

ИННОВАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА КУБАНИ

научно-практический журнал

Наименование издания:

«Инновационная медицина Кубани»

Учредитель и издатель:

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

Адрес учредителя и издателя:

350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167

Адрес редакции:

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

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

Регистрационный номер:

Эл № ФС77-83025 от 31 марта 2022 г.

Периодичность издания:

4 раза в год

Ответственный редактор:

С.А. Шевчук imk-journal@mail.ru

Редактор, переводчик:

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 издательской этике» (Committee on Publication Ethics – COPE). Ответственность за достоверность информации в рекламных материалах несут рекламодатели.

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

Инновационная медицина Кубани

Научно-практический журнал

Том 8, № 4

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 медицинский 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 исследований 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, Российская Федерация

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Journal title:
Innovative Medicine of Kuban

Founder and publisher:
Scientific Research Institute –
Ochapovsky Regional Clinical
Hospital No. 1, Public Health
Ministry of 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:
El No. FS77-83025
dated March 31, 2022
Published quarterly

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

Editor, translator:
Nina V. Kravchenko
kbb1research@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. 4.
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.А. Авагимян, А.И. Трофименко, М. Шейбани, Л.В. Кактурский, О.И. Уразова, Г.А. Навасардян, З.Т. Джндоян, Н.В. Сулашвили, Л.И. Габуня, Н.С. Горгаслидзе, Ф.М. Хамидова, Л.А. Мартемьянова, Н.В. Погосова, Н. Саррафзадеган**
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ ДАПАГЛИФЛОЗИНА И ТРИМЕТАЗИДИНА НА МОДЕЛИ ДОКСОРУБИЦИН-ЦИКЛОФОСФАМИДНОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ 6
- Г.В. Сазанов, З.Х. Шугушев, О.С. Белоконь, С.В. Ермаков, А.В. Муковникова**
ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST И РАЗВИВШИМСЯ ФЕНОМЕНОМ NO/SLOW-REFLOW, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА 15
- М.Л. Муханов, А.Н. Блаженко, А.Г. Барышев, Э.В. Сеумян, А.А. Блаженко, Ю.О. Хрусталева**
ВОЗМОЖНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СРОКОВ ВЫПОЛНЕНИЯ КОНВЕРСИОННОГО ОСТЕОСИНТЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИТРАВМОЙ 25
- С.О. Кадыралиев, А.Г. Файбушевич, Д.А. Максимкин**
ПРОФИЛАКТИКА ДИСФУНКЦИЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРОВ У БОЛЬНЫХ С БРАДИАРИТМИЯМИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО НАБЛЮДЕНИЯ 32
- С.А. Яргунин, И.В. Решетов, Я.Н. Шойхет, С.И. Самойлова, О.Ю. Чухрай, С.Н. Пятаков**
ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ПОВЕРХНОСТНОГО БЕЛКА PD-L1 В ТКАНИ ОПУХОЛИ И СПОСОБА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ 42
- А.В. Поморцев, М.Н. Карахалис, С.А. Матулевич, Г.А. Дащян, А.А. Халафян, А.Н. Сенча**
ПОРОКИ РАЗВИТИЯ СЕРДЦА ПЛОДА: ФАКТОРЫ РИСКА И ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО МЕТОДА ПРИ ПЕРВОМ СКРИНИНГЕ 51
- И.С. Серезвин, А.О. Аветисян, М.Б. Потиевский, А.А. Родин, Н.А. Родин, Г.К. Савон, Д.К. Грабецкий, П.К. Яблонский**
МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА БРОНХОПЛЕВРАЛЬНОГО СВИЩА ПОСЛЕ ПНЕВМОНЭКТОМИИ, ВЫПОЛНЕННОЙ ПО ПОВОДУ ДЕСТРУКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ 60
- К. Кумар, К. Перумал, М. Нарасимхан**
ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ 68
- Д.О. Кардаильская, И.Г. Носуля, Е.И. Зяблова, Е.Б. Орлова, С.Г. Гвинджия, А.Н. Попова, В.А. Порханов**
РОЛЬ МРТ С КОНТРАСТИРОВАНИЕМ В ДИАГНОСТИКЕ ВТОРИЧНОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЛЕГКОГО 74
- А.Н. Шаматольский, Г.В. Большухин, А.Б. Гамзаев, М.В. Рязанов, В.В. Пичугин, Е.Б. Шахов, С.А. Федоров, В.Е. Вайкин, С.А. Айвазьян**
ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ТРИКУСПИДАЛЬНОГО КЛАПАНА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ 82

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- В.А. Липатов, В.П. Гаврилюк, Д.А. Северинов, Е.С. Мишина, О.В. Падалкина**
МОДЕЛИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕННОГО НЕКРОТИЧЕСКОГО ЭНТЕРОКОЛИТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ IN VIVO 91
- В.П. Армашов, А.М. Белоусов, П.А. Потапов, Н.Л. Матвеев**
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МЕТОДА ФИКСАЦИИ И ЗОНЫ УСТАНОВКИ ИМПЛАНТА НА СПАЙКООБРАЗОВАНИЕ, ДЕФОРМАЦИЮ И РЕТРАКЦИЮ ЭНДОПРОТЕЗА ПРИ ВНУТРИБРЮШНОМ РАЗМЕЩЕНИИ У КРУПНЫХ ЖИВОТНЫХ 98

СЛУЧАИ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

- В.В. Ефимов, А.Н. Федорченко, А.И. Белый, Е.С. Суслов**
ВНУТРИСОСУДИСТОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИССЕКЦИИ ЭКСТРАКРАНИАЛЬНОГО ОТДЕЛА ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ 110

ОБЗОРЫ

- А.Н. Редько, И.С. Поляков, В.В. Романцов, К.О. Бедоева, Д.Д. Шевчук, В.А. Порханов**
КУБАНСКАЯ НАУЧНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ШКОЛА ТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ: ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ 118
- Е.В. Болотова, Ю.Г. Юркова**
БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ФИБРОЗНОГО ФЕНОТИПА ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ 126
- М.А. Джопуа, Б.С. Эзугбая, В.А. Аветисян, В.Е. Груздев, В.А. Корячкин**
АНАЛЬГЕЗИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ 134
- А.В. Бурлуцкая, В.Ю. Брисин, А.В. Статова, О.Ю. Зенкина, Ю.В. Писоцкая**
ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ 142

ЮБИЛЕИ

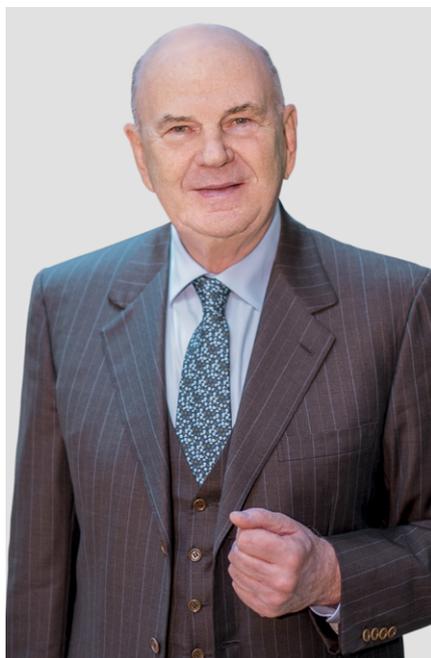
- Л.А. Каленич, С.Н. Сахнов**
СТАНИСЛАВ ВЛАДИМИРОВИЧ ОЧАПОВСКИЙ. 145 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ИЗВЕСТНОГО ОФТАЛЬМОЛОГА, ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОРА 148

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Ashot A. Avagimyan, Artem I. Trofimenko, Mohammad Sheibani, Lev V. Kakturskiy, Olga I. Urazova, Grizelda A. Navasardyan, Zinaida T. Jndoyan, Nodar V. Sulashvili, Luiza I. Gabunia, Nana S. Gorgaslidze, Farida M. Khamidova, Ludmila A. Martemyanova, Nana V. Pogossova, Nizal Sarrafzadegan COMPARISON OF CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF DAPAGLIFLOZIN AND TRIMETAZIDINE IN THE MODEL OF DOXORUBICIN-CYCLOPHOSPHAMIDE CARDIOTOXICITY	6
Grigoriy V. Sazanov, Zaurbek Kh. Shugushev, Oleg S. Belokon, Sergey V. Ermakov, Anna V. Mukovnikova TREATMENT OUTCOMES IN STEMI PATIENTS WITH NO/SLOW-REFLOW PHENOMENON, DEPENDING ON AGE	15
Mikhail L. Mukhanov, Alexander N. Blazhenko, Aleksandr G. Baryshev, Eric V. Seumyan, Aleksey A. Blazhenko, Yuliya O. Khrustaleva OPTIONS TO DETERMINE THE TIME FOR CONVERSION OSTEOSYNTHESIS IN PATIENTS WITH MULTIPLE TRAUMA	25
Samatbek O. Kadyraliev, Alexander G. Faybushevich, Daniil A. Maximkin PREVENTION OF PACEMAKER MALFUNCTIONS IN PATIENTS WITH BRADYARRHYTHMIA: RESULTS OF A SINGLE-CENTER FOLLOW-UP	32
Sergey A. Yargunin, Igor V. Reshetov, Yakov N. Shoykhet, Svetlana I. Samoylova, Olga Yu. Chukhrai, Stanislav N. Pyatakov SURVIVAL OF PATIENTS WITH PRIMARY CUTANEOUS MELANOMA BASED ON THE LEVEL OF THE SURFACE PROTEIN PD-L1 IN THE TUMOR TISSUE AND THE SURGICAL TREATMENT OPTION	42
Alexey V. Pomortsev, Mark N. Karakhalis, Svetlana A. Matulevich, Gayane A. Daschyan, Alexan A. Khalafyan, Alexander N. Sencha CONGENITAL HEART DISEASES: RISK FACTORS AND ULTRASOUND DIAGNOSTIC POTENTIAL AT THE FIRST SCREENING	51
Iliya S. Serezvin, Armen O. Avetisyan, Mikhail B. Potievskiy, Alexandr A. Rodin, Nikita A. Rodin, Galina K. Savon, Daniil K. Grabetskii, Petr K. Yablonskiy MODEL FOR PREDICTING THE RISK OF BRONCHOPLEURAL FISTULA AFTER PNEUMONECTOMY FOR DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS	60
Kishore Kumar, Koushalya Perumal, Meenakshi Narasimhan ASSESSMENT OF HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN POST PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS	68
Daria O. Kardailskaya, Irina G. Nosulia, Elena I. Zيابlova, Ekaterina B. Orlova, Sariia G. Gvindzhiia, Anastasia N. Popova, Vladimir A. Porhanov ROLE OF CONTRAST-ENHANCED MRI IN DIAGNOSING BRAIN METASTASES IN PATIENTS WITH LUNG CANCER	74
Alexandr N. Shamatolskiy, Georgii V. Bolshukhin, Alishir B.O. Gamzaev, Mikhail V. Ryazanov, Vladimir V. Pichugin, Evgenii B. Shakhov, Sergey A. Fedorov, Victor E. Vaykin, Sergei A. Aivazian SURGICAL TREATMENT METHODS FOR TRICUSPID VALVE INFECTIVE ENDOCARDITIS	82
EXPERIMENTAL RESEARCH	
Viacheslav A. Lipatov, Vassili P. Gavrioliouk, Dmitriy A. Severinov, Ekaterina S. Mishina, Olga V. Padalkina IN VIVO MODELING OF COMPLICATED NECROTIZING ENTEROCOLITIS	91
Vadim P. Armashov, Aleksandr M. Belousov, Pavel A. Potapov, Nikolay L. Matveev EVALUATION OF THE FIXATION METHOD AND THE INTRAPERITONEAL MESH LOCATION EFFECT ON ADHESION FORMATION, DEFORMATION, AND SHRINKAGE OF THE MESH IN LARGE ANIMALS	98
CASE REPORTS	
Vitaliy V. Efimov, Alexey N. Fedorchenko, Anton I. Belyi, Evgeniy S. Suslov INTRAVASCULAR TREATMENT OF EXTRACRANIAL INTERNAL CAROTID ARTERY DISSECTION	110
REVIEWS	
Andrey N. Redko, Igor S. Polyakov, Viktor V. Romantsov, Ksenia O. Bedoeva, Daniil D. Shevchuk, Vladimir A. Porhanov KUBAN SCHOOL OF THOUGHT IN THORACIC SURGERY: HISTORY OF ITS FORMATION AND DEVELOPMENT	118
Elena V. Bolotova, Yulia G. Yurkova BIOMARKERS OF PROGRESSIVE FIBROSING INTERSTITIAL LUNG DISEASES	126
Maksim A. Dzhopua, Beka S. Ezugbaia, Vaagn A. Avetisian, Vadim E. Gruzdev, Victor A. Koriachkin ANALGESIA IN PATIENTS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING	134
Alla V. Burlutskaya, Viktor Yu. Brisin, Anastasia V. Statova, Oksana Yu. Zenkina, Julia V. Pisotskaya TARGETED THERAPY FOR CYSTIC FIBROSIS IN CHILDREN	142
ANNIVERSARY	
Lira A. Kalenich, Sergey N. Sakhnov STANISLAV VLADIMIROVICH OCHAPOVSKY. THE 145TH ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF THE RENOWNED OPHTHALMOLOGIST, DOCTOR OF MEDICAL SCIENCE, PROFESSOR	148

Уважаемые коллеги, авторы и читатели!



