эндотрахеальной или трахеостомической трубки. Приобретенный свищ

может возникать при первичных злокачественных опухолях пищевода или легких. Инвазия опухоли и связанный с раком некроз тканей способствуют патогенезу ТПС. Кроме того, химиолучевая и/или антиангиогенная терапия, воздействуя на локальные изменения архитектоники сосудистой ткани, могут увеличить риск формирования свищей. Как правило, ТПС осложняются инфекционными процессами и практически всегда требуют оперативного вмешательства [5, 13].

В случае выявления свищей верхних дыхательных путей терапия первой линии направлена на устранение неотложных, опасных для жизни состояний. Стандартное хирургическое лечение обычно требует дренирования плевры, лечения сепсиса и закрытия дефектов дыхательных путей, часто васкуляризованной тканью [2, 14, 15].

Хирургическое лечение включает в себя прямое закрытие культи межреберными мышцами и/или сальниковым лоскутом, трансстернальное закрытие бронхов и торакопластику с экстраторакальной транспозицией мышц грудной стенки или без нее [1].

Помимо этого, используются бронхоскопические техники введения в место повреждения бронха фибринового клея, окклюдеров, заглушек и др. [16, 17]. Одним из способов стимуляции закрытия свища является абляция слизистой оболочки, что приводит к первичному заживлению раны [18].

Одним из вариантов закрытия свищей является использование веществ, которые можно наносить на область дефекта с помощью бронхоскопических методов. Такое идеальное вещество в торакальной хирургии должно обладать несколькими свойствами, прежде всего, способностью прилипать к ткани. Помимо этого, оно должно быть биосовместимым, не провоцировать каких-либо повреждений ткани и не замедлять процесс заживления. К немаловажным требованиям такого вещества относят способность быть биоразлагаемым, отсутствие риска передачи инфекции и стимуляции образования спаек, что может затруднить любую повторную операцию. Наконец, оно должно быть простым в использовании [19]. Большинство таких адгезивных веществ являются механические окклюдеры, но они не обладают положительными биологическими эффектами.

Таким образом, на сегодняшний день ни один из методов не является «золотым стандартом» терапевтического выбора, что определяет потребность в поиске новых способов, помогающих закрыть БС. Поскольку клеточные технологии направлены на стимуляцию процессов заживления ткани, то они рассматриваются как возможный потенциальный способ лечения [20]. Они характеризуются всеми необходимыми свойствами веществ, которые можно вводить через бронхоскоп. Кроме того, обладают теми биологическими свойствами, которых лишены окклюдеры.

Экспериментальные исследования

D. Gomez-de-Antonio и соавт. (2010) показали эффективность применения мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (МСК КМ) в заживлении культуры бронха. У 36 крыс была выполнена левая пневмонэктомия, половине из них в культуру бронха вводили меченые МСК КМ. Животных выводили из эксперимента на 7-й и 21-й день. Авторы пришли к выводу, что МСК КМ, вводимые локально в культуру бронха, способны мигрировать, достигать бронхиальной стенки и участвовать в процессе заживления. Описанный метод вызывал меньше спаек, сниженную воспалительную реакцию и лучшую регенерацию ткани [21].

По результатам исследования на крупных животных, выполненного F. Petrella и соавт. (2018), было предположено, что регенеративный потенциал МСК в лечении БС может быть обусловлен стимуляцией пролиферации фибробластов и синтезом коллагенового матрикса [9]. Экспериментальная работа была выполнена на 9 козах, которым была проведена правая верхняя лобэктомия. Животные были случайным образом распределены на две группы: опытная, которая получала бронхоскопическую инъекцию аутологичных МСК КМ на 7-е сутки после операции; контрольная, которой вводили бронхоскопически фибриновый клей. На 28-е сутки животных подвергали эвтаназии. У всех животных опытной группы было выявлено закрытие свища за счет пролиферации фибробластов в просвете и развития коллагенового матрикса, что было подтверждено гистологическим исследованием, компьютерной томографией и магнитно-резонансной томографией [22].

В работе авторов X. Хуе и соавт. (2019) была оценена эффективность терапии стволовыми клетками при несостоятельности пищеводного анастомоза путем применения МСК в фибриновом каркасе на специально созданной модели кролика. В опытной группе, по сравнению с контрольной, наблюдалась более высокая частота закрытия дефекта и более низкая частота инфицирования, а также снижение воспалительной реакции [23].

Не менее интересные данные представлены в экспериментальной работе M. Moriguama и соавт. (2022) [24]. Авторы описывают новый способ закрытия бронхиальных свищей на основе «биозаглушки». Для изготовления была использована технология 3D-биопринтинга с различными соотношениями МСК КМ, фибробластов и эндотелиальных клеток микрососудов легкого крысы. Результаты исследования показали, что этот метод способствует закрытию свищей [24].

В качестве способа закрытия бронхоплевральных свищей E. Spartalis и соавт. (2013) применили плазму, обогащенную тромбоцитами (ОбТП). Исследование было выполнено на 10 свиньях, рандомизированных на 2 группы: контрольная группа (пневмонэктомия)

и опытная группа (пневмонэктомия и введение ОбТП) [19]. ОбТП получали методом центрифугирования и выделения лейко-тромбоцитарной фракции. Для активации тромбоцитов и формирования геля добавляли раствор 10%-го CaCl_2 , затем вводили животным после пневмонэктомии непосредственно в зону культуры. Через 4 недели животные подвергались эвтаназии и аутопсии с последующим гистологическим исследованием. Было установлено, что ОбТП стимулировала процесс заживления, так как процент грануляционной ткани, образовавшейся в культе, был значительно выше у животных опытной группы. Авторы сделали вывод, что применение ОбТП является выполнимым и надежным методом, не связанным с какими-либо отрицательными локальными или системными эффектами [19].

Другие группы сообщили о клинических примерах, раскрыв аналогичные успешные результаты, полученные с использованием МСК, других клеточных культур, ОбТП и матрикса, засеянного клетками [8, 9, 25, 26].

Клинические наблюдения

J.M. Aho и соавт. (2016) одними из первых представили клинический случай применения трансплантата из матрикса, засеянного аутологичными МСК, для лечения рецидивирующего бронхоплеврального свища [8]. МСК были выделены из жировой ткани, культивированы и засеяны на биоабсорбируемую сетку, которая была имплантирована в место БС. По данным бронхоскопии признаки рецидива отсутствовали через 3 мес., по результатам компьютерной томографии – через 16 мес. и клинического наблюдения – через 1,5 года. Не сообщалось о развитии нежелательных явлений, не были зафиксированы свидетельства злокачественной трансформации МСК *in situ*. Таким образом, в этом наблюдении была продемонстрирована эффективность клеточной терапии, показана возможность выделения и культивирования аутологичных МСК, полученных от пациентов в истощенном состоянии.

Случай успешного применения стромально-васкулярной фракции, выделенной из жировой ткани (СВФ-ЖТ) путем липоаспирации, был описан P.D. Álvarez и соавт. (2008) [27]. У пациента с онкологическим заболеванием легкого после оперативного вмешательства и курсов химиолучевой терапии через 2 года возник рецидив, в связи с чем выполнялись сеансы лазерной терапии, на фоне которых развился прогрессирующий некроз с образованием трахеомедиастинальной фистулы. Учитывая все риски от оперативного вмешательства, было принято решение провести сеансы клеточной терапии. Результаты лечения были стойкими и стабильными, без каких-либо осложнений в течение 2-х лет наблюдения после лечения. Этой же группой описаны 2 клинических примера успешного лечения бронхоплевральной фистулы с использованием

все той же СВФ-ЖТ [25]. Ранее проводимая терапия в обоих случаях была рефрактерной к традиционному хирургическому лечению. Выделенную СВФ-ЖТ вводили в деэпителизированную область и свищевой ход. Последующее 3-летнее наблюдение показало успешное и стойкое закрытие свища, отсутствие побочных реакций, связанных с лечением.

В статье F. Petrella и соавт. (2015) упоминается метод бронхоскопического введения аутологичных МСК КМ для лечения БС, возникшего у 42-летнего пациента после правосторонней пневмонэктомии по поводу злокачественной мезотелиомы [28]. Больному была проведена аспирация костного мозга с последующей изоляцией и экспансией МСК. Далее однократно через бронхоскоп в культю правого главного бронха были введены 10 млн клеток. Через 60 дней бронхоскопическое исследование показало полное заживление свища.

Y. Zeng и соавт. (2019) описали случай успешного закрытия бронхоплеврального свища в результате введения через бронхоскоп МСК, выделенных из пуповины. Компьютерная томография, выполненная через 6 мес. после лечения, показала отсутствие дефекта, рецидива не наблюдалось в течение 2-х лет наблюдения [20].

Помимо МСК, в целях стимуляции регенерации используют культивированные фибробласты, являющиеся основными клетками соединительной ткани. Состояние основных внеклеточных компонентов соединительной ткани, коллагеновых, эластических и ретикулярных волокон и межклеточного матрикса зависит от функциональной активности фибробластов. Ускорение заживления ран при введении фибробластов обусловлено также продукцией различных иммунологически активных факторов, влияющих на рост всех типов клеток в зоне повреждения. Культивирование дермальных фибробластов не требует специальных условий и имеет относительно небольшую себестоимость. Использование культивированных *in vitro* фибробластов получило широкое распространение и признание как безопасный и эффективный метод и представлено во многих обзорах [29].

Исследование с применением аллогенных фибробластов для лечения бронхиальных дефектов было проведено в Санкт-Петербурге [11]. В исследовании приняли участие 17 пациентов с бронхиальными свищами после пневмонэктомии. Во всех случаях несостоятельность культы главного бронха и эмпиема плевры развивалась на 6–22-е сут. послеоперационного периода. Всех пациентов лечили на 7–10-е сут. после диагностирования свищевого дефекта, диаметр которого составлял в среднем 5 мм. Клеточная терапия на основе фибробластов проводилась однократно. В 15 случаях была отмечена положительная динамика закрытия свища [11].

Одним из многообещающих методов в закрытии свищевых дефектов является применение аутологич-

ной плазмы, обогащенной тромбоцитами, и ее производных. ОБТП действует как тканевый герметик, при этом тромбоциты инициируют заживление ран путем высвобождения факторов роста посредством дегрануляции α -гранул. Высвобождение этих факторов в месте повреждения активированными тромбоцитами действует на клетки, входящие в состав тканей, прилегающих к очагу поражения, вызывая изменения в процессах пролиферации, дифференцировки, синтеза белка, хемотаксиса и ангиогенеза. Помимо этого, ОБТП при взаимодействии с макрофагами подавляет высвобождение цитокинов и ограничивает воспаление, улучшая заживление и регенерацию тканей, стимулируя рост новых капилляров и ускоряя эпителизацию. Описаны результаты применения ОБТП в пульмонологии при лечении тяжелого кровохарканья, респираторных свищей, спонтанного пневмоторакса и разрыва трахеи [30].

Клинические примеры применения ОБТП для лечения свищей верхних дыхательных путей представлены в работе M. Wu и соавт. (2021) [31]. В описываемых 3-х случаях были диагностированы поздние свищи, размерами до 10 мм. Процедуру повторяли от 2 до 6 раз, в зависимости от динамики процесса. В одном случае дополнительно был установлен стент. Во всех случаях произошло закрытие свища. Осложнений во время лечения и симптомов, связанных со свищами, выявлено не было. Таким образом, применение ОБТП может иметь перспективы, что показано как в доклинических исследованиях, так и на клинических примерах.

Представлен положительный результат применения ОБТП в лечении бронхоплеврального свища, возникшего у пациента после трансплантации легких. Послеоперационный период осложнился правосторонним очаговым плевритом и эмпиемой плевры. Через 1 мес. после операции был диагностирован свищ правого главного бронха. Пациенту двукратно в течение недели выполнена процедура эндоскопического введения аутологичной ОБТП. Через 2 недели от начала лечения отсутствовали признаки свища, самочувствие пациента было удовлетворительным [32].

На момент написания обзора по международной базе данных клинических исследований ClinicalTrials.gov (clinicaltrials.gov) обнаружено 4 зарегистрированных клинических исследования по изучению терапевтического потенциала клеточных технологий у пациентов со свищами верхних дыхательных путей. В исследовании № NCT02959333 оценивают эффективность применения амниотических эпителиальных клеток человека для лечения БС с участием 10 человек (Китай). В другом исследовании № NCT03792360 изучается эффективность СВФ-ЖТ в лечении пищеводных свищей и верхних дыхательных путей. Исследование проводят в США, в клинике Mayo Clinic, с участием 10 пациентов. Похожее исследование

№ NCT05270850 выполняют и в Китае, изучают эффективность применения СВФ-ЖТ в лечении рефрактерных доброкачественных стенозов и свищей дыхательных путей. Не менее интересное исследование проводится в Великобритании № NCT04435249 с целью оценки эффективности тканеинженерного продукта в устранении БС. Это исследование I/II фазы основано на использовании децеллюляризированного трахейного каркаса, засеянного аутологичными МСК-КМ.

Таким образом, клеточная терапия свищей верхних дыхательных путей представлена разными технологиями, приводятся результаты как доклинических исследований, так и единичных клинических примеров.

Нами апробирован метод клеточной терапии на основе аутологичного лизата тромбоцитов и аллогенной культуры фибробластов (патент № RU 2691323 C1) [33]. Работа была одобрена локальным этическим комитетом (протокол заседания № 113) и носило характер одноцентрового ограниченного интервенционного исследования. При выявлении БС в послеоперационном периоде пациента включали в протокол исследования. После оформления информированного согласия проводили курс лечения, состоящий из введения аллогенных фибробластов, полученных из криобанка лаборатории, и аутологичного лизата тромбоцитов, выделенного из периферической крови пациента. Перед введением оба компонента смешивали в шприце и через эндоскопический инъектор производили инъекции по периметру свища в подслизистый слой. Процедура введения проводилась пятикратно через 1 день.