Рад приветствовать вас на страницах нового выпуска. Этот номер отличается разнообразием тем и интернациональным составом авторов. В конце года принято подводить итоги, хочется отметить растущий интерес к изданию и увеличение редакционного портфеля за счет рукописей из области прикладной медицинской науки и клинической практики, основанных на доказательной медицине результатов исследований.

Большинство публикаций по теме результатов лечения больных с брадиаритмиями посвящено вопросам лечения осложнений, возникающих после имплантации постоянных кардиостимуляторов, тогда как проблема дисфункций, изучение факторов риска их развития, возможные меры профилактики, остаются малоизученными. Хирургическое лечение такой категории больных, которые были прооперированы с применением предложенных авторами статьи мер профилактики, показало высокую эффективность в снижении частоты дисфункций.

Пластические операции на трикуспидальном клапане в случае инфекционного эндокардита с отрывом хорд и разрушением створок клапана, в сравнении с его протезированием различными моделями искусственного клапана сердца, имеют существенные преимущества в виде более низких показателей госпитальной и отдаленной летальности, специфических осложнений, более высокого качества жизни пациентов.

Использование объективных инструментов оценки тяжести состояния, таких как шкала SOFA, позволяет персонифицировать подход к срокам конверсионного остеосинтеза пациентов с политравмой, что в целом улучшает результаты лечения.

С учетом морфологических проявлений разработан способ моделирования осложненного некротического энтероколита из лапароскопического доступа, который легко воспроизводим в эксперименте *in vivo*, приближен к клинической ситуации, позволяет моделировать типичные морфологические изменения тяжелого течения заболевания.

МРТ с контрастным усилением является одним из наиболее эффективных методов диагностики метастатического поражения. Данный метод позволяет определить локализацию метастазов головного мозга и выбрать наиболее результативную тактику ведения пациента. Об этом материал, который поможет в повышении точности и качества выявления метастазов головного мозга у онкобольных.

В статье индийских коллег отмечена необходимость легочной реабилитации и последующего наблюдения в рамках целостного подхода от последствий туберкулеза легких и рекомендован ранний скрининг качества жизни, связанный со здоровьем больных.

Авторами этого номера создана модель с высокой предиктивной способностью, позволяющая в реальной клинической практике акцентировать внимание на группе пациентов с повышенным риском развития бронхоплеврального свища и научно обосновать необходимость превентивных мер для предотвращения возникновения данного осложнения.

В разделе Клинический случай описано внутрисосудистое лечение диссекции экстракраниального отдела внутренней сонной артерии.

Благодарю авторов этого и будущих номеров за глубокие исследования, интерес к обмену опытом на страницах журнала, приглашаю зарубежных ученых к публикационной деятельности на страницах издания!

Искренне поздравляю коллег с наступающим Новым 2024 годом и желаю плодотворного сотрудничества в будущем!

Главный редактор,
заслуженный врач РФ, д. м. н.,
профессор, академик РАН В.А. Порханов



Сравнительная характеристика кардиопротекторных эффектов дапаглифлозина и триметазидина на модели доксорубицин-циклофосфамидной кардиотоксичности

©А.А. Авагимян^{1*}, А.И. Трофименко², М. Шейбани³, Л.В. Кактурский⁴, О.И. Уразова⁵, Г.А. Навасардян¹, З.Т. Джндоян¹, Н.В. Сулашвили⁶, Л.И. Габуня⁶, Н.С. Горгаслидзе⁶, Ф.М. Хамидова⁷, Л.А. Мартемьянова⁸, Н.В. Погосова⁹, Н. Саррафзадеган¹⁰

¹ Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Ереван, Армения

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

³ Иранский университет медицинских наук, Тегеран, Иран

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

⁵ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

⁶ Тбилисский государственный медицинский университет, Тбилиси, Грузия

⁷ Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

⁸ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

⁹ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова, Москва, Россия

¹⁰ Исфаханский институт сердечно-сосудистых исследований, Исфаханский университет медицинских наук, Исфахан, Иран

* А.А. Авагимян, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, 0025, Ереван, ул. Корюна 2а, dr.ashotavagimyan@gmail.com

Поступила в редакцию 19 сентября 2023 г. Исправлена 2 октября 2023 г. Принята к печати 10 октября 2023 г.

Резюме

Актуальность: Согласно данным, опубликованным проблемными комиссиями Минздрава России, Европейского кардиологического общества, а также другими медицинскими ассоциациями и ведомственными учреждениями, проблема кардиомиопатии, вызванной химиотерапией, остается актуальной и требует дальнейших исследований.

Цель исследования: Сравнительная оценка кардиопротекторного потенциала триметазидина и дапаглифлозина на модели доксорубицин-циклофосфамидной кардиомиопатии в эксперименте на самках крыс.

Материалы и методы: В рамках рандомизированного *in vivo* экспериментального исследования было задействовано 80 самок крыс линии Wistar. Доксорубицин вводили в дозе 15 мг/кг; циклофосфамид – 150 мг/кг. Дополнительно, в 3-й группе – триметазидин (42 мг/кг), а в 4-й группе – дапаглифлозин (14 мг/кг). Продолжительность эксперимента составила 14 дней.

Результаты: Химиотерапия доксорубицин-циклофосфамидом является индуктором развития токсико-ишемической кардиомиопатии. Введение триметазидина и дапаглифлозина сопровождалось стабилизацией сердечно-сосудистых параметров. При сравнении кардиопротекторных свойств обоих препаратов отчетливо проявилось преимущество дапаглифлозина перед триметазидином, особенно в отношении такого важного показателя, как N-концевой пропептид мозгового натрийуретического гормона.

Заключение: Дальнейшие исследования, направленные на изучение кардиопротекторного потенциала дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии, являются оправданными с патогенетической точки зрения.

Ключевые слова: кардиотоксичность, дапаглифлозин, триметазидин, оксидативный стресс

Цитировать: Авагимян А.А., Трофименко А.И., Шейбани М. и др. Сравнительная характеристика кардиопротекторных эффектов дапаглифлозина и триметазидина на модели доксорубицин-циклофосфамидной кардиотоксичности. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;8(4):6–14. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-6-14>



Comparison of Cardioprotective Effects of Dapagliflozin and Trimetazidine in the Model of Doxorubicin-Cyclophosphamide Cardiotoxicity

©Ashot A. Avagimyan^{1*}, Artem I. Trofimenko², Mohammad Sheibani³, Lev V. Kakturskiy⁴,
Olga I. Urazova⁵, Grizelda A. Navasardyan¹, Zinaida T. Jndoyan¹, Nodar V. Sulashvili⁶,
Luiza I. Gabunia⁶, Nana S. Gorgaslidze⁶, Farida M. Khamidova⁷, Ludmila A. Martemyanova⁸,
Nana V. Pogossova⁹, Nizal Sarrafzadegan¹⁰

¹ Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Yerevan, Armenia

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

³ Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russian Federation

⁵ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

⁶ Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

⁷ Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

⁸ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

⁹ National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Isfahan Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

* Ashot A. Avagimyan, Yerevan State Medical University after M. Heratsi, 2a Koryun St, Yerevan, 0025, Armenia, dr.ashotavagimyan@gmail.com

Received: September 19, 2023. Received in revised form: October 2, 2023. Accepted: October 10, 2023.

Abstract

Background: Data published by task groups of the Ministry of Health of the Russian Federation, the European Society of Cardiology, and other medical associations and institutions show that chemotherapy-induced cardiomyopathy is still a challenging issue that requires further research.

Objective: To compare the cardioprotective potential of trimetazidine and dapagliflozin in a rat model of doxorubicin-cyclophosphamide cardiomyopathy.

Materials and methods: Our randomized in vivo experimental study included 80 Wistar female rats. Doxorubicin and cyclophosphamide were administered at a dose of 15 mg/kg and 150 mg/kg, respectively. Trimetazidine (42 mg/kg) and dapagliflozin (14 mg/kg) were additionally administered to groups 3 and 4, respectively. The total duration of the experiment was 14 days.

Results: Doxorubicin+cyclophosphamide mode of chemotherapy induces the development of toxic-ischemic cardiomyopathy. The trimetazidine and dapagliflozin administration was accompanied by stabilization of cardiovascular parameters. Comparison of both drugs' cardioprotective properties revealed a clear advantage of dapagliflozin over trimetazidine, especially in terms of such an important indicator as N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

Conclusions: Further research aimed at exploring the cardioprotective potential of dapagliflozin against cardiovascular complications of chemotherapy is justified from a pathogenetic point of view.

Keywords: cardiotoxicity, dapagliflozin, trimetazidine, oxidative stress

Cite this article as: Avagimyan AA, Trofimenko AI, Sheibani M, et al. Comparison of cardioprotective effects of dapagliflozin and trimetazidine in the model of doxorubicin-cyclophosphamide cardiotoxicity. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;8(4):6–14. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-6-14>

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания, наряду с онкопатологией, занимают лидирующие позиции в списке причин смертности населения экономически развитых стран [1]. В связи с этим проблема развития сердечно-сосудистых осложнений, возникающих на фоне или в исходе противоопухолевой терапии, является особенно актуальной.

Анализируя данные общеевропейского регистра CARDIOTOX-2020, стоит отметить, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов, получающих химиотерапию, в три раза выше по сравнению с данными в общей популяции [2].

Особенно высокую частоту развития сердечно-сосудистых осложнений наблюдают у пациентов с раком молочной железы [3]. На основе руководств по ведению пациентов с раком молочной железы, опубликованных

Министерством здравоохранения РФ, Европейским обществом медицинских онкологов, а также данных метаанализа 23 руководств по лечению рака молочной железы, изданных в 11 странах (2010–2021 гг.), можно констатировать, что несмотря на динамическое развитие онкологии и внедрение новых групп препаратов в рутинную клиническую практику, применение известных с 70-х гг. прошлого столетия химиотерапевтических препаратов антрациклинового ряда остается клинически значимым благодаря их высокой эффективности и доступности [4–6].

В данном контексте особенно следует выделить доксорубицин и доксорубицин-циклофосфамидный режим химиотерапии, который часто применяется при HER2-негативном варианте рака молочной железы.

Назначение химиотерапевтических препаратов, в частности антрациклинов, связано как с возникнове-

нием, так и с прогрессированием сердечно-онкологического континуума, который в итоге приводит к развитию декомпенсированной сердечной недостаточности с пониженной фракцией выброса и летальному сердечно-сосудистому событию [7–9]. Проблема дозозависимой и необратимой кардиотоксичности, развивающейся на фоне химиотерапии доксорубицином, является краеугольным камнем в реальной клинической практике, так как требуемое со стороны кардиолога уменьшение кумулятивной дозы чревато ухудшением онкологического прогноза и наоборот [10].

Несмотря на то что проблема кардиотоксичности антрациклинов все еще не решена, кардиоонкология развивается динамично, и работа ведущих кардиологических ассоциаций привела к согласительным рекомендациям по терапии сердечно-сосудистых осложнений путем назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов ангиотензиновых рецепторов [11–13]. В то же время метаанализ рандомизированных исследований продемонстрировал, что, обладая весомым кардиопротекторным потенциалом, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина и бета-адреноблокаторы эффективно предотвращают снижение фракции выброса левого желудочка, однако не влияют на частоту возникновения сердечной недостаточности [14].

Как известно, единственным кардиопротектором, включенным в клинические рекомендации Минздрава РФ является триметазидин, в связи с чем нами было принято решение о проведении сравнительной оценки кардиопротекторного потенциала триметазидина с дапаглифлозином. Несмотря на то что данный препарат изначально был внедрен в клиническую практику как лекарственное средство для лечения диабета, на сегодняшний день дапаглифлозин является потенциальным кардиопротектором [15–18].

Цель исследования

Сравнительная оценка кардиопротекторного потенциала триметазидина и дапаглифлозина на модели доксорубицин-циклофосфамидной кардиомиопатии в эксперименте на самках крыс.

Материалы и методы

Исследование проведено на 80 самках инбредных крыс линии Wistar весом 280–350 гр. Протокол исследования одобрен на заседании Комиссии по биоэтике на базе НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ Б.В. Петровского». Условия содержания, уход и работа с животными осуществлялись согласно внутреннему регламенту вивария и соответствовали принципам директивы Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. «О защите животных,

используемых для научных целей». Крыс содержали в пластиковых клетках с древесной стружкой, по 5 особей в каждой, в условиях 12-часового режима «день/ночь», при температуре 23 °С и влажности 60–65% с неограниченным доступом к корму и воде. Перед началом исследования животным установили ушные метки и с помощью генератора случайных чисел провели их рандомизацию на 4 группы по 20 особей в каждой.

Методология проведения эксперимента:

1. Группа № 1 (n = 20, контрольная) – интраперитонеально вводили физиологический раствор хлорида натрия, разовая доза – 10 мл/кг, 3 раза в неделю, в течение 2-х недель.

2. Группа № 2 (n = 20, сравнения) – интраперитонеально вводили доксорубицина гидрохлорида (Actavis plc., США) – 2,5 мг/кг и циклофосфида моногидрата (Baxter oncology GmbH, Германия) – 25 мг/кг, 3 раза в неделю, в течение 2-х недель [19–21].

3. Группа № 3 (n = 20, опытная 1) – доксорубицин и циклофосфамид, как и в группе № 2, но с ежедневным интрагастральным (через зонд) введением 3,0 мг/кг триметазидина дигидрохлорида (Servier, Франция) [22–23], в течение 2-х недель.

4. Группа № 4 (n = 20, опытная 2) – доксорубицин и циклофосфамид, как и в группе № 2, но с ежедневным интрагастральным (через зонд) введением 1,0 мг/кг дапаглифлозина (AstraZeneca, Великобритания) [24], в течение 2-х недель.

На 15-е сутки исследования у животных регистрировали ЭКГ и выполняли пробоподготовку биоматериала. Предварительно крыс вводили в состояние наркоза с использованием специализированных ветеринарных препаратов: золетил 20 мг/кг внутримышечно (Virbac, Франция) и ксила 6 мг/кг внутримышечно (Interchemie, Нидерланды). Регистрацию ЭКГ проводили во II отведении с использованием системы сбора данных PowerLab 26 series (AD Instruments, Австралия), оценивали интервалы PR, QT и амплитуду комплекса QRS. После проведения торакотомии из правого предсердия шприцем проводили забор крови и с использованием хирургических инструментов выделяли сердце. Получение сыворотки крови и гомогената ткани сердца проводили в соответствии с рекомендациями производителей соответствующих тестовых наборов. Хранение сыворотки крови и супернатанта гомогената ткани сердца осуществляли в криобриках при –86 °С.

Сывороточную концентрацию маркеров повреждения и перегрузки миокарда определяли иммуноферментным анализом на микропланшетном ридере Filter Max F5 (Molecular Devices, США) с помощью коммерческих наборов на тропонин I (MyBioSource, MBS727624) и NT-proBNP (MyBioSource, MBS2881463). Определение показателей окислитель-

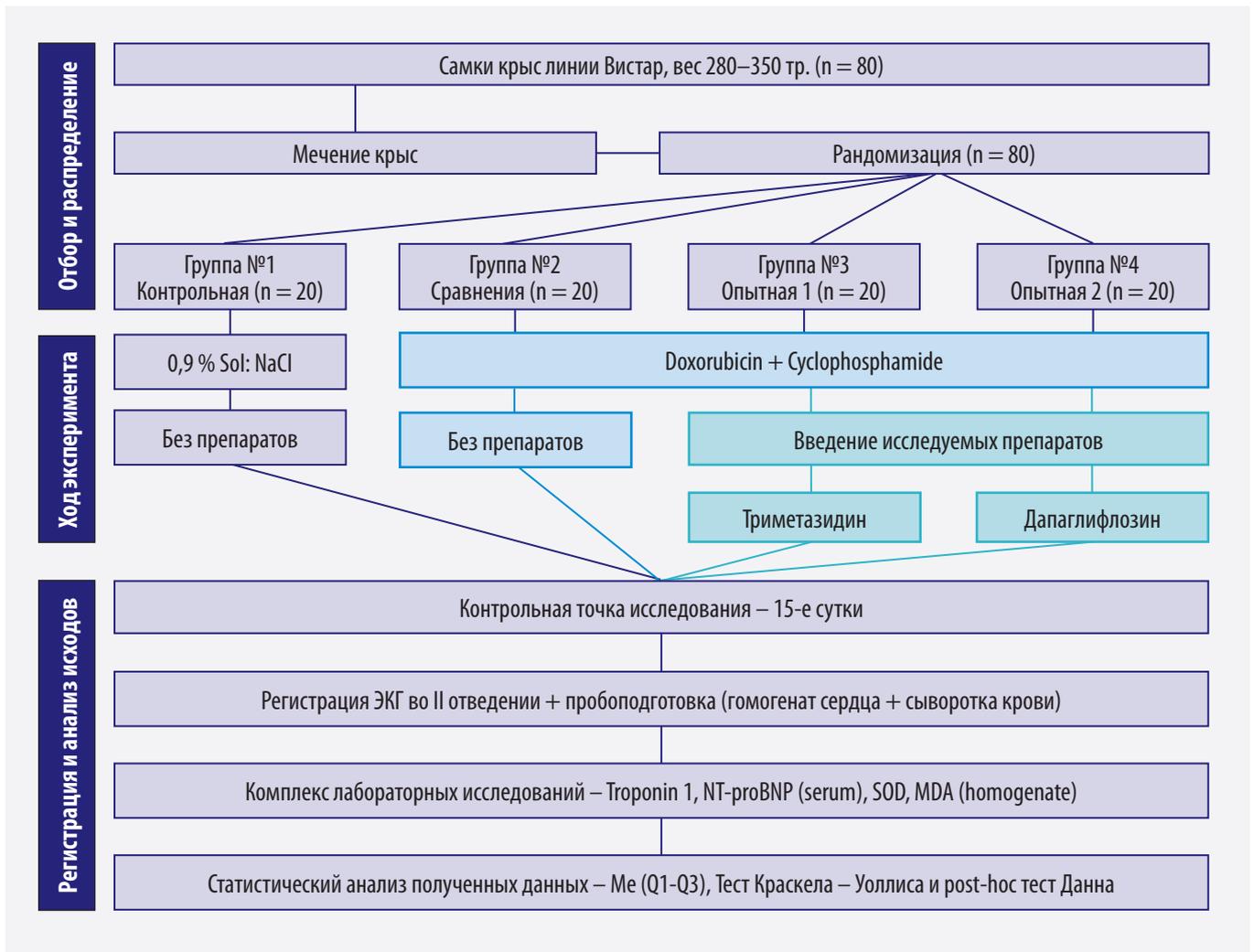


Рисунок 1. Дизайн исследования
Figure 1. Study design

ного гомеостаза в гомогенате миокарда проводили колориметрически на микропланшетном спектрофотометре SpectraMax 250 (Molecular Devices, США) с использованием коммерческих наборов на малоновый диальдегид (Elabscience, E-BC-K028-M) и супероксиддисмутазу (Elabscience, E-BC-K019-M).

Статистический анализ проведен с помощью программного обеспечения GraphPadPrism 9.5.1. (GraphPad Company, США). Описание результатов провели с использованием медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1–Q3). Оценку статистической значимости межгрупповых различий при сравнении 3-х и более групп выполнили с помощью критерия Краскела-Уоллиса, парное сравнение групп – с помощью post-hoc теста Данна. В качестве уровня статистической значимости, при котором отвергали нулевую гипотезу, применяли $p < 0,05$.

Результаты

В ходе проведенного исследования была получена доказательная база, констатирующая потенциальную

рациональность применения дапаглифлозина с позиции профилактики поражения сердца и сосудов при назначении доксорубин-содержащей химиотерапии, в частности, в режиме доксорубин-циклофосфамидного режима химиотерапии (АС).

Данные, полученные в группе № 2, являются характерными для экспериментальной *in vivo* модели токсико-ишемической кардиомиопатии, индуцированной введением доксорубина и циклофосфамида. При анализе данных окислительно-восстановительного гомеостаза стоит отметить, что умеренное антиоксидантное воздействие проявляют оба препарата, однако у триметазида оно незначительно выше (рис. 2). В то же время при межгрупповом сравнении показателей, отражающих структурно-функциональную сохранность сердца (рис. 3, 4), отчетливо наблюдается некое преимущество введения дапаглифлозина на такие важные с клинической точки зрения параметры как тропонин I и NT-proBNP, а также в отношении электрофизиологических характеристик сердечной деятельности (рис. 4).

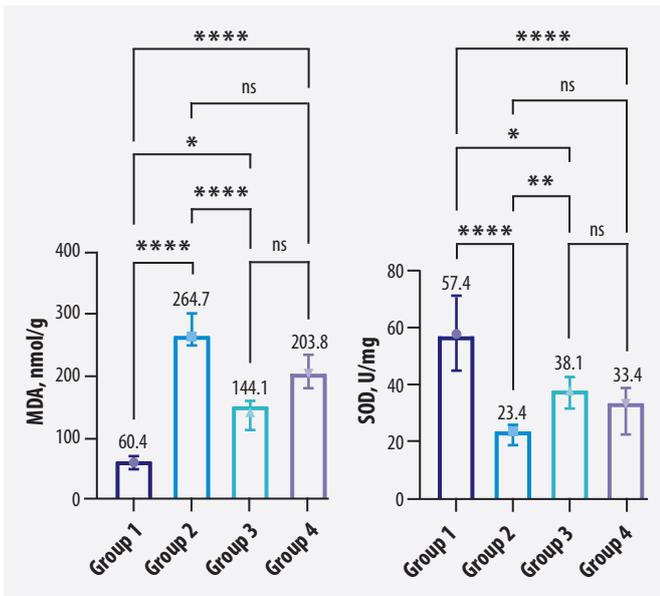


Рисунок 2. Концентрация малонового диальдегида и общая активность супероксиддисмутазы в гомогенате ткани миокарда, Me (Q1–Q3), критерий Краскела-Уоллиса и post-hoc тест Данна
 Figure 2. Malondialdehyde concentration and total superoxide dismutase activity in myocardial tissue homogenate, Me (Q1–Q3), Kruskal-Wallis test, and Dunn's post-hoc test