Клинические примеры применения клеточной терапии у пациентов в стационаре ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1».

Пациент № 1, мужчина, 71 год, поступил в плановом порядке в отделение торакальной хирургии

для проведения оперативного вмешательства по поводу центрального рака правого легкого. Пациенту была выполнена нижняя билобэктомия справа, лимфодиссекция. Послеоперационный период осложнился гемотораксом, что потребовало поднаркозной санации. Дренаж был удален по абсолютным показаниям. Через 18 дней при контрольной фибробронхоскопии (ФБС) были диагностированы признаки ишемии культи промежуточного бронха. Еще через 1 неделю спустя появилась гипертермия до 38 °С. Лечение по месту жительства было без эффекта, что потребовало повторной госпитализации. По данным ФБС был выявлен дефект в задней стенке культи промежуточного бронха размером 0,1×0,3 см, дно культи бронха в передней половине было выполнено фибрином, визуализировались отломки хрящевого полукольца (рис. 1а). На компьютерной томографии грудной клетки: признаки эмпиемы плевры справа, пневмония оставшейся доли правого легкого. Больному была выполнена видеоторакоскопическая санация справа, санация плевральной полости, дренирование плевральной полости. Учитывая анамнез, данные лабораторного и инструментального методов обследования было принято решение о включении пациента в протокол исследования по терапии бронхиальных свищей и показано длительное дренаженосительство. Курс лечения составил 3 раза через 1 день. На фоне удовлетворительного самочувствия и положительной бронхоскопической картины больной был выписан из стационара для продолжения амбулаторного лечения. Через 43 дня после начала терапии при контрольном обследовании данных за свищ получено не было (рис. 1б). При наблюдении через 6 мес. отсутствовали признаки прогрессирования основного заболевания, рецидива свища.

Пациент № 2, мужчина, 62 лет, находился на стационарном лечении по поводу диагноза: центральный

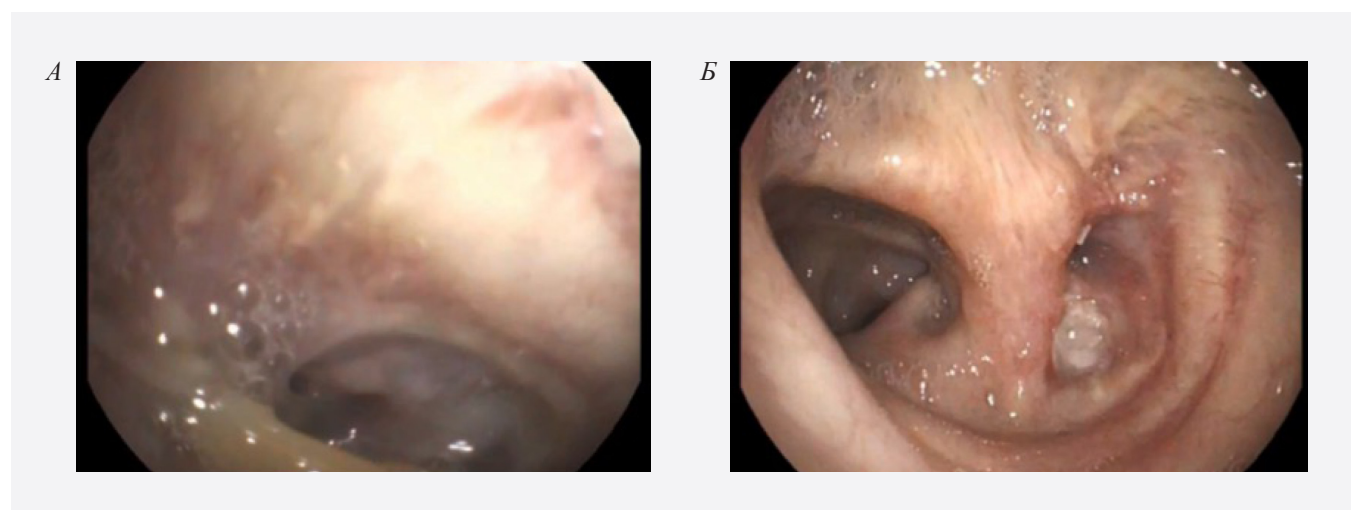


Рисунок 1. Клинический пример № 1. А) ФБС до лечения; Б) ФБС после лечения

Figure 1 Case No. 1. A) Fiberoptic bronchoscopy before treatment; Б) Fiberoptic bronchoscopy after treatment

рак левого легкого pT3N0M0, IIb стадии, плоскоклеточный, 2 клиническая группа. Больному выполнена пневмонэктомия слева, лимфодиссекция. На следующий день дренаж был удален и была сформирована пункционно постпневмонэктомическая полость. Через 7 дней при ФБС выявлена полная несостоятельность анастомоза культи бронха (рис. 2а). Культи ГБ была представлена обширным дефектом с захватом карины и медиальной стенки главного бронха справа до уровня верхнедолевого бронха справа, дефект открывался в постпневмонэктомическую полость, покрытую серым фибрином. Пациенту была выполнена видеоторакоскопическая санация, дренирование постпневмонэктомической полости. В день диагностики свища пациенту начата клеточная терапия согласно протоколу после оформления информированного согласия. Через 10 дней была отмечена положительная динамика (рис. 2б), через 1 мес. после начала терапии дефект полностью закрылся (рис. 2в). По данным гистологического исследования было выявлено гранулирующее воспаление стенки бронха и метapлазировавшийся многослойный плоский эпителий. В послеоперационном периоде сразу после заживления свища пациенту были выполнены 3 курса химиотерапии. Динамическое наблюдение через 9 мес. не выявило убедительных данных за прогрессирование процесса и рецидив.

Пациент № 3, мужчина, 62 лет, в течение 6 мес. отмечал нарастание одышки. При рентгенологическом обследовании амбулаторно была выявлена пневмония. После курса антибиотикотерапии при дальнейшем обследовании выявлено злокачественное новообразование желудка и центральный рак верхней доли левого легкого. При этом у больного был отягощенный коморбидный фон: гипертоническая болезнь, ожирение, атеросклероз артерий

нижних конечностей. Пациенту проводилось этапное лечение, сначала была выполнена резекция желудка. Через 3 мес., как продолжение этапного лечения, было проведено оперативное вмешательство: верхняя лобэктомия слева с манжетной резекцией верхне-долевого бронха, с формированием анастомоза левого главного бронха-нижнедолевого бронха, который был циркулярно укрыт мобилизованным лоскутом перикардиальной клетчатки. Однако через 13 дней по данным ФБС выявлена несостоятельность этого анастомоза. Было принято решение о повторном оперативном вмешательстве с доудалением левого легкого по типу пневмонэктомии. Также проведена видеоторакоскопическая операция слева, санация плевральной полости. Через 10 дней после повторной операции выявлен дефект до 0,5 см в диаметре в культе главного бронха (рис. 3а). Постпневмонэктомическая полость была дренирована и начат курс клеточной терапии.

На фоне проводимого лечения была отмечена положительная динамика состояния культи бронха. Через 1 мес. с момента выявления дефекта по данным ФБС стенки культи главного бронха рубцово изменены, в дне визуализируются металлические скрепки и фиксированный фрагмент бронхиального хряща (рис. 3б). В заднелатеральной части, у основания одной из скрепок визуализируется дефект, частично прикрытый грануляциями, до 0,4 см в диаметре. Однако последующее наблюдение не выявило дефекта. Контроль через 5 мес. показал отсутствие дефекта и слепо заканчивающийся карман (рис. 3в).

Таким образом, представленный обзор литературы и клинические примеры демонстрируют перспективность применения клеточных технологий в лечении свищей верхних дыхательных путей. Несмотря на недостаточное количество работ, посвященных

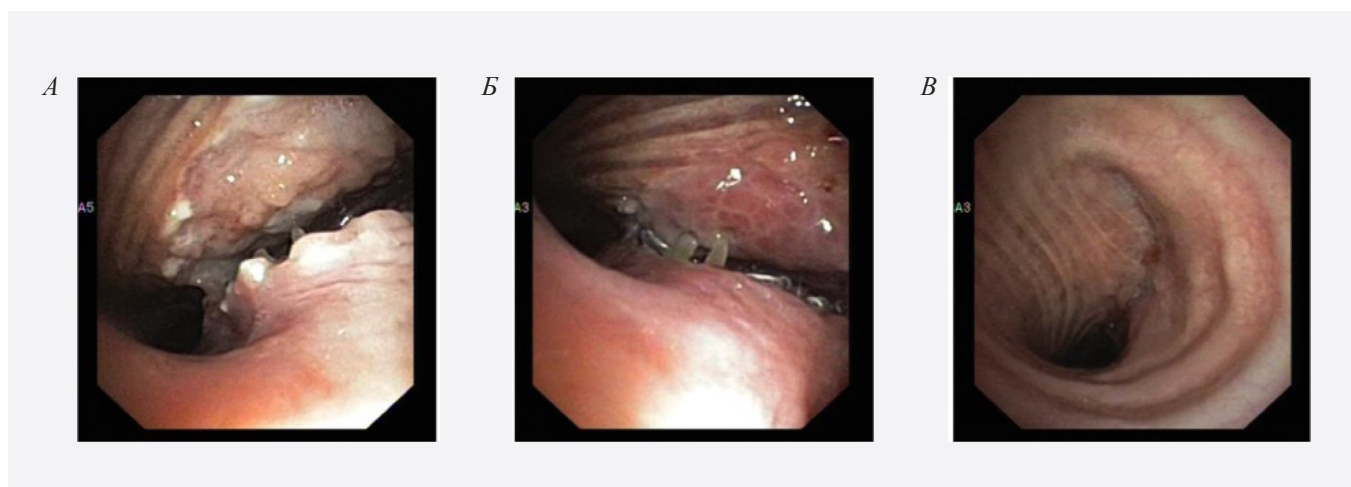


Рисунок 2. Клинический пример № 2. А) ФБС до лечения; Б) ФБС на фоне лечения, через 10 дней; В) ФБС после лечения
Figure 2. Case No. 2. A) Fiberoptic bronchoscopy before treatment; Б) Fiberoptic bronchoscopy on day 10 of treatment; В) Fiberoptic bronchoscopy after treatment

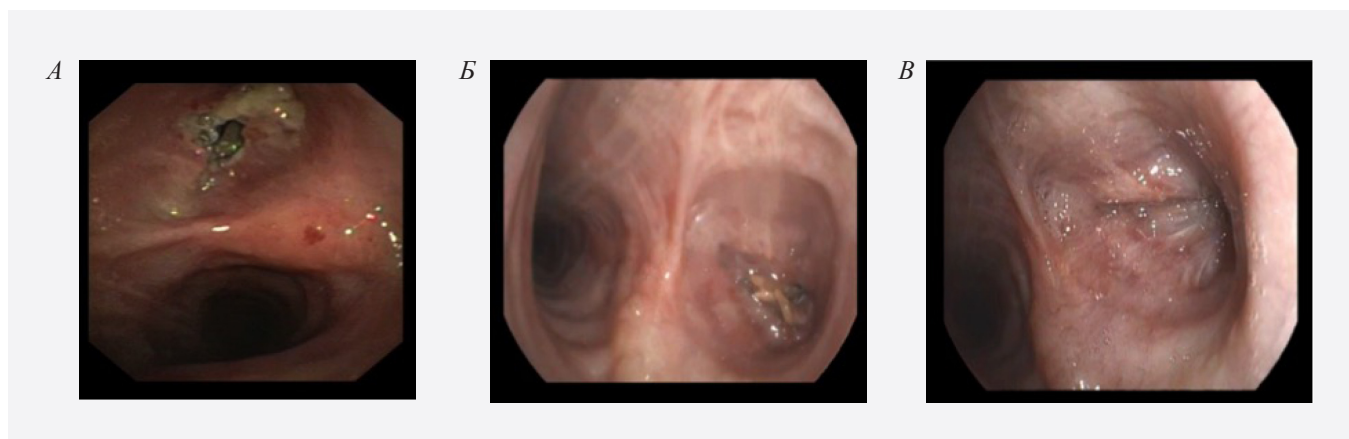


Рисунок 3. Клинический пример № 3. А) ФБС до лечения; Б) ФБС после лечения через 1 мес.; В) ФБС через 5 мес.
Figure 3. Case No. 3. А) Fiberoptic bronchoscopy before treatment; Б) Fiberoptic bronchoscopy a month after treatment; В) Fiberoptic bronchoscopy in 5 months

применению клеточных технологий в торакальной хирургии, и их ограничительный характер, вызванный, как правило, единичными клиническими случаями, интерес именно к этому направлению не снижается. Это, прежде всего, связано с патогенетическим обоснованием использования клеточной терапии. Результаты приведенных нами клинических примеров дополняют представления о возможностях клеточной терапии в торакальной хирургии. Полученные знания о безопасности и переносимости будут способствовать планированию будущих более крупных испытаний по использованию инновационных методов для дальнейшего улучшения клинических результатов.

Литература/References

- Mazzella A, Pardolesi A, Maisonneuve P, et al. Bronchopleural fistula after pneumonectomy: risk factors and management, focusing on open-window thoracostomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;30(1):104–113. PMID: 29109057. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2017.10.003>
- Salik I, Vashisht R, Abramowicz AE. Bronchopleural Fistula. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 30521186.
- Tokunaga Y, Kita Y, Okamoto T. Analysis of risk factors for bronchopleural fistula after surgical treatment of lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;26(6):311–319. PMID: 32224595. PMCID: PMC7801181. <https://doi.org/10.5761/atcs.0a.20-00010>
- Caushi F, Qirjako G, Skenduli I, et al. Is the flap reinforcement of the bronchial stump really necessary to prevent bronchial fistula?. *J Cardiothorac Surg.* 2020;15(1):248. PMID: 32917252. PMCID: PMC7488725. <https://doi.org/10.1186/s13019-020-01290-0>
- Trivisonno A, Nachira D, Boškoski I, et al. Regenerative medicine approaches for the management of respiratory tract fistulas. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):451. PMID: 33097096. PMCID: PMC7583298. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01968-1>
- Lopez-Pastorini A, Eckermann C, Koryllos A, et al. Clinical and bronchoscopic aspects of bronchial healing after sleeve resection for lung cancer: a multivariate analysis on 541 cases. *J Thorac Dis.* 2022;14(4):927–938. PMID: 35572887. PMCID: PMC9096294. <https://doi.org/10.21037/jtd-21-1627>
- Порханов В.А., Поляков И.С., Кононенко В.Б. и др. Транс-стеральная окклюзия свища главного бронха после пневмонэктомии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2020;(10):11–22. PMID: 33047581. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202010111>
- Porkhanov VA, Polyakov IS, Kononenko VB, et al. Transsternal occlusion of main bronchi fistulae after pneumonectomy. *Khirurgiia (Mosk).* 2020;(10):11–22. (In English, Russ.). PMID: 33047581. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202010111>
- Aho JM, Dietz AB, Radel DJ, et al. Closure of a recurrent bronchopleural fistula using a matrix seeded with patient-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Transl Med.* 2016;5(10):1375–1379. PMID: 27343169. PMCID: PMC5031186. <https://doi.org/10.5966/sctm.2016-0078>
- Petrella F, Spaggiari L. Stem cells application in thoracic surgery: current perspective and future directions. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1089:143–147. PMID: 29492898. https://doi.org/10.1007/5584_2018_180
- Benhamed L, Bellier J, Fournier C, et al. Postoperative ischemic bronchitis after lymph node dissection and primary lung cancer resection. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(2):355–359. PMID: 21256268. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.09.021>
- Егоров В.И., Ионов П.М., Юркевич Ю.В., Адылов Ш.Ф., Беседина Н.К. Клеточные технологии в лечении бронхиальных свищей. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.* 2015;10(2):707–708.
- Egorov VI, Ionov PM, Yurkevich YuV, Adylov ShF, Besedina NK. Cellular technologies in treatment of bronchial fistulas. *Health – The Base of Human Potential: Problems and Ways to Solve Them.* 2015;10(2):707–708. (In Russ.).
- Gaur P, Dunne R, Colson YL, Gill RR. Bronchopleural fistula and the role of contemporary imaging. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(1):341–347. PMID: 24355543. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.11.009>
- Qureshi YA, Muntzer Mughal M, Markar SR, et al. The surgical management of non-malignant aerodigestive fistula. *J Cardiothorac Surg.* 2018;13(1):113. PMID: 30442164. PMCID: PMC6238307. <https://doi.org/10.1186/s13019-018-0799-1>
- Bribriescio A, Patterson GA. Management of postpneumonectomy bronchopleural fistula: from thoracoplasty to transsternal closure. *Thorac Surg Clin.* 2018;28(3):323–335. PMID: 30054070. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2018.05.008>
- Clark JM, Cooke DT, Brown LM. Management of complications after lung resection: prolonged air leak and bronchopleural

fistula. *Thorac Surg Clin*. 2020;30(3):347–358. PMID: 32593367. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2020.04.008>

16. Sakata KK, Reisenauer JS, Kern RM, et al. Extracellular matrix fistula plug for repair of bronchopleural fistula. *Respir Med Case Rep*. 2018;25:207–210. PMID: 30225191. PMCID: PMC6139537. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2018.09.010>

17. Gursoy S, Yazgan S, Ucvet A, et al. Postpneumonectomy bronchopleural fistula in non-small cell lung cancer patients: incidence, survival, mortality, and treatment analysis. *Surg Today*. 2018;48(7):695–702. PMID: 29516277. <https://doi.org/10.1007/s00595-018-1648-5>

18. Makidono K, Miyata Y, Ikeda T, et al. Bronchial mucosal ablation for bronchial stump closure in right pneumonectomy: a case report. *J Med Case Rep*. 2021;15(1):71. PMID: 33596992. PMCID: PMC7890849. <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02652-x>

19. Spartalis E, Tomos P, Konofaos P, et al. The effect of autologous platelet-rich plasma on bronchial stump tissue granulation after pneumonectomy: experimental study. *ISRN Surg*. 2013;2013:864350. PMID: 24455307. PMCID: PMC3876827. <https://doi.org/10.1155/2013/864350>

20. Zeng Y, Gao HZ, Zhang XB, Lin HH. Closure of bronchopleural fistula with mesenchymal stem cells: case report and brief literature review. *Respiration*. 2019;97(3):273–276. PMID: 30368513. <https://doi.org/10.1159/000493757>

21. Gomez-de-Antonio D, Zurita M, Santos M, Salas I, Vaqueiro J, Varela A. Stem cells and bronchial stump healing. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(6):1397–1401. PMID: 20400125. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.03.009>

22. Petrella F, Toffalorio F, Brizzola S, et al. Stem cell transplantation effectively occludes bronchopleural fistula in an animal model. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(2):480–483. PMID: 24370201. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2013.10.032>

23. Xue X, Yan Y, Ma Y, et al. Stem-cell therapy for esophageal anastomotic leakage by autografting stromal cells in fibrin scaffold. *Stem Cells Transl Med*. 2019;8(6):548–556. PMID: 30811100. PMCID: PMC6525560. <https://doi.org/10.1002/sctm.18-0137>

24. Moriyama M, Matsumoto K, Taniguchi D, et al. Successful use of bio plugs for delayed bronchial closure after pneumonectomy in experimental settings. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2022;34(4):660–667. PMID: 34738099. PMCID: PMC9026198. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivab306>

25. Díaz-Agero Álvarez PJ, Bellido-Reyes YA, Sánchez-Girón JG, García-Olmo D, García-Arranz M. Novel bronchoscopic treatment for bronchopleural fistula using adipose-derived stromal cells. *Cytotherapy*. 2016;18(1):36–40. PMID: 26552766. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2015.10.003>

26. Dua KS, Hogan WJ, Aadam AA, Gasparri M. In-vivo oesophageal regeneration in a human being by use of a non-biological scaffold and extracellular matrix. *Lancet*. 2016;388(10039):55–61. PMID: 27068836. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01036-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01036-3)

27. Álvarez PD, García-Arranz M, Georgiev-Hristov T, García-Olmo D. A new bronchoscopic treatment of tracheomediastinal fistula using autologous adipose-derived stem cells. *Thorax*. 2008;63(4):374–376. PMID: 18364447. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.083857>

28. Petrella F, Spaggiari L, Acocella F, et al. Airway fistula closure after stem-cell infusion. *N Engl J Med*. 2015;372(1):96–97. PMID: 25551543. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1411374>

29. Lynch MD, Watt FM. Fibroblast heterogeneity: implications for human disease. *J Clin Invest*. 2018;128(1):26–35. PMID: 29293096. PMCID: PMC5749540. <https://doi.org/10.1172/JCI93555>

30. Harrison P; Subcommittee on Platelet Physiology. The use of platelets in regenerative medicine and proposal for a new classification system: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(9):1895–1900. PMID: 30099839. <https://doi.org/10.1111/jth.14223>

31. Wu M, Lin H, Shi L, Huang L, Zhuang Y, Zeng Y. Bronchoscopic treatment of tracheobronchial fistula with autologous platelet-rich plasma. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(2):e129–e131. PMID: 32599054. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2020.05.047>

32. Siddique A, Sabbah BN, Arabi T, et al. Treatment of bronchial anastomotic fistula using autologous platelet-rich plasma post lung transplantation. *J Cardiothorac Surg*. 2022;17(1):204. PMID: 36002865. PMCID: PMC9404593. <https://doi.org/10.1186/s13019-022-01965-w>

33. Порханов В.А., Поляков И.С., Коваленко А.Л., Гилевич И.В., Федоренко Т.В., Коломийцева Е.А., Мунтян И.Н., авторы; Государственное бюджетное учреждения здравоохранения “Научно-исследовательский институт - Краевая клиническая больница N 1 имени профессора С.В. Очаповского” Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ “НИИ-ККБ N 1 им. проф. С.В. Очаповского”), Коваленко А.Л., Порханов В.А., Поляков И.С., Гилевич И.В., Федоренко Т.В., Коломийцева Е.А., Мунтян И.Н., патентообладатели. Способ лечения бронхиальных свищей, возникших после резекционных операций на легких. Патент РФ № RU2691323C1. 11.06.2019.

Porkhanov VA, Polyakov IS, Kovalenko AL, Gilevich IV, Fedorenko TV, Kolomijtseva EA, Muntyan IN, inventors; Gosudarstvennoe byudzhethoe uchrezhdeniya zdravookhraneniya “Nauchno-issledovatel'skij institut - Kraevaya klinicheskaya bolnitsa N 1 imeni professora S.V. Ochapovskogo” Ministerstva zdravookhraneniya Krasnodarskogo kraja (GBUZ “NII-KKB N 1 im. prof. S.V. Ochapovskogo”), Kovalenko AL, Porkhanov VA, Polyakov IS, Gilevich IV, Fedorenko TV, Kolomijtseva EA, Muntyan IN, assignees. Method of treating bronchial fistulas caused by resection of lungs. Russian patent RU2691323C1. June 11, 2019.

Сведения об авторах

Поляков Игорь Станиславович, к. м. н., заведующий отделением онкологии, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФКП и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4572-4750>

Порханов Владимир Алексеевич, академик РАН, д. м. н., профессор, главный врач, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФКП и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Коваленко Алексей Львович, заведующий отделением торакальной хирургии № 1, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3290-1183>

Потапова Валентина Рафаиловна, студент 5-го курса лечебного факультета, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6720-0355>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Igor S. Polyakov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Oncology Unit, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Associate Professor at the Oncology Department with the Thoracic Surgery Course, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4572-4750>

Vladimir A. Porhanov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Head of the Oncology Department with the Thoracic Surgery

Course, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Alexey L. Kovalenko, Head of Thoracic Surgery Unit No. 1, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3290-1183>

Valentina R. Potapova, 5th Year Student, Faculty of General Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6720-0355>

Conflict of interest: none declared.



Грыжа или грыжевой дефект? Экспериментальные модели на лабораторных животных в герниологии

©В.А. Лазаренко, И.С. Иванов, А.А. Ушанов*, Е.С. Мишина, Е.Г. Обьедков, В.С. Костин

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

* А.А. Ушанов, Курский государственный медицинский университет, 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3, ushanovaa@kursksmu.net

Поступила в редакцию 14 марта 2023 г. Исправлена 27 апреля 2023 г. Принята к печати 21 мая 2023 г.

Резюме

Грыжи передней брюшной стенки остаются одной из наиболее часто встречаемых хирургических патологий. В мировом научном сообществе отсутствует единый подход к моделированию грыж передней брюшной стенки.

С целью систематизации имеющихся знаний в этой сфере и для формирования единого представления о способе создания модели грыжи у лабораторного животного, необходимо изучить накопленный опыт исследователей в области экспериментальной герниологии.

В рассмотренных статьях наиболее часто грыжевые дефекты моделируются на самцах лабораторных крыс. Для выяснения тканевой реакции на протезирующий материал выполняется окончательный дефект на всю глубину передней брюшной стенки, включая брюшину, за исключением кожи и подкожно-жировой клетчатки. Замещающий или протезирующий материал аналогичного с дефектом размера имплантировался в ткани по типу «конец-в-конец» без наслоения на окружающие ткани. Использование именно лабораторных крыс связано с оптимальными условиями их содержания, невысокой их стоимостью относительно более крупных животных.

Ключевые слова: грыжа передней брюшной стенки, послеоперационная грыжа, герниопротезирование, модель грыжи, лабораторные животные

Цитировать: Лазаренко В.А., Иванов И.С., Ушанов А.А., Мишина Е.С., Обьедков Е.Г., Костин В.С. Грыжа или грыжевой дефект? Экспериментальные модели на лабораторных животных в герниологии. *Инновационная медицина Кубани.* 2023;(3): 114–120. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-114-120>

Hernia or Hernia Defect? Experimental Herniology Models in Laboratory Animals

©Viktor A. Lazarenko, Ilya S. Ivanov, Alexander A. Ushanov*, Ekaterina S. Mishina, Evgenij G. Obedkov, Viktor S. Kostin

Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

* Alexander A. Ushanov, Kursk State Medical University, ulitsa K. Marksa 3, Kursk, 305041, Russian Federation, ushanovaa@kursksmu.net

Received: March 14, 2023. Received in revised form: April 27, 2023. Accepted: May 21, 2023.

Abstract

Hernias of the anterior abdominal wall remain one of the most common surgery pathologies. There is no unified approach to modeling anterior abdominal wall hernias in the world scientific community.

In order to systematize the available knowledge in this field and to contribute to the formation of a unified idea of how to create a hernia model in a laboratory animal, it seems logical to study the accumulated experience of researchers in the field of experimental herniology.

We found out that hernia defects generally modeled on male laboratory rats. To understand the tissue reaction to the prosthetic material a fenestration was performed in the anterior abdominal wall (including peritoneum) except for the skin and subcutaneous fat. A replacement or prosthetic material tailored to the fenestration was sutured end-to-end into the abdominal wall. We chose laboratory rats because they are easy to take care of and cheaper than larger laboratory animals.

Keywords: anterior abdominal wall hernia, incisional hernia, hernia repair, hernia model, laboratory animals.