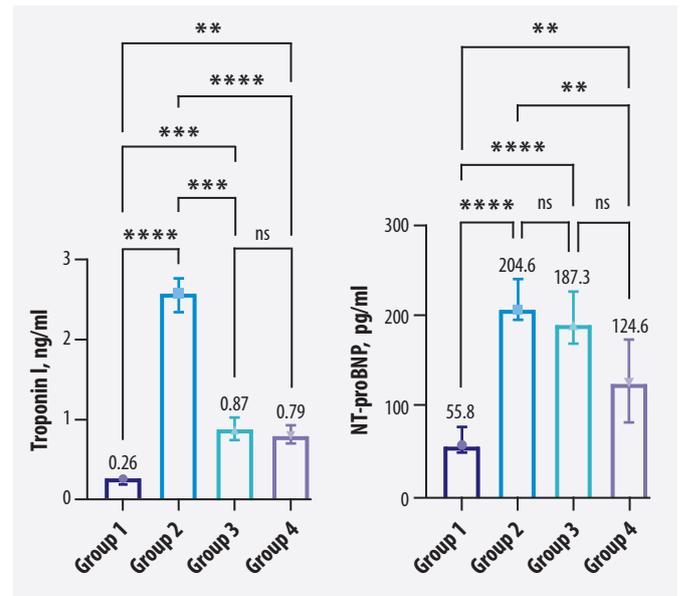


Рисунок 3. Сывороточная концентрация тропонина I и NT-proBNP, Me (Q1–Q3), критерий Краскела-Уоллиса и post-hoc тест Данна
 Figure 3. Serum concentration of troponin I and NT-proBNP, Me (Q1–Q3), Kruskal-Wallis test, and Dunn's post-hoc test

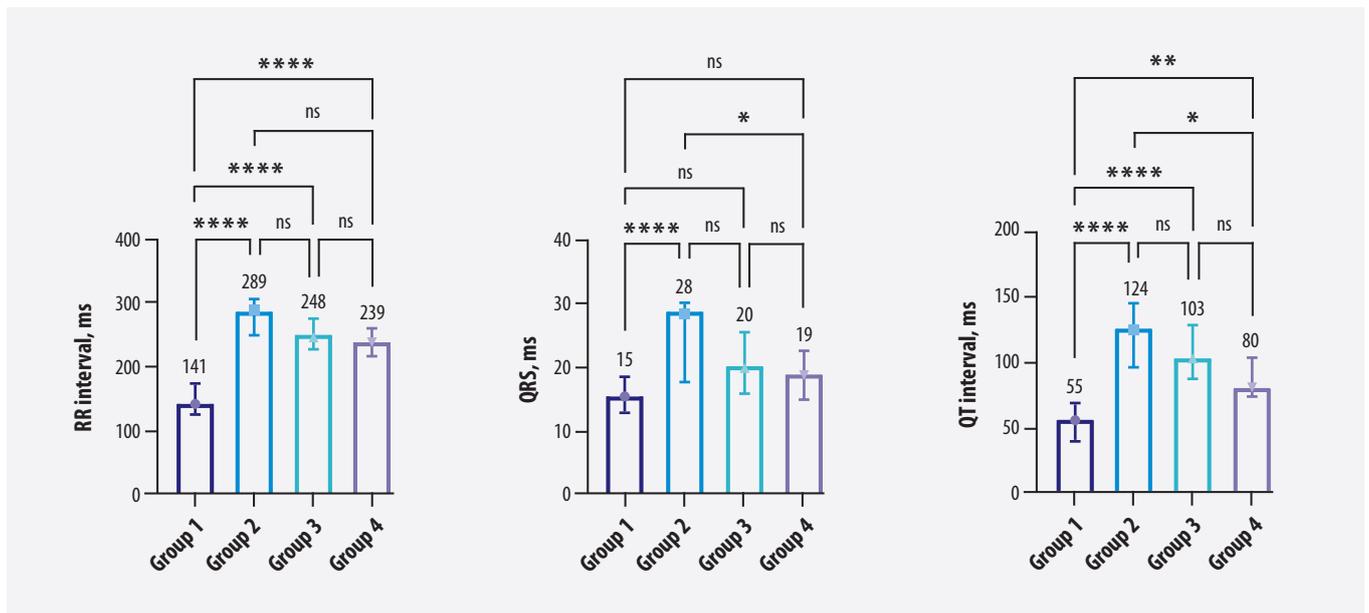


Рисунок 4. Параметры ЭКГ во II отведении (интервалы PR, QT и ширина комплекса QRS), Me (Q1–Q3), критерий Краскела-Уоллиса и post-hoc тест Данна
 Figure 4. ECG parameters in lead II (PR and QT intervals and duration of the QRS complex), Me (Q1–Q3), Kruskal-Wallis test, and Dunn's post-hoc test

Обсуждение

Анализ результатов данного экспериментального исследования показывает, что реализация кардиопротекторного потенциала дапаглифлозина и триметазидина способствует нормализации параметров сердечной деятельности с некоторым преимуществом для дапаглифлозина.

Миокард – это энергозависимая и энергозатратная структура, функционирование которой зависит от постоянного обновления метаболических субстратов [25]. В случае патогенного воздействия метаболитов доксорубицина и циклофосамида, доксорубицинола и акролеина соответственно, происходит массивная индукция окислительного

стресса-универсального механизма повреждения клеток [26–28]. В этом контексте применение триметазида является патогенетически оправданным, особенно с учетом его плейотропных эффектов [29, 30]. Примечательно, что анализ данных проведенного исследования показывает стабилизацию окислительно-восстановительного баланса при использовании дапаглифлозина, что указывает на наличие антиоксидантного потенциала и в какой-то мере объясняет его кардиопротекторное действие.

При анализе данных литературы следует отметить, что антиоксидантное и кардиопротекторное действие дапаглифлозина может быть связано с несколькими механизмами:

1. Стимуляцией активации 5'АМФ-активируемой протеинкиназы (AMP), которая играет важную роль в регуляции метаболизма. Активация AMP-киназы может способствовать усилению окисления жиров, увеличению митохондриальной биогенеза и улучшению метаболической функции миокарда [31].

2. Активацией PPAR- α (рецептор активатора пролиферации пероксисом- α). Дапаглифлозин активирует PPAR- α , который контролирует экспрессию генов, отвечающих за окисление жиров и метаболические процессы, и влияет на метаболизм и оксидативный статус миокарда [32].

3. Улучшением транспорта глюкозы. Дапаглифлозин модулирует транспорт глюкозы в миокарде, регулируя активность глюкозных транспортеров, таких как GLUT1 и GLUT4. Этот механизм способствует увеличению поступления глюкозы в миокард и улучшению энергетического обеспечения кардиомиоцитов [33].

4. Предотвращение перегрузки кардиомиоцитов ионами кальция за счет влияния на Na^+ и $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ионный транспорт [34].

Все вышеупомянутые молекулярные механизмы синергетически способствуют улучшению функции миокарда при использовании дапаглифлозина. Однако остается много неизвестного в отношении целевых молекулярных механизмов воздействия дапаглифлозина на метаболизм миокарда.

Важно отметить, что эффективность стратегии применения дапаглифлозина в профилактике сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии является особенно актуальной, учитывая успешное применение дапаглифлозина в лечении сердечной недостаточности, гипертонической болезни и хронической болезни почек [35–37]. Более того, согласно метаанализу, посвященному эффективности дапаглифлозина в модификации фракции выброса левого желудочка при использовании различных экспериментальных моделей доксорубициновой кардиотоксичности, стоит отметить необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на изучение результативности концепции использования дапаглифлозина

для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, связанных с химиотерапией [38].

Вывод

В ходе настоящего экспериментального исследования на *in vivo* модели доксорубицин-циклофосфамидной кардиотоксичности выявлено умеренное преимущество использования дапаглифлозина по сравнению с триметазином. Таким образом, обоснованным является проведение последующих исследований с изучением кардиопротекторного потенциала дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования:

А.А. Авагимян, А.И. Трофименко, Л.В. Кактурский, О.И. Уразова, М. Шейбани, Г.А. Навасардян, Л.И. Габуня, Н. Саррафзадеган

Сбор, анализ и интерпретация данных: А.А. Авагимян, Ф.М. Хамидова, О.И. Уразова, Г.А. Навасардян, Н.С. Горгаслидзе

Подготовка и редактирование текста: З.Т. Джндоян,

Н.В. Сулашвили, А.И. Трофименко, Л.А. Мартемьянова

Проведение статистического анализа: А.И. Трофименко, А.А. Авагимян, М. Шейбани

Утверждение готовой версии: Н.В. Погосова, Н. Саррафзадеган

Author contributions

Concept and design: Avagimyan, Trofimenko, Kakturskiy, Urazova, Sheibani, Navasardyan, Gabunia, Sarrafzadegan

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Avagimyan, Khamidova, Urazova, Navasardyan, Gorgaslidze

Manuscript drafting and revising: Indoyan, Sulashvili, Trofimenko, Martemyanova

Statistical analysis: Trofimenko, Avagimyan, Sheibani

Final approval of the version to be published: Pogosova, Sarrafzadegan

Литература/References

1. WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000-2019. World Health Organization. December 9, 2020. Accessed May 10, 2023. <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>

2. López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur Heart J*. 2020;41(18):1720–1729. PMID: 32016393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa006>

3. Galimzhanov A, Istanbuly S, Tun HN, et al. Cardiovascular outcomes in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;zwad243. PMID: 37499186. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad243>

4. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов». Клинические рекомендации «Рак молочной железы» (2021). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Дата обращения: 10.05.2023. <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-molochnoj-zhelezy-2021.pdf>

- Association of Oncologists of Russia, Russian Society of Clinical Oncology, Russian Society of Breast Oncologists. Clinical Guidelines. Breast Cancer (2021). Ministry of Health of the Russian Federation. Accessed May 10, 2023. (In Russ.). <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-molochnoj-zhelezy-2021.pdf>
5. Gennari A, André F, Barrios CH, et al; ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1475–1495. PMID: 34678411. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>
 6. Ren W, Chen M, Qiao Y, Zhao F. Global guidelines for breast cancer screening: a systematic review. *Breast.* 2022;64:85–99. PMID: 35636342. PMCID: PMC9142711. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.04.003>
 7. Avagimyan A, Kakturskiy L, Heshmat-Ghahdarijani K, Pogosova N, Sarrafzadegan N. Anthracycline associated disturbances of cardiovascular homeostasis. *Curr Probl Cardiol.* 2022;47(5):100909. PMID: 34167841. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2021.100909>
 8. Авагимян А.А., Мкртчян Л.Г., Конончук Н.Б., Кактурский Л.В., Агати Л. Химиотерапия как возможный триггер развития липоматоза миокарда. *Артериальная гипертензия.* 2021;27(6):706–712. <https://doi.org/10.18705/1607-419x-2021-27-6-706-712>
 - Avagimyan AA, Mkrtychyan LG, Kononchuk NB, Kakturskiy LV, Agati L. Chemotherapy as a possible trigger for the myocardial lipomatosis development. *Arterial Hypertension.* 2021;27(6):706–712. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/1607-419x-2021-27-6-706-712>
 9. Авагимян А.А., Мкртчян Л.Г., Геворкян А.А., Конончук Н.Б., Кактурский Л.В., Дждоян З.Т. Взаимосвязь между химиотерапией и фибрилляцией предсердий: клиническое наблюдение. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2021;17(5):785–791. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-10-17>
 - Avagimyan AA, Mkrtychyan LH, Gevorkyan AA, Kononchuk NB, Kakturskiy LV, Djndoyan ZT. Relationship between chemotherapy and atrial fibrillation: clinical case. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(5):785–791. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-10-17>
 10. Shi S, Lv J, Chai R, et al. Opportunities and challenges in cardio-oncology: a bibliometric analysis from 2010 to 2022. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(8):101227. PMID: 35500730. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101227>
 11. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):119–249. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5452>
 - Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):119–249. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5452>
 12. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(9):152–233. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4703>
 - Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(9):152–233. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4703>
 13. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229–4361. Published correction appears in *Eur Heart J.* 2023;44(18):1621. PMID: 36017568. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
 14. Caspani F, Tralongo AC, Campiotti L, Asteggiano R, Guasti L, Squizzato A. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med.* 2021;16(2):477–486. PMID: 33011930. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02508-8>
 15. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):201–250.
 - Barbarash OL, Karpov YuA, Kashtalap VV, et al. 2020 clinical practice guidelines for stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):201–250. (In Russ.).
 16. Терещенко С.Н., Шестакова М.В., Агеев Ф.Т. и др. Целесообразность назначения дапаглитфлозина для профилактики неблагоприятных исходов хронической сердечной недостаточности у пациентов со сниженной фракцией выброса. Резолюция совета экспертов. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(5):114–120. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3919>
 - Tereshchenko SN, Shestakova MV, Ageev FT, et al. Rationale for dapagliflozin administration for the prevention of adverse outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Expert consensus statement. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(5):114–120. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3919>
 17. Кобалава Ж.Д., Медовщиков В.В., Ешниязов Н.Б. На пути к квадротерапии сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса: данные вторичных анализов DAPA-HF. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(5):71–80. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3870>
 - Kobalava ZhD, Medovchshikov VV, Yeshniyazov NB. Towards quadruple therapy for heart failure with reduced ejection fraction: DAPA-HF secondary analysis data. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(5):71–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3870>
 18. Avagimyan A, Fogacci F, Pogosova N, et al. Diabetic cardiomyopathy: 2023 update by the International Multidisciplinary Board of Experts. *Curr Probl Cardiol.* 2023;49(1 Pt A):102052. PMID: 37640176. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102052>
 19. Авагимян А.А. Влияние триметазида на кардиометрию миокарда при введении доксорубин-циклофосфамидной химиотерапии. *Медицина в Кузбассе.* 2022;21(2):25–29.
 - Avagimyan AA. Effect of trimetazidine on myocardial karyometry during the doxorubicin-cyclophosphamide mode of chemotherapy prescription. *Medicine in Kuzbass.* 2022;21(2):25–29. (In Russ.).
 20. Avagimyan A, Kakturskiy L. Trimetazidine as a modifier of chemotherapy-induced endothelium homeostasis disturbances. *Cardiology in Belarus.* 2022;14(3):263–272. <https://doi.org/10.34883/pi.2022.14.3.001>
 21. Авагимян А.А., Кактурский Л.В. Триметазидин как модификатор доксорубинциклофосфамидной гиперлипидемии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2022;37(2):105–111. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-105-111>
 - Avagimyan AA, Kakturskiy LV. Trimetazidine as a modifier of doxorubicin+cyclophosphamide induced hyperdyslipidemia. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.*

2022;37(2):105–111. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-105-111>

22. Avagimyan A. Hyperhomocysteinemia as a link of chemotherapy-related endothelium impairment. *Curr Probl Cardiol.* 2022;47(10):100932. PMID: 34313228. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2021.100932>

23. Avagimyan A, Heshmat-Ghahdarjani K, Kakturskiy L. Trimetazidine as a modifier of chemotherapy-induced cardiovascular redox-homeostasis disturbances. *Cardiology in Belarus.* 2022;14(4):404–411 <https://doi.org/10.34883/pi.2022.14.4.004>

24. Avagimyan A, Sheibani M, Pogosova N, et al. Possibilities of dapagliflozin-induced cardioprotection on doxorubicin + cyclophosphamide mode of chemotherapy-induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2023;391:131331. PMID: 37666280. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131331>

25. Ng SM, Neubauer S, Rider OJ. Myocardial metabolism in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2023;20(1):63–75. PMID: 36800045. PMCID: PMC9977885. <https://doi.org/10.1007/s11897-023-00589-y>

26. Sheibani M, Azizi Y, Shayan M, et al. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: an overview on pre-clinical therapeutic approaches. *Cardiovasc Toxicol.* 2022;22(4):292–310. PMID: 35061218. <https://doi.org/10.1007/s12012-022-09721-1>

27. Iqbal A, Iqbal MK, Sharma S, et al. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: old drug with a new vision. *Life Sci.* 2019;218:112–131. PMID: 30552952. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.12.018>

28. Hou J, Yuan Y, Chen P, et al. Pathological roles of oxidative stress in cardiac microvascular injury. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(1):101399. PMID: 36103941. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101399>

29. Marzilli M, Vinereanu D, Lopaschuk G, et al. Trimetazidine in cardiovascular medicine. *Int J Cardiol.* 2019;293:39–44. Published correction appears in *Int J Cardiol.* 2020;320:26. PMID: 31178223. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.05.063>

30. Shu H, Peng Y, Hang W, Zhou N, Wang DW. Trimetazidine in heart failure. *Front Pharmacol.* 2021;11:569132. PMID: 33597865. PMCID: PMC7883591. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.569132>

31. Belosludtsev KN, Starinets VS, Belosludtsev MN, Mikheeva IB, Dubinin MV, Belosludtseva NV. Chronic treatment with dapagliflozin protects against mitochondrial dysfunction in the liver of C57BL/6NCRl mice with high-fat diet/streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Mitochondrion.* 2021;59:246–254. PMID: 34144205. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2021.06.008>

32. Yu J, Zhao H, Qi X, et al. Dapagliflozin mediates Plin5/PPAR α signaling axis to attenuate cardiac hypertrophy. *Front Pharmacol.* 2021;12:730623. PMID: 34630108. PMCID: PMC8495133. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.730623>

33. Xing YJ, Liu BH, Wan SJ, et al. A SGLT2 inhibitor dapagliflozin alleviates diabetic cardiomyopathy by suppressing high glucose-induced oxidative stress in vivo and in vitro. *Front Pharmacol.* 2021;12:708177. PMID: 34322029. PMCID: PMC8311522. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.708177>

34. Nakamura K, Miyoshi T, Yoshida M, et al. Pathophysiology and treatment of diabetic cardiomyopathy and heart failure in patients with diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3587. PMID: 35408946. PMCID: PMC8999085. <https://doi.org/10.3390/ijms23073587>

35. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med.* 2022;28(9):1956–1964. PMID: 36030328. PMCID: PMC9499855. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01971-4>

36. Furtado RHM, Raz I, Goodrich EL, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in type 2 diabetes according to baseline blood pressure: observations from DECLARE-TIMI 58 trial. *Circulation.* 2022;145(21):1581–1591. PMID: 35510542. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058103>

37. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436–1446. PMID: 32970396. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>

38. Faggiano A, Gherbesi E, Cardinale D, Vicenzi M, Carugo S. SGLT2-i prevent left ventricular dysfunction induced by anthracycline in mouse model: a systematic-review and meta-analysis. *Vascul Pharmacol.* 2023;150:107171. PMID: 37061151. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2023.107171>

Сведения об авторах

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>

Трофименко Артем Иванович, к. м. н., доцент кафедры патологической физиологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7140-0739>

Мохаммад Шейбани, PhD, ассистент кафедры фармакологии, школа медицины, Иранский университет медицинских наук (Тегеран, Иран). <https://orcid.org/0000-0003-2495-2957>

Кактурский Лев Владимирович, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель Научно-исследовательского института морфологии человека им. акад. А.П. Авцына, Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7896-2080>

Уразова Ольга Ивановна, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой патофизиологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

Навасардян Гризельда Асатуровна, к. м. н., профессор кафедры патофизиологии, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци (Ереван, Армения). <https://orcid.org/0000-0001-9476-4535>

Джндоян Зинаида Титаловна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци (Ереван, Армения). <https://orcid.org/0000-0003-0471-8397>

Сулашвили Нодар Вахтангович, PhD, доцент, приглашенный преподаватель практического центра научных навыков, Тбилисский государственный медицинский университет (Тбилиси, Грузия). <https://orcid.org/0000-0002-9005-8577>

Габуня Луиза Июзаевна, д. м. н., директор практического центра научных навыков, доцент кафедры фармакологии, Тбилисский государственный медицинский университет (Тбилиси, Грузия). <https://orcid.org/0000-0003-0856-2684>

Горгаслидзе Нана Сергеевна, PhD, профессор, заведующая кафедрой социальной и клинической фармации, Тбилисский государственный медицинский университет (Тбилиси, Грузия). <https://orcid.org/0000-0002-4563-5224>

Хамидова Фарида Муиновна, к. м. н., доцент, заведующая кафедрой патологической анатомии, Самаркандский государственный медицинский университет (Самарканд, Узбекистан). <https://orcid.org/0000-0001-6084-7025>

Мартемьянова Людмила Александровна, к. м. н., доцент, заведующая кафедрой патологической анатомии, Гомельский

государственный медицинский университет (Гомель, Беларусь). <https://orcid.org/0000-0003-0532-148X>

Погосова Нана Вачиковна, д. м. н., профессор, заместитель генерального директора по науке и профилактической кардиологии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>

Саррафзадеган Низал, PhD, почетный профессор, директор Института кардиоваскулярных исследований Всемирной организации здравоохранения, Исфahanский университет медицинских наук (Исфахан, Иран). <https://orcid.org/0000-0002-8352-0540>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

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>

Artem I. Trofimenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Pathological Physiology Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7140-0739>

Mohammad Sheibani, PhD, Assistant Professor at the Department of Pharmacology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences (Tehran, Iran). <https://orcid.org/0000-0003-2495-2957>

Lev V. Kakturskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Research Institute of Human Morphology named after Academician A.P. Avtsyn, Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7896-2080>

Olga I. Urazova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Pathophysiology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

Grizelda A. Navasardyan, Cand. Sci. (Med.), Professor at the Department of Pathophysiology, Yerevan State Medical University after M. Heratsi (Yerevan, Armenia). <https://orcid.org/0000-0001-9476-4535>

Zinaida T. Jndoyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Internal Disease Propedeutics Department, Yerevan State Medical University after M. Heratsi (Yerevan, Armenia). <https://orcid.org/0000-0003-0471-8397>

Nodar V. Sulashvili, PhD, Associate Professor, Guest Lecturer at the Practical Center for Scientific Skills, Tbilisi State Medical University (Tbilisi, Georgia). <https://orcid.org/0000-0002-9005-8577>

Luiza I. Gabunia, Dr. Sci. (Med.), Director of the Practical Center for Scientific Skills, Associate Professor at the Pharmacology Department, Tbilisi State Medical University (Tbilisi, Georgia). <https://orcid.org/0000-0003-0856-2684>

Nana S. Gorgaslidze, PhD, Professor, Head of the Department of Social and Clinical Pharmacy, Tbilisi State Medical University (Tbilisi, Georgia). <https://orcid.org/0000-0002-4563-5224>

Farida M. Khamidova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Pathological Anatomy Department, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan). <https://orcid.org/0000-0001-6084-7025>

Ludmila A. Martemyanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Pathological Anatomy Department, Gomel State Medical University (Gomel, Belarus). <https://orcid.org/0000-0003-0532-148X>

Nana V. Pogosova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy General Director for Science and Preventive Cardiology, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>

Nizal Sarrafzadegan, PhD, Distinguished Professor, Director of the Isfahan Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences (Isfahan, Iran). <https://orcid.org/0000-0002-8352-0540>

Conflict of interest: none declared.



Исходы лечения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и развившимся феноменом no/slow-reflow, в зависимости от возраста

©Г.В. Сазанов^{1*}, З.Х. Шугушев², О.С. Белоконь¹, С.В. Ермаков¹, А.В. Муковникова¹

¹ Ставропольская краевая клиническая больница, Ставрополь, Россия

² Медицинский институт Российского университета дружбы народов, Москва, Россия

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

Поступила в редакцию 14 августа 2023 г. Исправлена 12 сентября 2023 г. Принята к печати 20 сентября 2023 г.

Резюме

Актуальность: Острый коронарный синдром (ОКС) характеризуется внезапным снижением кровоснабжения сердца и, по оценкам экспертов, каждый год ОКС диагностируется более чем у 7 млн человек в мире.

Цель исследования: Оценка рисков возникновения феноменов no/slow-reflow и исходов лечения пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) в различных возрастных группах.

Материалы и методы: Выполнен анализ результатов лечения 535 пациентов с ОКСпST. В зависимости от возраста пациенты были распределены на 4 группы: 1-я группа – 33 пациента моложе 44 лет, 2-я группа – 209 пациентов в возрасте от 45 до 59 лет, 3-я группа – 247 пациентов пожилого возраста (60–74 года), 4-я группа – 46 пациентов старческого возраста (от 75 до 80 лет).

Результаты: В ходе исследования установлено, что в молодом возрасте ОКСпST чаще встречается у мужчин, а в пожилом и старческом возрасте увеличивается количество женщин, достигая 37% (против 3% среди молодых пациентов). Также получены данные, что с увеличением возраста пациентов для коррекции поражения инфаркт-связанной коронарной артерии требуется статистически значимо большее количество коронарных стентов ($p = 0,009$, критерий Краскела-Уоллиса). Время, необходимое для выполнения чрескожного коронарного вмешательства у пациентов пожилого и старческого возраста было статистически значимо выше, чем у молодых пациентов ($p = 0,022$, критерий Краскела-Уоллиса).