Cite this article as: Lazarenko VA, Ivanov IS, Ushanov AA, Mishina ES, Obedkov EG, Kostin VS. Hernia or hernia defect? Experimental herniology models in laboratory animals. *Innovative Medicine of Kuban.* 2023;(3):114–120. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-114-120>



Введение

Проблема грыж передней брюшной стенки остается одной из ведущих в современной абдоминальной хирургии. Согласно статистическим данным, от 3,9 до 20,9% всех людей в общемировой популяции страдают от этого заболевания [1–3]. В отдельных группах больных с фоновыми заболеваниями этот показатель может достигать высоких значений – до 60% [4]. При этом мнение научного сообщества заключается в том, что грыжи передней брюшной стенки являются полиэтиологическим заболеванием, требующим системного подхода в лечении [5]. К настоящему времени стало очевидно, что грыжи передней брюшной стенки являются одним из проявлений дисколлагенозных состояний, имеющих вариабельную клиническую картину [6]. В связи с этим повышается необходимость в большем количестве диагностических манипуляций при грыжах с целью установления непосредственной причины их возникновения в каждом конкретном случае [7]. По этой причине растет потребность в новых методах и методиках исследований в экспериментальной герниологии.

На сегодняшний день основным способом планового оперативного лечения грыж передней брюшной стенки является герниоэндопротезирование (ГЭП) сетчатым протезом [8]. Хотя такие операции и обладают рядом существенных преимуществ перед пластикой грыжевого дефекта собственными тканями, наличие осложнений, связанных как непосредственно с имплантацией инородного тела, так и с возможными техническими трудностями при таком оперативном приеме, не позволяет назвать эту методику идеальной. Тем не менее, отказ от нее нельзя считать рациональным ввиду ее преимуществ [4]. В этой связи логичными являются исследования в области совершенствования как самого оперативного приема, так и материалов, применяемых для пластики грыжевого дефекта. С этой целью необходимо моделирование грыж передней брюшной стенки в рамках эксперимента, чему посвящено множество исследований.

Цель исследования

С целью систематизации имеющихся знаний в этой сфере и для формирования единого представления о способе создания модели грыжи у лабораторного животного, необходимо изучить накопленный опыт исследователей в области экспериментальной герниологии.

Результаты исследования

В настоящий момент нет единого подхода к выбору лабораторного животного, на котором будет воспроизводиться модель грыжи. Ими могут выступать кролики, крысы, свиньи, собаки, мыши, морские свинки и некоторые другие [6].

Грыжи и грыжевые дефекты у крупных животных

Если перед исследователем стоит задача по непосредственной выработке модели, репрезентируемой к организму человека, то предпочтение отдается животным более крупных размеров. Например, Г.М. Исмаилов и соавт. (2022) моделировали грыжевой дефект на 12 собаках. После обработки операционного поля выполнялся доступ к мышцам передней брюшной стенки. Затем производился разрез длиной 15 см по белой линии живота с разведением прямых мышц живота, фиксированных на держалках с подшиванием их к передней брюшной стенке и созданием грыжевого дефекта. Брюшина при этом не вскрывалась. На формирование грыжи передней брюшной стенки отводилось 6 мес. У всех лабораторных животных после указанного срока она считалась сформированной [9].

Одним из важных патогенетических звеньев образования вентральных грыж является морбидное ожирение [1, 3]. Его моделирование стало одним из возможных направлений в разработке моделей грыж в ходе эксперимента. И.Р. Тешаев и И.Б. Хайитов (2016) провели исследование на 24 кроликах породы шиншилла, были сформированы 2 группы по 12 кроликов, в обеих группах у животных моделировался грыжевой дефект передней брюшной стенки. Выполнялся разрез кожи, подкожно-жировой клетчатки длиной 6 см. После этого рассекался апоневроз по белой линии живота таким образом, чтобы длина разреза составляла 5 см. Далее в экспериментальной группе кролики содержались в условиях гиподинамии, а также в их рацион в качестве питья вводился 5%-й раствор глюкозы, что сопровождалось инъекциями инсулина в расчете 0,1 ЕД на 100 г веса. Авторы отмечали достоверный рост массы тела за счет подкожно-жировой клетчатки и увеличение размера грыжевого выпячивания в экспериментальной группе [10].

G. Pascual и соавт. (2020) осуществляли эксперимент на 20 кроликах новозеландской породы. Авторы предложили выполнять дефект передней брюшной стенки, заключающийся в ее ослаблении, но не сплошном иссечении на всю глубину. После разреза кожи и подкожно-жировой клетчатки проводилось двустороннее иссечение, симметричное относительно белой линии живота, наружной и внутренней косой мышц живота размерами 3×3 см. После выполнения дефекта передней брюшной стенки производилась имплантация сетчатого герниопротеза по типу in lay аналогичного размера. Такой тип моделирования грыжевого дефекта интересен моделированием «слабых» участков стенки живота. Таким образом можно выяснять потенциальные возможности превентивного эндопротезирования [11].

Помимо создания моделей грыж при проведении исследований, распространена практика выполнения грыжевых дефектов. Отличие от описанных ранее методик заключается в необходимости протезирования в момент создания модели с целью исключения эквентрации органов у лабораторного животного.

T. Terazawa и соавт. (2019) разработали модель грыжевого дефекта у двух собак породы Бигль без полового разделения. Отступив от мечевидного отростка 2 см, выполнили разрез кожи и подкожно-жировой клетчатки длиной 10 см. После этого создали окончательный дефект мышечно-соединительнотканного массива с брюшиной размерами 5×5 см с имплантацией экспериментального покрытия, представляющего из себя биоинженерную бесклеточную ткань. В связи с этим удаление брюшины в данном эксперименте являлось необходимой частью эксперимента, т. к. оценивалась биологическая совместимость тканей [12].

N. Overbeck и соавт. (2020) в своем эксперименте в качестве лабораторных животных использовали приматов верветок (*Cercopithecus aethiops*) в количестве 73 шт. без полового разделения. Выполняли разрез через все слои передней брюшной стенки длиной 7 см с последующим формированием окончательного грыжевого дефекта в мышечно-соединительнотканном массиве размерами 7×3 см. При этом иссекались прямые мышцы живота с их влагалищами и брюшиной. Дефект закрывали сетчатыми имплантатами аналогичного размера «конец-в-конец» [13].

A.L. Aramayo и соавт. (2013) производили моделирование грыжевого дефекта передней брюшной стенки на 40 новозеландских белых кроликах мужского пола по сходному с предыдущим принципу. После обработки операционного поля кожа и подкожно-жировая клетчатка рассекались с обнажением мышц передней брюшной стенки и разрезом белой линии живота длиной 5 см. После этого в верхнем и нижнем краях раны делали разрез, перпендикулярный прямым мышцам живота, длиной 1 см с формированием «окончатого» дефекта. При этом мобилизуемые края загибались под мышечный массив и подшивались транскутанеально одиночными швами с целью формирования устойчивого грыжевого дефекта. На формирование грыжи в эксперименте отводилось 30 дней, после чего производилось ГЭП. В указанный срок грыжи у всех лабораторных животных считались сформировавшимися [14].

B. East и соавт. (2019) создавали модель грыжевого дефекта на 27 двухмесячных кроликах породы шиншилла без полового разделения. Выполняли разрез кожи длиной 6 см, отступив от мечевидного отростка на 3 см, достигали фасциальных структур белой линии живота, где делали разрез длиной 5 см на всю глубину передней брюшной стенки. После этого ушивали соединительнотканые структуры и фиксировали сетчатый герниопротез как при методике onlay [15].

D. Heise и соавт. (2019) выполняли модель грыжевого дефекта на 10 самках минипигов. Сначала осуществлялся разрез кожи и подкожно-жировой клетчатки по средней линии, после чего проводилась срединная лапаротомия, затем иссекался эллипсоидный участок (20×10 см) брюшной стенки. Впоследствии иссеченная передняя брюшная стенка была протезирована сетчатым герниопротезом с фиксацией сетки нитью ПДС 0 «конец-в-конец» [16].

J.C. Chan и соавт. (2016) выполняли модель грыжи на 15 новозеландских белых кроликах, моделируя пластику послеоперационного грыжевого дефекта сетчатым эндопротезом по методу inlay. После подготовки операционного поля производился разрез кожи и подкожно-жировой клетчатки с обеспечением доступа к передней брюшной стенке. После этого осуществлялся разрез по белой линии живота с последующим иссечением мышц передней брюшной стенки и моделированием прямоугольного дефекта, длинный край которого, величиной в 4 сантиметра, был расположен параллельно прямым мышцам живота. Соотношение сторон грыжевого дефекта – 4:1. Эндопротез имплантировался непосредственно в смоделированную грыжу передней брюшной стенки и фиксировался непрерывным швом по всему периметру [17].

Хотя моделирование грыжи на крупных животных и обладает рядом преимуществ, основным из которых является простота оперативного доступа и его большая схожесть с таковым у человека, исследователь может столкнуться с трудностями, не имеющими непосредственного отношения к проводимому эксперименту. К таким относятся и более затратное содержание лабораторных животных (большое количество расходных материалов, связанных с оперативным вмешательством, цена корма, большее пространство, необходимое для жизнедеятельности и т. п.), и низкие показатели иммунитета, требующие обязательного использования антибактериальных препаратов в периоперативном периоде, и более высокая цена при закупке лабораторных животных. В связи с этим исследователи прибегают к использованию животных меньшего размера с лучшими параэкспериментальными характеристиками [18-23].

Грыжи и грыжевые дефекты у мелких лабораторных животных

Процесс моделирования грыжевого дефекта или грыжи, в частности, у крыс имеет объективные ограничения, одним из которых является малая, относительно крупных лабораторных животных, площадь передней брюшной стенки и связанная с этим ограниченность в способах оперативного вмешательства. Тем не менее, исследователи продолжают выбирать этих животных для моделирования различных способов грыжесечений.

А.Т. Anastasio и соавт. (2020) с целью моделирования грыжевого дефекта у 63 крыс мужского пола породы Левис производили продольный разрез кожи и подкожно-жировой клетчатки по средней линии живота длиной 3 см с последующей острой остеопаровкой их от подлежащего мышечно-соединительнотканного массива передней брюшной стенки. После этого выполнялся разрез по белой линии живота длиной 2 см с разделением мышечно-апоневротического слоя передней брюшной стенки и брюшины. В эксперименте авторы ушивали исключительно кожу. У всех лабораторных животных грыжа считалась сформированной на 28-е сутки наблюдения [24].

W. Qiu и соавт. (2018) создавали модель грыжи на 60 самцах крыс линии Спрег-Доули. После разреза кожи по средней линии живота длиной 5 см, брюшная фасция и наружные и внутренние косые мышцы были разделены. Парамедиальный дефект передней брюшной стенки был создан путем удаления внутренних и наружных косых мышц 1×1 см без повреждения поперечной фасции и брюшины. Правая сторона брюшной стенки была отделена от подкожной клетчатки без резекции тканей. Сетчатый протез размещали параллельно средней линии живота. Продольная ось максимального натяжения сетки была параллельна средней линии живота [25].

K.G. Cornwell и соавт. (2016) предложили методику, основанную на элементах сепарационной пластики при моделировании грыжевого дефекта. После обработки операционного поля производился разрез кожи и подкожно-жировой клетчатки длиной 5 см с последующим разведением краев раны. Затем, отступив 1 см от мечевидного отростка, производился разрез по белой линии живота длиной 4 см с последующей отсепаровкой наружной косой мышцы живота от окружающего мышечного массива до полулунной линии на ее протяжении от края реберной дуги до паховой связки книзу. После этого рану ушивали послойно. Грыжевое выпячивание было обнаружено у всех прооперированных животных на 7-е сут. [26].

Стоит упомянуть способ моделирования послеоперационной вентральной грыжи, предложенный А.Н. Дудинским и соавт. (2022). Оригинальность предложенной методики заключается в рассечении влагалищ прямых мышц живота, разведении мышечного массива этих мышц и подшивании их к кожному и подкожно-жировому слоям с обеспечением постоянного диастаза шириной до 2 см, с последующим выполнением разреза по белой линии живота и глухим ушиванием задних листков влагалищ указанных мышц. Способ выгоден тем, что при моделировании грыжевого дефекта у экспериментатора уменьшается шанс травмировать париетальный листок брюшины. Исследование выполняли на крысах [27].

М.А. Suckow и соавт. (2017) предложили способ моделирования ГЭП у лабораторных крыс по следующей методике: после 3–4 см разреза кожи и подкожно-жировой клетчатки производилось рассечение белой линии живота с выполнением острой отсепаровки тканей и формированием полости в предбрюшинном пространстве, необходимой для последующего иссечения мышечно-соединительнотканного массива (2×2 см) без повреждения брюшины. Получившийся послеоперационный дефект передней брюшной стенки закрывался сетчатым герниопротезом с одиночной фиксацией по периферии. По своему принципу такая модель довольно точно отражает суть пластики sublay [28].

Т. Фатхудинов и соавт. (2019) моделировали грыжевой дефект у 72 самцов крыс линии Спрег-Доули. Выполнялся 4-сантиметровый продольный разрез кожи по средней линии живота. Прямоугольный участок передней брюшной стенки 1,5 см шириной и 2 см длиной был иссечен по оси живота, параллельно белой линии. Грыжевой дефект закрывался сетчатым протезом аналогичного размера «конец-в-конец» и фиксировался непрерывным швом (Викрил 2/0) по периметру, после чего кожная рана ушивалась [29].

J. Burcharth и соавт. (2013) ставили эксперимент на 86 крысах мужского пола линии Спрег-Доули. Оперативное вмешательство проводилось следующим образом: после обработки операционного поля выполняли разрез кожи П-образной формы 6×3 см таким образом, чтобы основание этого разреза располагалось параллельно срединной линии живота на расстоянии 2 см от нее. Получившийся кожно-подкожно-жировой лоскут отводился влево с обеспечением доступа к белой линии живота, через которую выполнялся разрез длиной 5 см, затрагивающий все подлежащие слои, включая брюшину. Поскольку главной задачей исследования было определение наиболее эффективного способа ушивания передней брюшной стенки, мышечно-апоневротический слой ушивался двумя способами: одиночным узловым швом и непрерывным зигзагообразным швами. Кожный дефект ушивался во всех экспериментальных группах [30].