Заключение: В ходе исследования установлено, что частота летальных исходов была выше у пациентов с ОКСпST старших возрастных групп (9,30 и 10,90%). У молодых пациентов летальных случаев в 30-дневный период наблюдения не зарегистрировано. У пациентов среднего возраста летальность составила 3,3%. Представленные различия были статистически значимы ($p = 0,016$, Хи-квадрат Пирсона). Проведенный анализ общей выживаемости у пациентов, в зависимости от возрастной группы, выявил статистически значимые различия (тест отношения правдоподобия, $p = 0,006$).

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

Цитировать: Сазанов Г.В., Шугушев З.Х., Белоконь О.С., Ермаков С.В., Муковникова А.В. Исходы лечения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и развившимся феноменом no/slow-reflow, в зависимости от возраста. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;8(4):15–24. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-15-24>

Treatment Outcomes in STEMI Patients With No/Slow-Reflow Phenomenon, Depending on Age

©Grigoriy V. Sazanov^{1*}, Zaurbek Kh. Shugushev², Oleg S. Belokon¹, Sergey V. Ermakov¹, Anna V. Mukovnikova¹

¹ Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

² Institute of Medicine, 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: August 14, 2023. Received in revised form: September 12, 2023. Accepted: September 20, 2023.

Abstract

Background: Acute coronary syndrome (ACS) is characterized by an abrupt reduction in blood supply to the heart. An estimated more than 7 million people are diagnosed with ACS each year in the world.

Objective: To assess the risks of no/slow-reflow phenomena and treatment outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) from different age groups.

Materials and methods: We analyzed treatment outcomes of 535 STEMI patients who were divided into 4 groups based on their age: 33 patients younger than 44 years (group 1), 209 patients aged 45 to 59 years (group 2), 247 patients aged 60 to 74 years (group 3), and 46 patients aged 75 to 80 years (group 4).



Results: Our study revealed that among the young people STEMI is more often found in men, whereas in the older population the number of women increases accounting for 37% (compare with 3% among the young patients). It was also shown that with age, statistically significantly more coronary stents ($P=.009$, Kruskal-Wallis test) are needed to repair an infarct-related coronary artery lesion. The time required to perform a percutaneous coronary intervention was statistically significantly higher in the older adults than in the young patients ($P=.022$, Kruskal-Wallis test).

Conclusions: Our study found that the frequency of deaths was higher in STEMI patients from the older age groups (9.30% and 10.90%), whereas in the young patients, no deaths were registered during the 30-day follow-up. In the middle-aged patients, mortality accounted for 3.3%. The reported differences were statistically significant ($P=.016$, Pearson's χ^2). The analysis of overall survival based on the age group revealed statistically significant differences (likelihood ratio test, $P=.006$).

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

Cite this article as: Sazanov GV, Shugushev ZKh, Belokon OS, Ermakov SV, Mukovnikova AV. Treatment outcomes in STEMI patients with no/slow-reflow phenomenon, depending on age. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;8(4):15–24. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-15-24>

Введение

Острые коронарные синдромы характеризуются внезапным снижением кровоснабжения сердца и включают: острый коронарный синдром (ОКС) с подъемом сегмента ST (ОКСпST), ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST), требующие выполнения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [1]. Однако не каждое ЧКВ заканчивается полным восстановлением антеградного кровотока до уровня 3 по шкале TIMI. По разным данным, 7–20% пациентов не удается восстановить нормальную перфузию миокарда дистальнее места окклюзии инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА). Это явление получило название феномен no/slow-reflow и является предиктором неблагоприятного исхода лечения пациентов с острым ОКСпST.

Цель исследования

Оценка риска возникновения феноменов no/slow-reflow и исходов лечения пациентов с ОКСпST в различных возрастных группах.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование, включившее анализ результатов обследования и лечения 535 пациентов с ОКСпST, которые поступили в стационар в 2019 г. Исследование проведено на базе отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения Ставропольской краевой клинической больницы (г. Ставрополь).

В зависимости от возраста, согласно классификации ВОЗ, пациенты были распределены на 4 группы: в 1-ю вошли 33 молодых пациента (моложе 44 лет), 2-я группа – 209 пациентов среднего возраста (45–59 лет), 3-я группа – 247 пациентов в возрасте 60–74 года (пожилой возраст), 4-я группа – 46 пациентов старческого возраста (от 75 до 80 лет).

В ходе исследования в различных возрастных группах дана сравнительная характеристика локализации поражения коронарных артерий, частоты выполнения ТЛТ, времени от дебюта заболевания до госпитализации в специализированный стационар для хирургического лечения ОКСпST, длительности ЧКВ, протяженности поражения ИСКА и количества

имплантированных в него коронарных стентов, а также лабораторных показателей (табл. 1).

Критерии включения: не более 48 ч от возникновения клиники ОКСпST до госпитализации в ЧКВ-центр; техническая возможность интервенционного лечения пациентов; возраст пациентов от 18 до 80 лет.

Критерии исключения: ОКС без подъема сегмента ST; отказ пациента от медицинского вмешательства; невозможность интервенционного лечения; применение механических и фармакологических методов профилактики и лечения феноменов no/slow-reflow.

Для выполнения коронароангиографии и стентирования ИСКА применялся ангиографический комплекс Philips Azurion 7 (Нидерланды). ЧКВ выполнялись по утвержденным клиническим рекомендациям. Анализ DICOM-данных проводился на интегрированном программном обеспечении ангиографической станции. Подавляющее большинство ЧКВ выполнено трансрадиальным доступом (98,47%). Только в 1,53% применялся трансфеморальный ангиографический доступ. Клинически значимых осложнений, связанных с артериальным доступом, не установлено.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием интерактивного комплекса StatTech v.3.1.6 (Статтех, Российская Федерация). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, так как 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 ($Q1$ – $Q3$). Оценка различий между средними значениями признака выборок рассчитывалась по непараметрическому критерию Краскела-Уоллиса (ввиду наличия трех и более независимых выборок). Сравнение категориальных переменных проведено с помощью

критерия хи-квадрат Пирсона (и его модификаций). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Оценка функции выживаемости пациентов и анализ выживаемости пациентов проводился по методам Каплана-Мейера и методу регрессии Кокса соответственно.

Результаты

Анализ гендерного состава в изучаемых группах представлен на рисунке 1. В группе молодых пациентов только в одном случае (3,00%) верифицирован ОКСпСТ у пациентки женского пола, тогда как в средней группе у 19 (9,10%), у пожилых пациентов и пациентов старческого возраста частота встречаемости ОКСпСТ у женщин составила 73 (29,60%) и 17 (37%). Приведенные различия являются статистически значимыми ($p < 0,001$, хи-квадрат Пирсона). Следует также отметить, что с повышением возраста увеличивалось количество пациентов женского пола.

При анализе частоты вовлечения основных коронарных бассейнов, в зависимости от возраста пациентов, статистически значимых различий установлено не было ($p = 0,582$, хи-квадрат Пирсона) (табл. 1).

Сроки госпитализации пациентов в ЧКВ-центр также существенно не отличались в изучаемых возрастных группах ($p = 0,945$, критерий Краскела-Уоллиса) (табл. 2).

Тромболитическая терапия была выполнена 14 (42,40%) молодым пациентам, 102 (48,80%) пациентам среднего возраста, 121 (49,00%) и 21 (45,70%) пациентам пожилого и старческого возрастов соответственно (табл. 1). При анализе частоты выполнения ТЛТ в зависимости от возраста, нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,884$, хи-квадрат Пирсона).

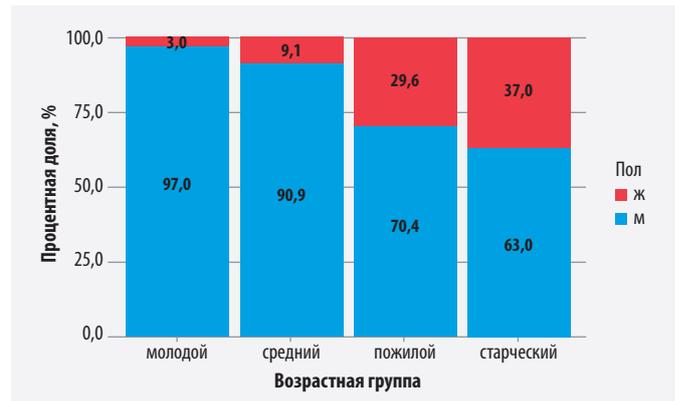


Рисунок 1. Гендерный состав пациентов в возрастных группах

Figure 1. Gender composition among the patients in the age groups

Выполненный анализ степени антеградной перфузии по шкале TIMI в изучаемых возрастных группах (табл. 1) не выявил статистически значимых различий, однако у молодых пациентов сохраненный антеградный кровоток верифицировался несколько чаще – у 18 (54,50%) пациентов, тогда как у пожилых – только у 20 (43,50%) пациентов ($p = 0,746$, хи-квадрат Пирсона). Возможно, это объясняется более тяжелым течением ОКСпСТ и возникновением жизнеугрожающих осложнений на догоспитальном этапе.

Проведенный нами анализ длины поражения, в зависимости от возраста пациентов, не выявил статистически значимых различий ($p = 0,772$, критерий Краскела-Уоллиса) (табл. 2). При равенстве медианы протяженности поражения ИСКА (Me = 2 см во всех группах) все же наблюдалась тенденция к увеличению протяженности поражения с увеличением возраста пациентов. Об этом свидетельствует увеличение интервалов Q1–Q3 у пациентов старших возрастных групп (рис. 2).

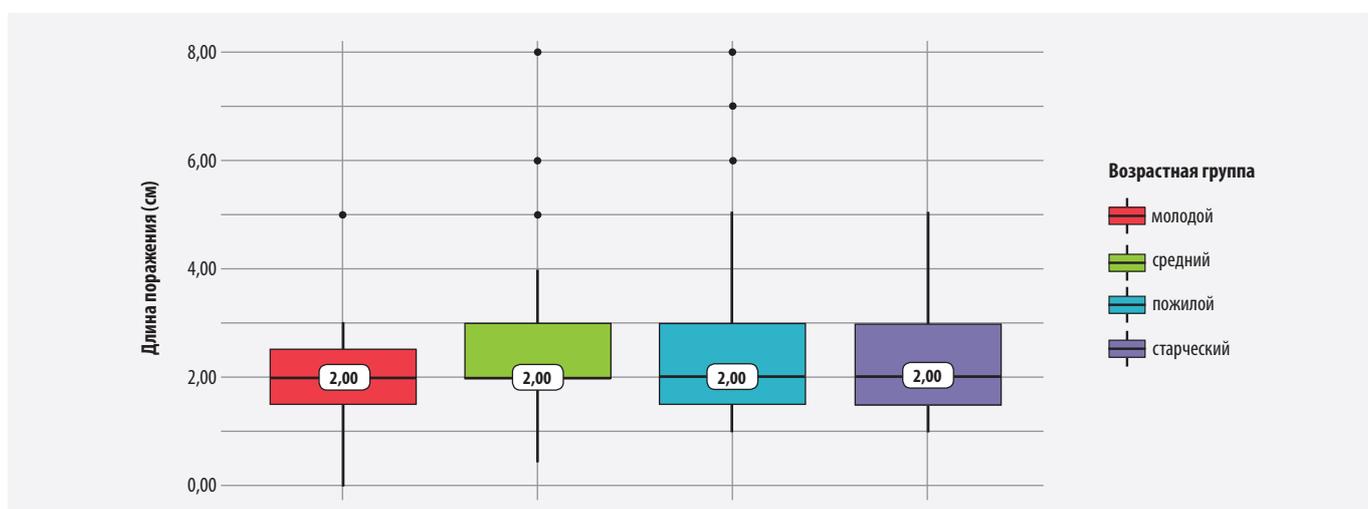


Рисунок 2. Анализ длины пораженного сегмента, в зависимости от возраста пациента

Figure 2. Analysis of the affected segment length, depending on the patients' age