М. Suzuhigashi и соавт. (2016) моделировали грыжевые дефекты на самцах крыс серии Вистар. После подготовки операционного поля выполнялся разрез кожи, подкожно-жировой клетчатки по срединной линии живота длиной 4 см, отсепаровка ее от подлежащих структур. После этого производилось циркулярное иссечение мышечного массива, соединительнотканых структур и брюшины с формированием круглого грыжевого дефекта, центральная точка которого располагалась по белой линии живота. Такую модель авторы использовали для сравнительной оценки эффективности новых типов матричных структур на основе коллагена [31].

S. van Steensel и соавт. (2020) исследовали возможность превентивного ушивания брюшной стенки для предотвращения троакарных грыж. Во избежание влияния гормонального цикла эстрогена и прогестерона в исследование были включены только самцы крыс линии Вистар в количестве 33 особей. С целью моделирования грыжевого дефекта производили разрез по срединной линии живота длиной 6 см на толщину кожи и подкожно-жировой клетчатки. После выполняли два разреза по белой линии живота на глубину соединительнотканых структур и брюшины длиной 1 см и на расстоянии не менее 2 см друг от друга. Сформированные грыжевые дефекты были ушиты непрерывным швом с помощью трех типов шовного материала (пролен 4/0, викрил 4/0 и ПДС 4/0) с последующим забором гистологического материала на 7-е и 21-е сут. Таким образом выяснялась гистологическая реакция на шовный материал. Ни у одного из прооперированных животных не зафиксировано появления послеоперационных грыж [32].

Помимо проблемы универсальности моделей грыжевого дефекта у лабораторных животных, существует проблема репрезентативности исследований на животных в целом. Хотя на текущий момент исследователи сходятся во мнении, что течение патологических процессов у людей и используемых в экспериментах животных во многом сходно, окончательная точка в этом вопросе еще не поставлена [33–36].

Обсуждение

На данный момент времени у исследователей всего мира нет единой позиции касательно моделирования грыжевого дефекта у лабораторных животных, причем это касается почти всех аспектов – от видовой принадлежности до длины разреза любого из слоев передней брюшной стенки. В абсолютном большинстве рассмотренных способов пластики грыжевого дефекта при ГЭП авторы производили удаление участка передней брюшной стенки на всю его глубину, включая брюшину, что не отражает принципа герметизации брюшной полости при ГЭП. Соответственно, при таких методиках моделирования грыж передней брюшной стенки после оперативного лечения невозможно достоверно оценить реакцию брюшины на материал протеза. Такой способ моделирования пластики можно было бы сравнить с вариантом оперативного лечения, при котором сетчатый протез располагается «стык-в-стык» с рассеченными краями апоневроза (как при пластике inlay) без герметизации брюшной стенки, но с ограничением органов брюшной полости за счет расположения над ними большого сальника, хотя ни в одной из рассмотренных работ такой прием не описывался. Необходимо отметить, что в тех случаях, когда авторы используют технику эндопротезирования грыжевого дефекта с закрытием

брюшной полости сплошным швом через все слои брюшной стенки, протез располагается по аналогии с техникой onlay, т. е. над апоневрозом. Методики же inlay и sublay авторами практически не рассматриваются, что также не отражает полный спектр имеющихся в арсенале современного хирурга оперативных техник.

Заключение

В большинстве случаев с целью оценки тканевой реакции на ГЭП исследования выполнялись на крысах. Несмотря на множество имеющихся методик, отличающихся своей близостью к используемым в хирургии методикам протезирования при грыжах передней брюшной стенки, авторы предпочитают выполнять более простые модели грыжевого дефекта без ограничения протеза от органов брюшной полости. Такой способ экономит время, которое может быть потрачено на оперативный прием. Однако в таком случае оценка гистологической реакции на ГЭП не может считаться полной, так как задействованы не все вентральные структуры.

Таким образом, авторы настоящей статьи считают, что моделирование именно грыжи с последующей ее пластикой сетчатым протезом является наиболее приближенной к выполняемым у человека оперативным вмешательствам.

Литература/References

1. Кириенко А.И., Никишков А.С., Селиверстов Е.И., Андрияшкин А.В. Эпидемиология грыж передней брюшной стенки. *Эндоскопическая хирургия*. 2016;22(4):55-60. <https://doi.org/10.17116/endoskop201622455-60>
2. Kirienko AI, Nikishkov AS, Seliverstov EI, Andriyashkin AV. Epidemiology of abdominal wall hernias. *Endoskopicheskaya Khirurgiya*. 2016;22(4):55-60. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/endoskop201622455-60>
3. Helgstrand F. National results after ventral hernia repair. *Dan Med J*. 2016;63(7):B5258. PMID: 27399983.
4. Винник Ю.С., Чайкин А.А., Назарьянц Ю.А., Петрушко С.И. Современный взгляд на проблему лечения больных с послеоперационными вентральными грыжами. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014;(6):5–13.
5. Vinnik YuS, Chaikin AA, Nazaryans YuA, Petrushko SI. Contemporary view on the problem of treatment the patients with post-operative ventral hernias. *Siberian Medical Review*. 2014;(6):5–13. (In Russ.).
6. Лазаренко В.А., Иванов С.В., Иванов И.С. и др. Биопсия кожи как метод определения показаний к превентивному эндопротезированию передней брюшной стенки. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2020;(4):46–53. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2020-4/06>
7. Lazarenko VA, Ivanov SV, Ivanov IS, et al. Skin biopsy as a method for determining indications for preventive endoprosthesis of the anterior abdominal wall. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2020;(4):46–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.21626/vestnik/2020-4/06>
8. Hympanova L, Mori da Cunha MGMC, Rynkevicius R, et al. Experimental reconstruction of an abdominal wall defect with

- electrospun polycaprolactone-ureidopyrimidinone mesh conserves compliance yet may have insufficient strength. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2018;88:431–441. PMID: 30216933. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2018.08.026>
6. Vogels RRM, Kaufmann R, van den Hil LCL, et al. Critical overview of all available animal models for abdominal wall hernia research. *Hernia*. 2017;21(5):667–675. PMID: 28466188. PMCID: PMC5608772. <https://doi.org/10.1007/s10029-017-1605-z>
 7. Головнева Е.С., Николенко Е.С., Ревель-Муроз Ж.А. Особенности ответных реакций некоторых клеточных популяций соединительной ткани и коллагенообразования у крыс с моделью послеоперационной вентральной грыжи после лазерного воздействия на красный костный мозг. *Лазерная медицина*. 2019;23(3):45–49.
 - Golovneva ES, Nikolenko ES, Revel-Muroz JA. Features of response reactions of some cell populations of connective tissue and collagen formation in a rat model with postoperative ventral hernia after laser irradiation on red bone marrow. *Laser Medicine*. 2019;23(3):45–49. (In Russ.).
 8. Norov FX. Results of an experimental developed improved approach to the treatment of ventral hernias. *Galaxy International Interdisciplinary Research Journal*. 2022;10(8):169–176.
 9. Исмаилов Г.М., Магомедов М.М., Магомедов А.А. Моделирование вентральной грыжи и ее результаты в эксперименте. *Medicus*. 2022;(3):55–59.
 - Ismailov GM, Magomedov MM, Magomedov AA. Modeling of ventral hernia and its experimental results. *Medicus*. 2022;(3):55–59. (In Russ.).
 10. Yang S, Chen J, Shen Y, Wang M, Zou Z, Jin C. Establishment of a rabbit model of giant abdominal wall hernia. *Surg Innov*. 2019;26(3):376–380. PMID: 30472927. <https://doi.org/10.1177/1553350618814090>
 11. Pascual G, Rodríguez M, Pérez-Köhler B, et al. Long term comparative evaluation of two types of absorbable meshes in partial abdominal wall defects: an experimental study in rabbits. *Hernia*. 2020;24(6):1159–1173. PMID: 32388587. <https://doi.org/10.1007/s10029-020-02201-x>
 12. Terazawa T, Furukoshi M, Nakayama Y. One-year follow-up study of iBTA-induced allogenic biosheet for repair of abdominal wall defects in a beagle model: a pilot study. *Hernia*. 2019;23(1):149–155. PMID: 30506241. <https://doi.org/10.1007/s10029-018-1866-1>
 13. Overbeck N, Nagvajara GM, Ferzoco S, May BCH, Beierschmitt A, Qi S. In-vivo evaluation of a reinforced ovine biologic: a comparative study to available hernia mesh repair materials. *Hernia*. 2020;24(6):1293–1306. PMID: 32006122. PMCID: PMC7701079. <https://doi.org/10.1007/s10029-019-02119-z>
 14. Aramayo AL, Lopes Filho Gde J, Barbosa Cde A, Amaral Vda F, Costa LA. Abdominal wall healing in incisional hernia using different biomaterials in rabbits. *Acta Cir Bras*. 2013;28(4):307–316. PMID: 23568239. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502013000400011>
 15. East B, Plencner M, Otahal M, Amler E, de Beaux AC. Dynamic creep properties of a novel nanofiber hernia mesh in abdominal wall repair. *Hernia*. 2019;23(5):1009–1015. PMID: 30953212. <https://doi.org/10.1007/s10029-019-01940-w>
 16. Heise D, Eickhoff R, Kroh A, et al. Elastic TPU mesh as abdominal wall inlay significantly reduces defect size in a mini-pig model. *J Invest Surg*. 2019;32(6):501–506. PMID: 29469618. <https://doi.org/10.1080/08941939.2018.1436207>
 17. Chan JC, Burugapalli K, Huang YS, Kelly JL, Pandit A. A clinically relevant in vivo model for the assessment of scaffold efficacy in abdominal wall reconstruction. *J Tissue Eng*. 2016;8:2041731416686532. PMID: 28228932. PMCID: PMC5308531. <https://doi.org/10.1177/2041731416686532>
 18. Guyton AC. Measurement of the respiratory volumes of laboratory animals. *Am J Physiol*. 1947;150(1):70–77. PMID: 20252828. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1947.150.1.70>
 19. Hackam DG, Redelmeier DA. Translation of research evidence from animals to humans. *JAMA*. 2006;296(14):1731–1732. PMID: 17032985. <https://doi.org/10.1001/jama.296.14.1731>
 20. Schreinemacher M, Henatsch D, van Barneveld K, Bouvy N. The need for standardised animal models and scoring systems in assessing mesh biocompatibility. *Hernia*. 2010;14(3):335–336. PMID: 20191394. PMCID: PMC2878450. <https://doi.org/10.1007/s10029-010-0642-7>
 21. Turner PV, Brabb T, Pekow C, Vasbinder MA. Administration of substances to laboratory animals: routes of administration and factors to consider. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2011;50(5):600–613. PMID: 22330705. PMCID: PMC3189662.
 22. Wolfensohn S, Lloyd M. *Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare*. John Wiley & Sons; 2013.
 23. Galef BG Jr. Imitation in animals: history, definition, and interpretation of data from the psychological laboratory. In: Zentall TR, Galef BG Jr, eds. *Social Learning*. Psychology Press; 2013:15–40.
 24. Anastasio AT, Van Eps JL, Fernandez-Moure JS. Surgical technique for development of a clinically-representative ventral hernia repair infection rat model. *MethodsX*. 2020;7:100887. PMID: 32426245. PMCID: PMC7225390. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2020.100887>
 25. Qiu W, Zhong C, Xu R, et al. Novel large-pore lightweight polypropylene mesh has better biocompatibility for rat model of hernia. *J Biomed Mater Res A*. 2018;106(5):1269–1275. PMID: 29314586. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36326>
 26. Cornwell KG, Zhang F, Lineaweaver W. Bovine fetal collagen reinforcement in a small animal model of hernia with component repair. *J Surg Res*. 2016;201(2):416–424. PMID: 27020827. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.10.049>
 27. Дудинский А.Н. Новый метод пластики послеоперационных вентральных грыж: сравнительное экспериментальное исследование. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2022;20(5):531–536. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-5-531-536>
 - Dudzinski AN. New method of abdominal wall surgery in case of incisional hernia: comparative experimental research. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2022;20(5):531–536. (In Russ.). <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-5-531-536>
 28. Suckow MA, Duke Boynton FD, Johnson C. Use of a rat model to study ventral abdominal hernia repair. *J Vis Exp*. 2017;(128):53587. PMID: 28994802. PMCID: PMC5752351. <https://doi.org/10.3791/53587>
 29. Fatkhudinov T, Tsedik L, Arutyunyan I, et al. Evaluation of resorbable polydioxanone and polyglycolic acid meshes in a rat model of ventral hernia repair. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2019;107(3):652–663. PMID: 30091512. PMCID: PMC6585936. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34158>
 30. Burcharth J, Pommegaard HC, Klein M, Rosenberg J. An experimental animal model for abdominal fascia healing after surgery. *Eur Surg Res*. 2013;51(1–2):33–40. PMID: 23969725. <https://doi.org/10.1159/000353970>
 31. Suzuhigashi M, Kaji T, Nakame K, et al. Abdominal wall regenerative medicine for a large defect using tissue engineering: an experimental study. *Pediatr Surg Int*. 2016;32(10):959–965. PMID: 27476152. <https://doi.org/10.1007/s00383-016-3949-3>
 32. van Steensel S, van den Hil LCL, Bloemen A, et al. Prevention of incisional hernia using different suture materials for closing the abdominal wall: a comparison of PDS, Vicryl and Prolene in a rat model. *Hernia*. 2020;24(1):67–78. PMID: 31113222. PMCID: PMC7007910. <https://doi.org/10.1007/s10029-019-01941-9>

33. Bryan N, Ahswini H, Smart N, Bayon Y, Wohler S, Hunt JA. The in vivo evaluation of tissue-based biomaterials in a rat full-thickness abdominal wall defect model. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2014;102(4):709–720. PMID: 24155173. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33050>
34. Chatzimavroudis G, Kalaitzis S, Voloudakis N, et al. Evaluation of four mesh fixation methods in an experimental model of ventral hernia repair. *J Surg Res*. 2017;212:253–259. PMID: 28550915. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.01.013>
35. Lyons M, Mohan H, Winter DC, Simms CK. Biomechanical abdominal wall model applied to hernia repair. *Br J Surg*. 2015;102(2):e133–e139. PMID: 25627126. <https://doi.org/10.1002/bjs.9687>
36. Simón-Allué R, Montiel JM, Bellón JM, Calvo B. Developing a new methodology to characterize in vivo the passive mechanical behavior of abdominal wall on an animal model. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2015;51:40–49. PMID: 26209832. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2015.06.029>

Сведения об авторах

Лазаренко Виктор Анатольевич, д. м. н., профессор, ректор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2069-7701>

Иванов Илья Сергеевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 1, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4408-961X>

Ушанов Александр Александрович, аспирант кафедры хирургических болезней № 1, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0876-0656>

Мишина Екатерина Сергеевна, к. м. н., доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, Курский государственный

медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3835-0594>

Объедков Евгений Геннадьевич, к. м. н., ассистент кафедры хирургических болезней № 1, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0566-1476>

Костин Виктор Станиславович, студент 5-го курса, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8374-6200>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Viktor A. Lazarenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2069-7701>

Ilya S. Ivanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Surgical Diseases Department No. 1, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4408-961X>

Alexander A. Ushanov, Postgraduate Student, Surgical Diseases Department No. 1, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0876-0656>

Ekaterina S. Mishina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Histology, Embryology and Cytology, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3835-0594>

Evgenij G. Obedkov, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at Surgical Diseases Department No. 1, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0566-1476>

Viktor S. Kostin, 5th Year Student, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8374-6200>

Conflict of interest: none declared.