Таблица 1
Анализ категориальных переменных
Table 1
Analysis of categorical variables

Показатель	Категории	Возрастная группа				p
		молодой	средний	пожилой	старческий	
ИСКА	Огибающая	3 (9,1)	34 (16,3)	29 (11,7)	6 (13,0)	0,582
	Правая	13 (39,4)	80 (38,3)	110 (44,5)	16 (34,8)	
	Передняя межжелудочковая	17 (51,5)	95 (45,5)	108 (43,7)	24 (52,2)	
ТЛТ	выполнялась	14 (42,4)	102 (48,8)	121 (49,0)	21 (45,7)	0,884
	не выполнялась	19 (57,6)	107 (51,2)	126 (51,0)	25 (54,3)	
степень перфузии коронарных артерий по TIMI	TIMI 0	9 (27,3)	85 (40,7)	94 (38,1)	21 (45,7)	0,746
	TIMI 1	2 (6,1)	7 (3,3)	4 (1,6)	1 (2,2)	
	TIMI 2	4 (12,1)	20 (9,6)	24 (9,7)	4 (8,7)	
	TIMI 3	18 (54,5)	97 (46,4)	125 (50,6)	20 (43,5)	
вид предилатации	баллонная ангиопластика	14 (42,4)	94 (45,0)	118 (47,8)	29 (63,0)	0,149
	прямое стентирование	19 (57,6)	115 (55,0)	129 (52,2)	17 (37,0)	

Прим.: ТЛТ – тромболитическая терапия; TIMI – шкала оценки коронарного кровотока

Note: ТЛТ – thrombolysis; TIMI – thrombolysis in myocardial infarction

Таблица 2
Анализ количественных переменных
Table 2
Analysis of quantitative variables

Возрастная группа	Время от дебюта ОКС (ч.)			p
	Me	Q ₁ –Q ₃	n	
молодой	4,00	2,00–8,00	33	0,945
средний	4,50	2,00–8,00	209	
пожилой	5,00	2,00–7,00	247	
старческий	4,00	2,00–7,75	46	
Длина поражения (см)				
молодой	2,00	1,50–2,50	33	0,772
средний	2,00	2,00–3,00	209	
пожилой	2,00	1,50–3,00	247	
старческий	2,00	1,50–3,00	46	
Количество имплантированных стентов (шт.)				
молодой	1,00	1,00–1,00	33	0,009* $p_{\text{пожилой} - \text{молодой}} = 0,038$ $p_{\text{старческий} - \text{молодой}} = 0,021$
средний	1,00	1,00–2,00	209	
пожилой	1,00	1,00–2,00	247	
старческий	2,00	1,00–2,00	46	
Длительность операции (мин)				
молодой	40,00	30,00–45,00	33	0,022* $p_{\text{старческий} - \text{средний}} = 0,019$
средний	40,00	30,00–50,00	209	
пожилой	40,00	30,00–50,00	247	
старческий	47,50	40,00–58,75	46	

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

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

Проанализировано количество имплантированных стентов в ИСКА, в зависимости от возрастной группы (табл. 2). В ходе исследования установлена закономерность: с повышением возраста пациентов увеличивалось количество стентов, необходимых для имплантации в ИСКА. Установленные различия были статистически значимы ($p = 0,009$, критерий Краскела-Уоллиса).

Длительность операций у пациентов изучаемых возрастных групп также статистически значимо различалась. Нами было установлено, что у пациентов старше 75 лет длительность операций была статистически значимо больше, чем у пациентов среднего возраста ($p = 0,022$, критерий Краскела-Уоллиса) (табл. 2).

Анализ основных лабораторных показателей представлен в таблице 3. Полученные данные подтверждают установленные ранее закономерности (табл. 3).



Рисунок 3. Анализ частоты применения различных стратегий восстановления антеградного кровотока в ИСКА, в зависимости от возрастной группы

Figure 3. Analysis of the frequency of use of different strategies for restoring antegrade blood flow in the infarct-related coronary artery based on the age group

Таблица 3
Анализ общего холестерина, в зависимости от возрастной группы
Table 3

Total cholesterol analysis, depending on the age group

Возрастная группа	Общий холестерин (ммоль/л)			p
	Me	Q ₁ -Q ₃	n	
молодой	5,09	4,50-5,73	33	0,010* p _{старческий - средний} = 0,026
средний	5,22	4,48-6,01	209	
пожилой	4,94	4,32-5,61	247	
старческий	4,59	3,90-5,53	46	
ЛПНП (ммоль/л)				
молодой	3,28	2,83-3,80	33	0,008* p _{старческий - средний} = 0,030
средний	3,32	2,70-4,14	209	
пожилой	3,05	2,52-3,71	247	
старческий	2,87	2,17-3,77	46	
ЛПВП (ммоль/л)				
молодой	1,00	0,84-1,18	33	0,174
средний	1,00	0,88-1,22	209	
пожилой	1,07	0,91-1,24	247	
старческий	1,05	0,85-1,23	46	
Глюкоза крови (ммоль/л)				
молодой	4,98	4,63-6,41	33	0,002* p _{пожилой - средний} = 0,004
средний	5,17	4,61-6,22	209	
пожилой	5,62	4,91-7,17	247	
старческий	5,81	5,18-6,48	46	

Прим.: ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности
* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Note: ЛПНП – low-density lipoproteins; ЛПВП – high-density lipoproteins
* – differences between parameters are statistically significant ($P < .05$)

В рамках исследования был выполнен анализ влияния стратегии восстановления антеградного кровотока, в зависимости от возрастной группы (рис. 4). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий ($p = 0,149$, хи-квадрат Пирсона), наблюдалась тенденция к увеличению вероятности успешного прямого стентирования у молодых пациентов с ОКСпСТ.

Функциональные исходы лечения пациентов оценивались по клинической классификации Н.Д. Стражеско, В.Х. Василенко и шкале хронической сердеч-

ной недостаточности (ХСН), оцененной по фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (табл. 4). Закономерно в ходе исследования подтверждена гипотеза о том, что с увеличением возраста возрастает риск более высокой степени ХСН ($p < 0,001$, хи-квадрат Пирсона) и более низкой ФВ ЛЖ ($p < 0,001$, хи-квадрат Пирсона).

Анализ ФВ ЛЖ в изучаемых группах позволил установить статистически значимые различия ($p < 0,001$, критерий Краскела-Уоллиса) (рис. 4).

Таблица 4

Анализ хронической сердечной недостаточности (по Н.Д. Стражеско, В.Х. Василенко, фракции выброса левого желудочка) в изучаемых возрастных группах

Table 4

Analysis of chronic heart failure grade (classified by Strazhesko-Vasilenko and left ventricular ejection fraction) in the studied age groups

Показатель	Категории	Возрастная группа				p
		молодой	средний	пожилой	старческий	
ХСН по Н.Д. Стражеско В.Х. Василенко	I	20 (60,6)	70 (33,5)	57 (23,1)	3 (6,5)	$p < 0,001^*$ $p_{\text{молодой} - \text{средний}} = 0,014$ $p_{\text{молодой} - \text{пожилой}} < 0,001$ $p_{\text{средний} - \text{пожилой}} = 0,006$ $p_{\text{средний} - \text{старческий}} < 0,001$ $p_{\text{пожилой} - \text{старческий}} = 0,043$
	IIa	11 (33,3)	57 (27,3)	50 (20,2)	6 (13,0)	
	IIb	2 (6,1)	75 (35,9)	115 (46,6)	33 (71,7)	
	III	0 (0,0)	1 (0,5)	2 (0,8)	0 (0,0)	
ХСН по ФВ ЛЖ	низкая	1 (3,0)	19 (9,1)	45 (18,2)	19 (41,3)	$p < 0,001^*$ $p_{\text{молодой} - \text{средний}} = 0,022$ $p_{\text{молодой} - \text{пожилой}} < 0,001$ $p_{\text{молодой} - \text{старческий}} < 0,001$ $p_{\text{средний} - \text{пожилой}} < 0,001$ $p_{\text{средний} - \text{старческий}} < 0,001$ $p_{\text{пожилой} - \text{старческий}} = 0,004$
	промежуточная	12 (36,4)	114 (54,5)	122 (49,4)	20 (43,5)	
	летально	0 (0,0)	6 (2,9)	23 (9,3)	4 (8,7)	
	сохраненная	20 (60,6)	70 (33,5)	57 (23,1)	3 (6,5)	

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

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

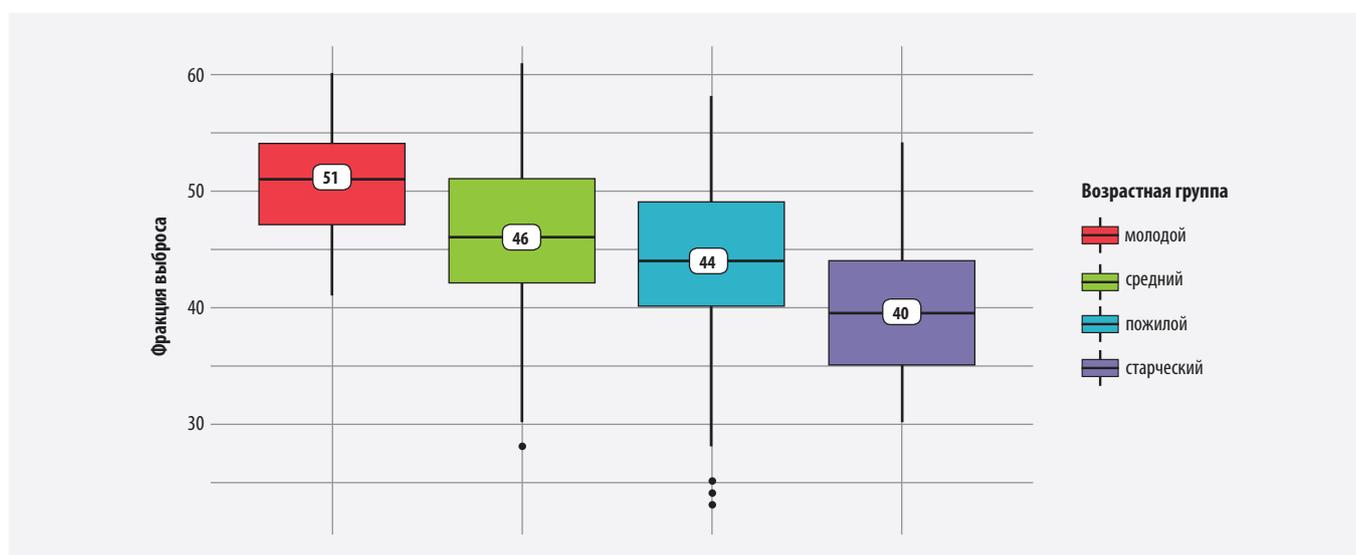


Рисунок 4. Анализ фракции выброса, в зависимости от возраста пациентов
 Figure 4. Ejection fraction analysis, depending on the patients' age

При анализе риска возникновения осложнений в изучаемых возрастных группах было установлено, что осложненное течение заболевания чаще встречалось у пожилых пациентов и больных старческого возраста (22,70 и 30,40% соответственно), а у молодых пациентов и пациентов среднего возраста осложнения регистрировались у 9,10 и 16,30% соответственно. Представленные различия являются статистически значимыми ($p = 0,037$, Хи-квадрат Пирсона) (табл. 5).

Структура осложнений в изучаемых возрастных подгруппах представлена на рисунке 5.

Оценка зависимости возраста от количественных факторов была выполнена с помощью метода линейной регрессии.

Наблюдаемая зависимость возраста от ЛПВП, ЛПНП, длительности операции описывается уравнением линейной регрессии: $Y_{\text{возраст}} = 58,475 + 3,726_{\text{ХЛПВП}} - 1,577_{\text{ХЛПНП}} + 0,061X_{\text{длительность операции}}$. Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,194$, что соответствует слабой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Полученная модель объясняет 3,8% наблюдаемой дисперсии возраста.