Роль капсульной эндоскопии в диагностике предполагаемого тонкокишечного кровотечения

©П.П. Поляков^{1*}, А.Я. Алиматов², А.В. Оноприев¹, А.В. Авакимян², **А.Х. Каде¹**, С.А. Занин¹, Е.С. Занина¹, З.С. Попов¹, А.И. Трофименко^{1,3}, З.Т. Джндоян^{4,5}, А.А. Авагимян⁴

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

² Медицинский центр «Клиника А», Краснодар, Россия

³ НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

⁴ Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Ереван, Армения

⁵ Университетская клиническая больница им. А.Л. Микаеляна, Ереван, Армения

* П.П. Поляков, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4, palpal.p@yandex.ru

Поступила в редакцию 2 мая 2023 г. Исправлена 29 мая 2023 г. Принята к печати 3 июля 2023 г.

Резюме

В данном обзоре обсуждается роль капсульной эндоскопии в диагностике предполагаемого тонкокишечного кровотечения и сравниваются рекомендации европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE), американской коллегии гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology, ACG), американского общества гастроинтестинальной эндоскопии (American Society for Gastrointestinal Endoscopy, ASGE), канадской гастроэнтерологической ассоциации (Canadian Association of Gastroenterology, CAG), объединенного консенсуса четырех японских экспертных сообществ.

Европейские и североамериканские эксперты рекомендуют проводить капсульную эндоскопию в качестве диагностического метода первой линии у взрослого пациента с предполагаемым тонкокишечным кровотечением без жизнеугрожающих признаков после неинформативных процедур илеоколоноскопии и эзофагогастродуоденоскопии. Японские эксперты, напротив, отдают предпочтение методам томографической визуализации грудной и брюшной полостей («from the chest to the pelvis» – от груди до таза), указывая на капсульную эндоскопию как альтернативный метод.

Ключевые слова: капсульная эндоскопия, желудочно-кишечное кровотечение, тонкая кишка

Цитировать: Поляков П.П., Алиматов А.Я., Оноприев А.В. и др. Роль капсульной эндоскопии в диагностике предполагаемого тонкокишечного кровотечения. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;(3):121–128. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-121-128>

Capsule Endoscopy for the Diagnosis of Suspected Small Bowel Bleeding

©Pavel P. Polyakov^{1*}, Anar Ya. Alimetov², Alexandr V. Onopriev¹, Andrey V. Avakimyan², **Azamat Kh. Kade¹**, Sergey A. Zanin¹, Ekaterina S. Zanina¹, Zakhar S. Popov¹, Artem I. Trofimenko^{1,3}, Zinaida T. Jndoyan^{4,5}, Ashot A. Avagimyan⁴

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Klinika A Medical Center, Krasnodar, Russian Federation

³ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

⁴ Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Yerevan, Armenia

⁵ Mikaelyan University Clinical Hospital, Yerevan, Armenia

* Pavel P. Polyakov, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, palpal.p@yandex.ru

Received: May 2, 2023. Received in revised form: May 29, 2023. Accepted: July 3, 2023.

Abstract

This review discusses the role of capsule endoscopy in diagnosing suspected small bowel bleeding and compares guidelines of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), the American College of Gastroenterology (ACG), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), the Canadian Association of Gastroenterology (CAG), and the consensus document of 4 Japanese medical societies.

European and North American experts recommend capsule endoscopy as a first-line diagnostic modality for suspected small bowel bleeding without life-threatening signs in adult patients when ileocolonoscopy and esophagogastroduodenoscopy failed to be informative. Japanese experts, on the contrary, prefer cross-sectional imaging “from the chest to the pelvis” and consider capsule endoscopy as an alternative.

Keywords: capsule endoscopy, gastrointestinal bleeding, small bowel

Cite this article as: Polyakov PP, Alimetov AY, Onopriev AV, et al. Capsule endoscopy for the diagnosis of suspected small bowel bleeding. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;(3):121–128. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-121-128>



Цель

На основе данных литературы описать роль капсульной эндоскопии в диагностике предполагаемого тонкокишечного кровотечения.

Материалы и методы

Проведен поиск, обобщение и описание исследований, посвященных данному вопросу, с использованием научных баз данных.

Результаты и обсуждение

В 5–10% в ходе илеоколоноскопии и эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС) не удается обнаружить причину гастроинтестинального кровотечения [1–5]. В прошлом, когда методы обследования тонкой кишки были недостаточно информативными и/или трудно выполнимыми из-за своей инвазивности, подобная проблема обозначалась как скрытое гастроинтестинальное кровотечение (*obscure gastrointestinal bleeding*) [1, 2]. В настоящее время пациенту в подобной ситуации показан поиск тонкокишечного кровотечения. Он может быть произведен при помощи нескольких методов, среди которых: капсульная эндоскопия (КЭ), компьютерно-томографический (КТ) и магнитно-резонансный томографический энтероклизис, активная энтероскопия (или антеградная, *push-энтероскопия*), двухбаллонная энтероскопия, одноканальная энтероскопия, моторизованная спиральная эндоскопия, мезентериальная ангиографии, КТ-ангиография [1, 6–8].

Клинически желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) можно подразделить на два фенотипа: «явные» (*overt*) и «неявные» (*occult*). Для первых характерны гематоchezия или мелена. Признаками «неявного» ЖКК являются положительный результат теста на скрытую кровь в кале и/или железодефицитная анемия неясного происхождения. У пациентов в европейских странах тонкокишечное ЖКК чаще всего связано с ангиэктазиями [1, 2]. К их развитию predisполагают наследственные факторы, хроническая почечная недостаточность, синдром Хейда (сопутствующий аортальному стенозу) и проч. Также гастроинтестинальным кровотечением могут манифестировать дивертикул Меккеля (особенно у молодых пациентов), НПВП-энтеропатия, прочие лекарственные и токсические энтеропатии, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), рефрактерная целиакия и язвенный еюноилеит, опухоли и метастазы в тонкую кишку, саркома Капоши, тонкокишечные язвы Дьелафуа, наследственные полипозы, портальная гипертензия, амилоидоз, ревматологические заболевания (системная красная волчанка, IgA васкулит, ANCA-ассоциированные васкулиты, IgG4-связанная болезнь, системная склеродермия, идиопатический лобулярный панникулит), интестинальный туберкулез, гельминтозы, саркоидоз, синдром Элерса-Данлоса,

изолированные или ассоциированные с синдромами сосудистые аномалии (синдромы Ослера-Вебера-Рандю, Клиппеля-Треноне, голубого пузырьчатого невуса и пр.), болезнь Дего, первичные иммунодефициты, эластическая псевдоксантома, артерио-кишечные фистулы, гемобилия, псевдогемобилия (вирсунотрофия или *hemosuccus pancreaticus*), ишемический энтерит, болезнь «трансплантат против хозяина», первичный и вторичный гистиоцитоз, лучевой энтерит, уремия, механическая травма (ятрогения, ремень безопасности, проглоченное инородное тело и пр.), ВЗК-подобные моногенные заболевания, криптогенный стенозирующий мультифокальный энтерит, хроническая SLCO2A1-ассоциированная энтеропатия и другие заболевания [1, 2, 9–17].

Валидных работ, посвященных диагностической ценности КЭ и ее сравнению с другими подходами в ситуации предполагаемого тонкокишечного ЖКК, немного. Проведено лишь несколько рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), а систематические обзоры РКИ отсутствуют (на момент написания настоящей работы). Особую трудность представляет собой отсутствие «золотого стандарта», которым можно было бы считать интраоперационную эндоскопию, связанную, однако, с высоким риском осложнений. Капсульная эндоскопия в сравнении с этим подходом характеризуется 95%-й чувствительностью и 75%-й специфичностью. Прогностичность отрицательного результата КЭ составляет 86%, положительного результата – 95% [1, 18].

В ряде наблюдательных исследований сопоставлялась диагностическая ценность капсульной эндоскопии и инструментально-ассистированной энтероскопии (ИАЭ). По данным мета-анализа C.W. Teshima и соавт. (2011), капсульная эндоскопия характеризуется объединенной диагностической информативностью (*pooled diagnostic yield*), равной 61,7% (95% ДИ: 47,3–76,1%), метод сравнения – показателем, составившим 55,5% (95% ДИ: 48,9–62,1%) [19]. Согласно мета-анализу Н.Р. Brito и соавт. (2018), посвященному диагностике сосудистых патологий кишки, площадь под ROC-кривой у КЭ составила 0,9526 против 0,9469 у ИАЭ ($p = 0,41$) [20]. Два метода могут применяться и совместно, например, КЭ позволяет выбрать более удобный доступ для ИАЭ [1, 21, 22]. Некоторые из данных выводов были подкреплены результатами небольших РКИ. Исследование A. de Leusse и соавт. (2007) показало, что КЭ выявляет источник ЖКК (первичная конечная точка) у половины обследуемых, в то время как активная энтероскопия только у 24% пациентов ($p = 0,02$). При этом тонкокишечное ЖКК обнаруживается при помощи КЭ у 43% (95% ДИ: 29–59%), а при использовании метода сравнения – у 11% (95% ДИ от 4 до 25%, $p = 0,02$) пациентов. Результат обследования был тактически значим (*therapeutic*

impact) в группе КЭ в 43% (95% ДИ: 29–59%) случаев, в группе метода сравнения – в 34% (95% ДИ: 22–51%) случаев [23]. Преимуществом метода сравнения можно считать то, что после КЭ лечебные манипуляции потребовались 13% пациентов, а активная энтероскопия являлась одновременно методом диагностики и лечения. То же самое можно сказать и про ИАЭ [1].

В другом РКИ D.S. Segarajasingam и соавт. (2015) также показаны некоторые преимущества КЭ по сравнению с активной энтероскопией: патология кишки обнаруживалась (первичная конечная точка) первым методом у 72,5%, вторым методом – у 48,7% пациентов ($p = 0,03$) [24]. В оба исследования включались пациенты, принимающие аспирин и НПВП. Внешнюю валидность, вероятно, снижает участие в исследовании пациентов с длительным (в среднем – 2 года) анамнезом кровотечения [24]. Между тем, раннее использование КЭ сопряжено с большей вероятностью диагностического и лечебного успеха. Опираясь на ряд исследований, европейские эксперты рекомендуют проведение КЭ в течение 48 ч после эпизода кровотечения (сильная рекомендация, высокое качество доказательств) [1].

Интересным результатом данных работ, воспроизводимым и в других исследованиях, стало то, что 36,7% причин ЖКК, выявленных КЭ или энтероскопией, находились в желудке, двенадцатиперстной или толстой кишке [24]. Опираясь на подобные результаты, можно обсуждать необходимость повторных илеоколоноскопий и/или ЭФГДС до обследования тонкой кишки («second look» – «повторный осмотр») [1]. Европейские эксперты не рекомендуют такую практику как рутинную, впрочем, указывая на важность индивидуального подхода («case-by-case») [1].

В исследовании L. Laine и соавт. (2010) сравнивались КЭ и рентгенологическое исследование. Эта работа представляет собой единственное РКИ, в котором в качестве первичной конечной точки выступали долгосрочные прогнозы. Информативность капсульной эндоскопии превосходила показатель сравниваемого метода на 23% (95% ДИ: 11–36%), однако различий в долгосрочных последствиях обнаружено не было [25].

В РКИ, проведенном W.K. Leung и соавт. (2012), показана большая диагностическая информативность (первичная конечная точка) капсульной эндоскопии (53,3% (95% ДИ: 36,1–69,8%)) в сравнении с ангиографией (20,0% (95% ДИ от 9,5–37,3%), $p = 0,016$). Кумулятивный риск возобновления кровотечения в течение периода наблюдения (среднее – 48,5 мес.), необходимость в гемотрансфузиях, число госпитализаций и летальность (вторичные конечные точки) не отличались [26].