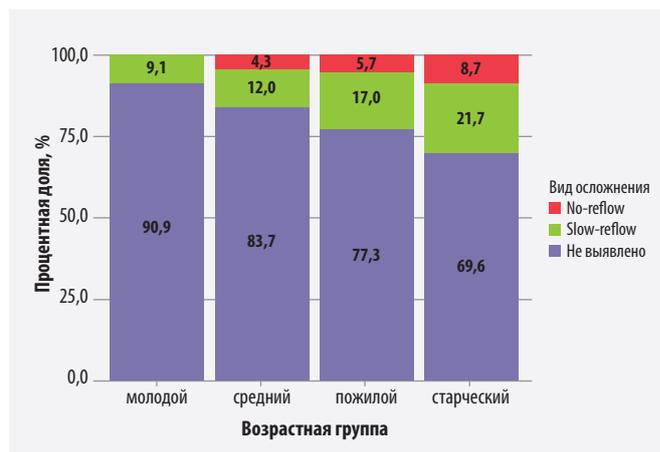


Рисунок 5. Анализ вида осложнения, в зависимости от возрастной группы

Figure 5. Analysis of complication types based on the age group

Далее в изучаемых группах был выполнен анализ исходов лечения. Установлено, что частота летальных исходов была выше у пациентов старших возрастных групп (9,30 и 10,90%). У молодых пациентов летальных случаев в 30-дневный период наблюдения не зарегистрировано. У пациентов среднего возраста

Таблица 5
Анализ наличия осложнений, в зависимости от возраста пациентов

Table 5
Analysis of complications, depending on the patients' age

Тип течения ОКСнСТ	Возрастная группа				p
	молодой	средний	пожилой	старческий	
осложненное	3 (9,1)	34 (16,3)	56 (22,7)	14 (30,4)	0,037*
неосложненное	30 (90,9)	175 (83,7)	191 (77,3)	32 (69,6)	

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

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

Таблица 6
Анализ возраста, в зависимости от ЛПВП, ЛПНП, длительности операции

Table 6
Analysis of age, depending on low- and high-density lipoproteins and surgery duration

	B	Стд. ошибка	t	p
Intercept	58,475	2,601	22,478	< 0,001*
ЛПВП	3,726	1,707	2,182	0,030*
ЛПНП	-1,577	0,439	-3,595	< 0,001*
Длительность операции	0,061	0,028	2,148	0,032*

Прим.: ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности

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

Note: ЛПНП – low-density lipoproteins; ЛПВП – high-density lipoproteins

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

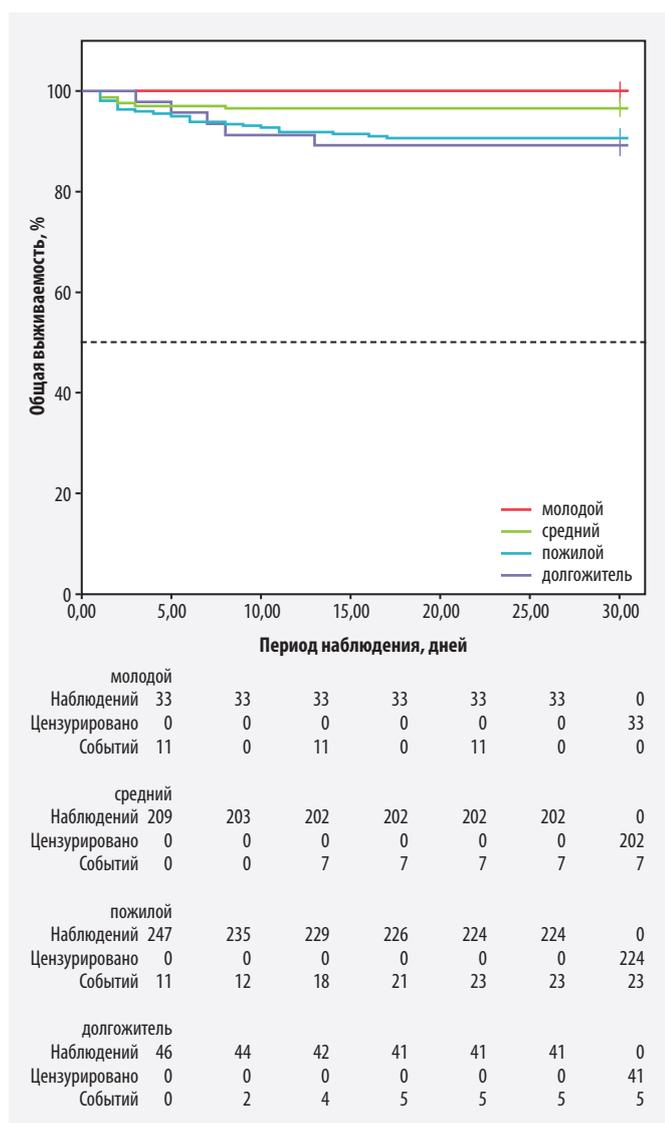


Рисунок 6. Кривая общей выживаемости, в зависимости от возрастной группы
 Figure 6. Overall survival curve by age group

летальность составила 3,3%. Представленные различия были статистически значимы ($p = 0,016$, хи-квадрат Пирсона). Проведенный анализ общей выживаемости у пациентов, в зависимости от возрастной группы, выявил статистически значимые различия (тест отношения правдоподобия, $p = 0,006$) (рис. 6).

Обсуждение

Феномены no/slow-reflow определяются как снижение степени антеградной перфузии коронарных артерий ≤ 2 по классификации TIMI, несмотря на восстановление проходимости проксимальных отделов ИСКА (включая отсутствие диссекций, спазма или дистальной макроэмболии), которая определяется как дистальный ангиографический дефект наполнения с резким «отсечением» дистальных ветвей инфаркт-связанной коронарной артерии [2]. Предполагается, что он отражает микрососудистую дисфункцию, риск которой воз-

растает с увеличением времени от появления симптомов до восстановления антеградного кровотока [3–6].

Ранее установлено, что no/slow-reflow чаще встречается у пациентов с сахарным диабетом с ФВ ЛЖ менее 50%, со степенью антеградной перфузии при выполнении коронарографии 0 и 1 по шкале TIMI, пожилого и старческого возраста, которым выполнялась преддилатация, а также по причине увеличения временного интервала между дебютом клиники ОКСпСТ и выполнением ЧКВ [5, 7–11].

Данные, представленные в исследовании M. Namazi и соавт. (2021), свидетельствуют о том, что возраст старше 60 лет, многососудистое поражение коронарных артерий, а также сахарный диабет, анемия и ХСН являются факторами риска неблагоприятного исхода лечения пациентов с ОКСпСТ [10, 12]. Так, осложненное течение заболевания, по нашим данным, чаще встречалось у пожилых пациентов и пациентов старческого возраста (22,70 и 30,40% соответственно).

В ретроспективной работе A. Kalauci и соавт. (2018) проведен сравнительный анализ влияния стратегии восстановления антеградного кровотока в ИСКА: 579 пациентам выполнено прямое стентирование, а предшествующая стентированию баллонная ангиопластика проведена 1709 больным. Средний возраст пациентов составил 59 лет. Всем пациентам выполнена реваскуляризация миокарда в течение 12 ч после появления симптомов ОКСпСТ [13]. В ходе исследования, как и в нашей работе, прослеживалась тенденция к увеличению вероятности успешного прямого стентирования у молодых пациентов с ОКСпСТ. Авторы установили, что у пациентов в группе прямого стентирования восстановление кровотока до TIMI 3 и полное снижение сегмента ST по данным электрокардиографии определялось статистически значимо чаще, чем у пациентов, которым выполнена баллонная преддилатация ($p = 0,001$). Отдаленная смертность от всех причин также была ниже у пациентов в группе прямого стентирования (8,8 против 17,0%, $p < 0,001$).

Неблагоприятный исход лечения в остром периоде ОКСпСТ у 10% пациентов обусловлен феноменами no/slow-reflow [14, 15]. Это было продемонстрировано в исследовании R.H. Mehta и соавт. (2003), в котором показано, что у пациентов с TIMI ≤ 2 статистически значимо были зарегистрированы как ближайшие, так и отдаленные результаты: госпитальная и годовая летальность от всех причин была выше у пациентов с феноменами no/slow-reflow. Аналогичное достоверное увеличение госпитальной летальности у пациентов с ОКСпСТ при уровне кровотока TIMI ≤ 2 было отмечено в исследовании GUSTO-IIb (11,7 против 1,5% при уровне кровотока TIMI 3) [15].

Анализ гендерного состава в нашем исследовании показал, что соотношение пациентов мужского

и женского полов изменяются с увеличением возраста: если в молодом возрасте ОКСпСТ преимущественно встречается у мужчин (до 97%), то с возрастом заболеваемость женщин увеличивается, достигая 37%.

Внимания заслуживают и данные оценки степени антеградной перфузии по шкале TIMI в изучаемых возрастных группах. Отсутствие статистически значимых различий может объясняться более тяжелым течением ОКСпСТ и возникновением жизнеугрожающих осложнений на догоспитальном этапе у молодых пациентов.

В ходе исследования установлено, что с увеличением возраста пациентов требуется статистически значимо большее количество коронарных стентов ($p = 0,009$, критерий Краскела-Уоллиса). Это может быть вызвано как большей протяженностью поражения, так и техническими сложностями при заведении «длинных» стентов в измененные с возрастом коронарные артерии. Также в ходе исследования подтверждена гипотеза об увеличении с возрастом длительности ЧКВ ($p = 0,022$, критерий Краскела-Уоллиса).

Безусловно, помимо феноменов no/slow-reflow значительное количество неблагоприятных исходов лечения пациентов с ОКСпСТ связано с острой сердечной недостаточностью, нарушением сердечного ритма, рецидивирующим инфарктом миокарда. Однако профилактика no/slow-reflow снижает риск их возникновения [16].

Заключение

В проведенном исследовании получены данные, свидетельствующие о влиянии различных факторов и их совокупности на риск возникновения осложнений ОКСпСТ. Возраст, пол, степень антеградного кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии являются мощными предикторами прогноза и должны учитываться в выборе методики восстановления антеградного кровотока перед имплантацией коронарного стента.

Вклад авторов

Разработка концепции: В.Г. Сазанов

Разработка методологии: З.Х. Шугушев

Проведение исследования: О.С. Белоконов

Статистический анализ, подготовка иллюстраций, сбор, анализ и интерпретация данных: С.В. Ермаков

Подготовка и редактирование текста: А.В. Муковникова

Утверждение окончательного варианта статьи:

Г.В. Сазанов, З.Х. Шугушев

Author contributions

Conceptualization: Sazanov

Methodology: Shugushev

Investigation: Belokon

Statistical analysis, visualization, acquisition, analysis, or interpretation of data: Ermakov

Manuscript writing and revising: Mukovnikova

Final approval of the version to be published: Sazanov, Shugushev

Литература/References

- Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and treatment of acute coronary syndromes: a review. *JAMA*. 2022;327(7):662–675. Published correction appears in *JAMA*. 2022;327(17):1710. PMID: 35166796. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0358>
- Rezkalla SH, Kloner RA. Coronary no-reflow phenomenon. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2005;7(1):75–80. PMID: 15913506. <https://doi.org/10.1007/s11936-005-0008-0>
- Claessen BE, Maehara A, Fahy M, Xu K, Stone GW, Mintz GS. Plaque composition by intravascular ultrasound and distal embolization after percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(3 Suppl):S111–S118. PMID: 22421225. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.11.018>
- De Luca G, van 't Hof AW, de Boer MJ, et al. Impaired myocardial perfusion is a major explanation of the poor outcome observed in patients undergoing primary angioplasty for ST-segment-elevation myocardial infarction and signs of heart failure. *Circulation*. 2004;109(8):958–961. PMID: 14981008. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000120504.31457.28>
- Rezkalla SH, Stankowski RV, Hanna J, Kloner RA. Management of no-reflow phenomenon in the catheterization laboratory. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(3):215–223. Published correction appears in *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(12):1282. PMID: 28183461. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.11.059>
- Wang J, Toan J, Zhou S. 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>
- Prasad A, Stone GW, Stuckey TD, et al. Impact of diabetes mellitus on myocardial perfusion after primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(4):508–514. PMID: 15708696. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.10.054>
- Timmer JR, van der