Капсульная эндоскопия и компьютерная томография (КТ) с контрастированием сравнивались в ряде

наблюдательных исследований, результаты которых противоречивы [27–30]. Среди проспективных работ некоторые (B.L. Zhang и соавт., 2010; A. Milano и соавт., 2011) показывают превосходство КЭ, другие (J.E. Huprich и соавт., 2011) – КТ [27–29]. Некоторые работы (C. Kulkarni и соавт., 2012) не обнаруживают значимых различий [30]. В мета-анализе Z. Wang и соавт. (2013) авторы пришли к выводу, что информативность КЭ не превосходит аналогичный показатель КТ при диагностике опухолевых, сосудистых и воспалительных причин ЖКК [31].

B.M. Wiarda и соавт. (2012) проспективно оценили чувствительность и специфичность КЭ (61 и 85%) и МРТ (21 и 100% соответственно) [32]. Ретроспективное исследование S.J. Van Weyenberg и соавт. (2013) показывает сопоставимую чувствительность КЭ и МРТ (74 и 79% соответственно, $p = 0,591$) и меньшую специфичность КЭ (84 против 97%, $p = 0,047$) [33].

Сравнить КЭ и томографические методы непросто. В первую очередь это связано с недостатком валидных исследований. Также два подхода существенно отличаются друг от друга, обладая уникальными преимуществами. У томографической визуализации – это безопасность проведения на фоне стеноза кишки или обструкции (что позволяет использовать томографию перед капсульно-эндоскопическим обследованием с целью оценки проходимости), визуализация интрамурального и трансмурального процессов, выявление внекишечных признаков туберкулеза, неоплазий, наследственной геморрагической телеангиэктазии, болезни Бехчета, других системных васкулитов и проч. заболеваний [5]. Можно встретить мнение о том, что томографическая визуализация предпочтительнее капсульной эндоскопии при диагностике опухолей. Впрочем, как указано выше, эта позиция основана в лучшем случае на результатах наблюдательных исследований.

Европейские эксперты рекомендуют КЭ как метод первой линии в обсуждаемой клинической ситуации, то есть у взрослого пациента с ЖКК без жизнеугрожающих признаков, после однократного отрицательного результата илеоколоноскопии и ЭФГДС [1]. Сходную позицию занимают североамериканские гастроэнтерологи (табл. 1) [1–4].

Напротив, японские эксперты предлагают в качестве первого шага компьютерную томографию высокого разрешения грудной и брюшной полостей («from the chest to the pelvis» – от груди до таза) с контрастированием. Капсульная эндоскопия предлагается при наличии противопоказаний (непереносимость контраста, почечная дисфункция и т. д.), при технической невозможности – КТ (в таком случае ее все равно рекомендуется произвести позднее в другой больнице) или при отрицательном результате томографического

обследования [5]. Ретроспективное исследование Н.М. Нео и соавт. (2012) обнаруживает, что проведение КЭ после неинформативного томографического обследования позволяет найти причину кровотечения у 40% (в том числе активного кровотечения – у 17%) пациентов и оказать влияние на тактику в 53% случаев [34].

Томографическая визуализация может дополнять капсульно-эндоскопическое обследование или быть альтернативой последнему, например, если КЭ недоступна или противопоказана, есть подозрение на опухоль. Кроме того, при предполагаемом ВЗК с выявленным стенозом или признаками обструкции КТ также является более предпочтительным методом [1, 2]

При отрицательном результате обследования и продолжающемся кровотечении (или необходимости

в поддерживающих гемотрансфузиях) европейские эксперты предлагают провести КЭ, ИАЭ или томографическую визуализацию еще раз. Этот же подход можно использовать при возобновлении ЖКК, как рекомендует североамериканские эксперты [4]. При использовании томографической визуализации после отрицательного результата КЭ, как показывает исследование J.R. Agrawal и соавт. (2012), причина ЖКК не выявляется у пациентов с «неявным» кровотечением, но обнаруживается в половине случаев «явного» ЖКК ($p < 0,01$) [35]. На основе данных N. Viazis и соавт. (2009), предикторами диагностического успеха повторной капсульной эндоскопии также являются «явный фенотип ЖКК» кровотечения и уменьшение концентрации гемоглобина на 40 г/л и более [36].

Таблица 1

Капсульная эндоскопия для диагностики предполагаемого тонкокишечного кровотечения

Table 1

Capsule endoscopy for diagnosing suspected small bowel bleeding

Рекомендации	Положения
ESGE, 2022	КЭ следует выполнять в качестве метода диагностики первой линии до использования других эндоскопических и радиологических методов при предполагаемом тонкокишечном кровотечении (сильная рекомендация, умеренное качество доказательств) [1]
	У пациентов с железодефицитной анемией, диагностика которой требует обследования тонкой кишки, КЭ предлагается как метод первой линии (сильная рекомендация, высокое качество доказательств) [1]
ACG, 2015	КЭ является методом диагностики первой после исключения причин кровотечения из верхних и нижних отделов ЖКТ с использованием, при необходимости, подхода «second-look» (сильная рекомендация, умеренный уровень) [2]
CAG, 2017	Пациентам с документированными признаками «явного» (за исключением гематемезиса) ЖКК после неинформативных ЭФГДС и колоноскопии рекомендуется КЭ (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств) [4]
	При хронической железодефицитной анемии неясного генеза и подозрении на «неявное» ЖКК некоторым группам пациентов может быть проведена КЭ (сильная рекомендация, низкое качество доказательств). В качестве примера приводится персистенция анемии, несмотря на адекватное лечение препаратами железа [18]
ASGE, 2017	КЭ рекомендована для диагностики «явного» или «неявного» ЖКК (низкое качество доказательств) [3]
JGES/ JSG/ JGA/ JACE, 2017	КЭ можно выполнить первой при невозможности КТ, которая все же должна быть проведена позже [5]
	КЭ является полезным инструментом диагностики, потому что позволяет просто и безболезненно обследовать тонкую кишку (уровень: II–V, сила рекомендации: C1). Некоторые участки кишки, впрочем, являются труднодоступными для этого метода (см. ниже в тексте статьи) [5]

Прим.: ESGE – Европейское общество гастроинтестинальной эндоскопии; ACG – Американская коллегия гастроэнтерологов; ASGE – Американское общество гастроинтестинальной эндоскопии, CAG – Канадская гастроэнтерологическая ассоциация; JGES – Японское общество гастроинтестинальной эндоскопии; JSG – Японское гастроэнтерологическое общество; JGA – Японская гастроэнтерологическая ассоциация; JACE – Японская ассоциация капсульной эндоскопии

Note: ESGE – European Society of Gastrointestinal Endoscopy; ACG – American College of Gastroenterology; ASGE – American Society for Gastrointestinal Endoscopy; CAG – Canadian Association of Gastroenterology; JGES – Japan Gastroenterological Endoscopy Society; JSG – Japanese Society of Gastroenterology; JGA – Japanese Gastroenterological Association; JACE – Japanese Association for Capsule Endoscopy

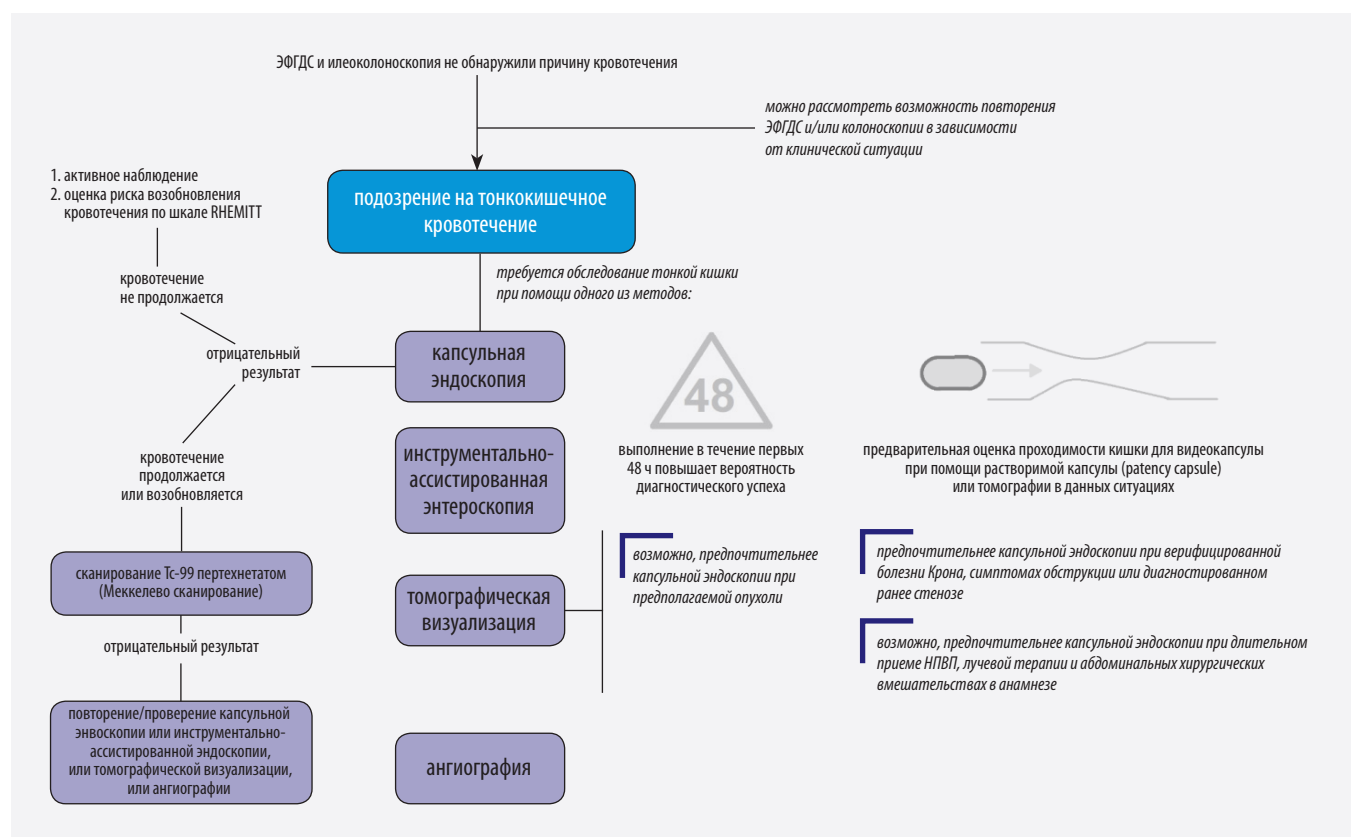


Рисунок. Роль капсульной эндоскопии в диагностике предполагаемого тонкокишечного кровотечения [1, 5]
Figure. Role of capsule endoscopy in the diagnosis of suspected small bowel bleeding [1, 5]

При отрицательном результате обследования, но без продолжающегося кровотечения европейские эксперты рекомендуют тактику активного наблюдения («wait and see» – «ожидай и наблюдай»). Прогностичность отрицательного результата капсульной эндоскопии в данном контексте, вероятно, высока (83–100%, согласно разным данным) [1].

Это заключение подкрепляется несколькими весьма гетерогенными обсервационными работами, показывающими (не всегда) разную частоту возобновления ЖКК у пациентов с положительным и отрицательным результатом обследования. В мета-анализе D.E. Yung и соавт. (2017) было продемонстрировано, что объединенная частота возобновления ЖКК составила 0,19 (95% ДИ: 0,14–0,25; $p < 0,001$) при отрицательном и 0,29 (95% ДИ: 0,23–0,36; $p < 0,001$) при положительном результате [37]. Однако данное различие уменьшается, если анализировать только проспективные исследования, также не обнаруживаются различия, связанные с фенотипом ЖКК («явное»/«неявное»).

Так или иначе, не следует переоценивать надежность отрицательного результата обследования. Многие работы, как было указано выше, являются ретроспективными, их результаты гетерогенны. Также существует много сообщений о патологиях, не замеченных в ходе капсульной эндоскопии. В настоящее время

недостаточно исследований, выявляющих и обобщающих предикторы диагностического успеха КЭ.

Японские эксперты, опираясь на результаты небольшого одноцентрового исследования, обращают внимание на ряд труднодоступных для видеокапсулы участков, среди которых дивертикулы (из-за отсутствия инсuffляции; между тем, существуют работы, демонстрирующие 70-кратно больший риск развития опухолей в дивертикуле Меккеля, чем в любом другом месте тонкой кишки), двенадцатиперстная и проксимальная тощая кишка (из-за быстрого прохождения капсулой этих участков), видеоизмененные в ходе оперативных вмешательств участки [5, 38]. Плохо визуализируются могут интрамуральные процессы, например, гастроинтестинальные стромальные опухоли, лейомиосаркомы, метастазы [30].

Для оценки риска повторного кровотечения после проведения капсульной эндоскопии R. de Sousa Magalhães и соавт. (2020–2023) предложили балльную шкалу оценки RHEMITT (включающую наличие заболеваний почек, сердечной недостаточности, курения, характер эндоскопических находок, потребность в эндоскопическом лечении, незавершенность КЭ, выраженность ЖКК), которая была впоследствии валидирована [39–41].

Осложнения капсульной эндоскопии (задержка видеокапсулы, перфорация, аспирация) достаточно

редки. Самым распространенным из них является задержка устройства, частота которой, по разным данным, составляет 1,2–2,1% [42–44].

На рисунке представлена роль капсульной эндоскопии в диагностике предполагаемого тонкокишечного кровотечения.

Заключение

Проведенный нами анализ показывает, что валлидных исследований по данной проблеме немного, особенно трудно судить о тактической и прогностической значимости результатов капсульной эндоскопии. Также мы можем отметить, что капсульная эндоскопия представляет собой неинвазивный и комфортный для пациента метод диагностики патологии тонкой кишки.

Литература/References

1. Pennazio M, Rondonotti E, Despott EJ, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2022. *Endoscopy*. 2023;55(1):58–95. PMID: 36423618. <https://doi.org/10.1055/a-1973-3796>
2. Gerson LB, Fidler JL, Cav DR, Leighton JA. ACG clinical guideline: diagnosis and management of small bowel bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1265–1288. PMID: 26303132. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.246>
3. ASGE Standards of Practice Committee, Gurudu SR, Bruining DH, et al. The role of endoscopy in the management of suspected small-bowel bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(1):22–31. PMID: 27374798. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.06.013>
4. Enns RA, Hookey L, Armstrong D, et al. Clinical practice guidelines for the use of video capsule endoscopy. *Gastroenterology*. 2017;152(3):497–514. PMID: 28063287. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.032>
5. Yamamoto H, Ogata H, Matsumoto T, et al. Clinical practice guideline for enteroscopy. *Dig Endosc*. 2017;29(5):519–546. PMID: 28370422. <https://doi.org/10.1111/den.12883>
6. Papaefthymiou A, Ramai D, Maida M, et al. Performance and safety of motorized spiral enteroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2023;97(5):849–858.e5. PMID: 36738795. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2023.01.048>
7. Alemanni LV, Fabbri S, Rondonotti E, Mussetto A. Recent developments in small bowel endoscopy: the “black box” is now open!. *Clin Endosc*. 2022;55(4):473–479. PMID: 35831981. PMID: PMC9329645. <https://doi.org/10.5946/ce.2022.113>
8. Schneider M, Höllerich J, Beyna T. Device-assisted enteroscopy: a review of available techniques and upcoming new technologies. *World J Gastroenterol*. 2019;25(27):3538–3545. PMID: 31367155. PMID: PMC6658397. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i27.3538>
9. Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П., Ануфриева С.С. Синдром Хейда, как редкая причина желудочно-кишечных кровотечений у больных с аортальным стенозом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):59–64. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2503>
10. Попов А.Ю., Петровский А.Н., Замша Д.Г., Лищенко А.Н., Григоров С.П., Барышев А.Г. Редкое осложнение хронического панкреатита. *Анналы хирургической гепатологии*. 2017;22(3):82–85. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2017382-86>
11. Popov AYU, Petrovsky AN, Zamsha DG, Lischenko AN, Grigorenko SP, Baryshev AG. A rare complication of chronic pancreatitis. *Annals of HPB Surgery*. 2017;22(3):82–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2017382-86>
12. Keuchel M, Kurniawan N, Baltes P. Small bowel ulcers: when is it not inflammatory bowel disease? *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(3):213–222. PMID: 30865040. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000522>
13. Парфенов А.И., Акопова А.О., Щербakov П.Л., Михеева О.М. Место видеокapsульной эндоскопии в алгоритме диагностики болезни Крона тонкой кишки. *Терапевтический архив*. 2019;91(4):37–42. PMID: 31094474. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.04.000079>
14. Parfenov AI, Akopova AO, Shcherbakov PL, Mikcheeva OM. Role of video capsule endoscopy in the diagnostic algorithm of small bowel Crohn's disease. *Ter Arkh*. 2019;91(4):37–42. (In Russ.). PMID: 31094474. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.04.000079>
15. Акопова А.О., Михеева О.М., Щербakov П.Л., Парфенов А.И. Обнаружение гельминтов при видеокapsульной эндоскопии. *Терапевтический архив*. 2019;91(11):72–74. PMID: 32598614. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.11.000420>
16. Akopova AO, Mikcheeva OM, Shcherbakov PL, Parfenov AI. Helminths detection with video capsule endoscopy. *Ter Arkh*. 2019;91(11):72–74. (In Russ.). PMID: 32598614. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.11.000420>
17. Nambu R, Warner N, Mulder DJ, et al. A systematic review of monogenic inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(4):e653–e663. PMID: 33746097. PMID: PMC8448782. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.03.021>
18. Gaisinskaya P, Sugerik S, Gebara CM. Ascaris lumbricoides diagnosed during evaluation of iron deficiency anemia by capsule endoscopy. *Cureus*. 2022;14(5):e25208. PMID: 35747027. PMID: PMC9213257. <https://doi.org/10.7759/cureus.25208>
19. Abbruzzi F, Loconte I, Carparelli S, Ierardi E, Di Leo A, Principi M. Olmesartan associated enteropathy: usefulness of video capsule endoscopy in a case with doubtful upper endoscopic/histological picture. *Curr Drug Saf*. 2020;15(1):65–68. PMID: 31549594. <https://doi.org/10.2174/1574886314666190923161406>
20. Yamaguchi S, Yanai S, Nakamura S, et al. Immunohistochemical differentiation between chronic enteropathy associated with *SLCO2A1* gene and other inflammatory bowel diseases. *Intest Res*. 2018;16(3):393–399. PMID: 30090038. PMID: PMC6077302. <https://doi.org/10.5217/ir.2018.16.3.393>
21. Hartmann D, Schmidt H, Bolz G, et al. A prospective two-center study comparing wireless capsule endoscopy with intraoperative enteroscopy in patients with obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(7):826–832. PMID: 15933683. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(05\)00372-x](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(05)00372-x)
22. Teshima CW, Kuipers EJ, van Zanten SV, Mensink PB. Double balloon enteroscopy and capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding: an updated meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(5):796–801. PMID: 21155884. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06530.x>
23. Brito HP, Ribeiro IB, de Moura DTH, et al. Video capsule endoscopy vs double-balloon enteroscopy in the diagnosis of small bowel bleeding: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc*. 2018;10(12):400–421. PMID: 30631404. PMID: PMC6323498. <https://doi.org/10.4253/wjge.v10.i12.400>
24. Kim ER. Roles of capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy in the diagnosis and treatment of small-bowel tumors.

- Clin Endosc.* 2020;53(4):410–416. PMID: 32746538. PMCID: PMC7403020. <https://doi.org/10.5946/ce.2020.161>
22. Hanscom M, Stead C, Feldman H, Marya NB, Cave D. Video capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy. *Dig Dis Sci.* 2022;67(5):1539–1552. PMID: 34383197. PMCID: PMC8358900. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-07085-0>
23. de Leusse A, Vahedi K, Edery J, et al. Capsule endoscopy or push enteroscopy for first-line exploration of obscure gastrointestinal bleeding?. *Gastroenterology.* 2007;132(3):855–862. PMID: 17324401. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.12.002>
24. Segarajasingam DS, Hanley SC, Barkun AN, et al. Randomized controlled trial comparing outcomes of video capsule endoscopy with push enteroscopy in obscure gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2015;29(2):85–90. PMID: 25803018. PMCID: PMC4373566. <https://doi.org/10.1155/2015/897567>
25. Laine L, Sahota A, Shah A. Does capsule endoscopy improve outcomes in obscure gastrointestinal bleeding? Randomized trial versus dedicated small bowel radiography. *Gastroenterology.* 2010;138(5):1673–e12. PMID: 20138043. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.01.047>
26. Leung WK, Ho SS, Suen BY, et al. Capsule endoscopy or angiography in patients with acute overt obscure gastrointestinal bleeding: a prospective randomized study with long-term follow-up. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(9):1370–1376. PMID: 22825363. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.212>
27. Zhang BL, Jiang LL, Chen CX, Zhong BS, Li YM. Diagnosis of obscure gastrointestinal hemorrhage with capsule endoscopy in combination with multiple-detector computed tomography. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(1):75–79. PMID: 19817955. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.06016.x>
28. Huprich JE, Fletcher JG, Fidler JL, et al. Prospective blinded comparison of wireless capsule endoscopy and multiphase CT enterography in obscure gastrointestinal bleeding. *Radiology.* 2011;260(3):744–751. PMID: 21642417. <https://doi.org/10.1148/radiol.11110143>
29. Milano A, Balatsinou C, Filippone A, et al. A prospective evaluation of iron deficiency anemia in the GI endoscopy setting: role of standard endoscopy, videocapsule endoscopy, and CT-enteroclysis. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(5):1002–1008. PMID: 21396638. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.01.006>
30. Kulkarni C, Moorthy S, Sreekumar K, et al. In the workup of patients with obscure gastrointestinal bleed, does 64-slice MDCT have a role?. *Indian J Radiol Imaging.* 2012;22(1):47–53. PMID: 22623816. PMCID: PMC3354358. <https://doi.org/10.4103/0971-3026.95404>
31. Wang Z, Chen JQ, Liu JL, Qin XG, Huang Y. CT enterography in obscure gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2013;57(3):263–273. PMID: 23721134. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12035>
32. Wiarda BM, Heine DG, Mensink P, et al. Comparison of magnetic resonance enteroclysis and capsule endoscopy with balloon-assisted enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Endoscopy.* 2012;44(7):668–673. PMID: 22528671. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1309386>
33. Van Weyenberg SJ, Bouman K, Jacobs MA, et al. Comparison of MR enteroclysis with video capsule endoscopy in the investigation of small-intestinal disease. *Abdom Imaging.* 2013;38(1):42–51. PMID: 22527155. PMCID: PMC3549405. <https://doi.org/10.1007/s00261-012-9892-4>
34. Heo HM, Park CH, Lim JS, et al. The role of capsule endoscopy after negative CT enterography in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Eur Radiol.* 2012;22(6):1159–1166. PMID: 22270143. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2374-1>
35. Agrawal JR, Travis AC, Morteale KJ, et al. Diagnostic yield of dual-phase computed tomography enterography in patients with obscure gastrointestinal bleeding and a non-diagnostic capsule endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(4):751–759. PMID: 22098076. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06959.x>
36. Viazis N, Papaxoinis K, Vlachogiannakos J, Efthymiou A, Theodoropoulos I, Karamanolis DG. Is there a role for second-look capsule endoscopy in patients with obscure GI bleeding after a nondiagnostic first test?. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(4):850–856. PMID: 18950762. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2008.05.053>
37. Yung DE, Koulaouzidis A, Avni T, et al. Clinical outcomes of negative small-bowel capsule endoscopy for small-bowel bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2017;85(2):305–317.e2. PMID: 27594338. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.08.027>
38. Lindeman RJ, Søreide K. The many faces of Meckel's diverticulum: update on management in incidental and symptomatic patients. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020;22(1):3. PMID: 31930430. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0742-1>
39. de Sousa Magalhães R, Córdia Gonçalves T, Rosa B, Moreira MJ, Sousa-Pinto B, Cotter J. RHEMITT score: predicting the risk of rebleeding for patients with mid-gastrointestinal bleeding submitted to small bowel capsule endoscopy. *Dig Dis.* 2020;38(4):299–309. PMID: 31743910. <https://doi.org/10.1159/000504385>
40. de Sousa Magalhães R, Sousa-Pinto B, Boal Carvalho P, Rosa B, Moreira MJ, Cotter J. RHEMITT score: predicting the risk of mid gastrointestinal rebleeding after small bowel capsule endoscopy: a prospective validation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022;37(2):310–318. PMID: 34555864. <https://doi.org/10.1111/jgh.15695>
41. Boortalary T, Erwin R, Dong M, Shinn B, Infantolino A, Tofani C. RHEMITT score predicts rebleed after capsule endoscopy: first validation at a U.S. tertiary care center. *Dig Dis Sci.* 2023;68(1):187–192. PMID: 35543830. <https://doi.org/10.1007/s10620-022-07527-3>
42. Liao Z, Gao R, Xu C, Li ZS. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(2):280–286. PMID: 20152309. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.09.031>
43. Rezapour M, Amadi C, Gerson LB. Retention associated with video capsule endoscopy: systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2017;85(6):1157–1168. PMID: 28069475. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.12.024>
44. Wang YC, Pan J, Liu YW, et al. Adverse events of video capsule endoscopy over the past two decades: a systematic review and proportion meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):364. PMID: 33138792. PMCID: PMC7607645. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01491-w>

Сведения об авторах

Поляков Павел Павлович, к. м. н., ассистент кафедры общей и клинической патологической физиологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9532-0626>

Алиметов Анар Яшарович, врач-хирург, медицинский центр «Клиника А» (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6870-3023>

Оноприев Александр Владимирович, д. м. н., профессор кафедры хирургии №1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-7940-0319>

Авакимян Андрей Владимирович, к. м. н., главный врач, медицинский центр «Клиника А» (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1873-8690>

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>

Занин Сергей Александрович, к. м. н., доцент кафедры общей и клинической патологической физиологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5667-0623>

Занина Екатерина Сергеевна, студентка 5-го курса лечебного факультета, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-8027-628X>

Попов Захар Семенович, студент 6-го курса лечебного факультета, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5956-1289>

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

Джндоян Зинаида Титаловна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци; заведующая отделением общей терапии, Университетская клиническая больница им. А.Л. Микаеляна (Ереван, Армения). <https://orcid.org/0000-0003-0471-8397>

Авагимян Ашот Арманович, к. м. н., ассистент кафедры патологической анатомии и клинической морфологии, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци (Ереван, Армения). <https://orcid.org/0000-0002-5383-8355>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Pavel P. Polyakov, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the Department of General and Clinical Pathophysiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9532-0626>

Anar Ya. Alimetov, Surgeon, Klinika A Medical Center (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6870-3023>

Alexandr V. Onopriev, Dr. Sci. (Med.), Professor at Surgery Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-7940-0319>

Andrey V. Avakimyan, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Klinika A Medical Center (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1873-8690>

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>

Sergey A. Zanin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of General and Clinical Pathophysiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5667-0623>

Ekaterina S. Zanina, 5th Year Student, Faculty of General Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-8027-628X>

Zakhar S. Popov, 6th Year Student, Faculty of General Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5956-1289>

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

Zinaida T. Jndoyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Internal Disease Propedeutics Department, Yerevan State Medical University after M. Heratsi; Head of the General Medicine Unit, Mikaelyan University Clinical Hospital (Yerevan, Armenia). <https://orcid.org/0000-0003-0471-8397>

Ashot A. Avagimyan, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the Department of Pathological Anatomy and Clinical Morphology, Yerevan State Medical University after M. Heratsi (Yerevan, Armenia). <https://orcid.org/0000-0002-5383-8355>

Conflict of interest: none declared.

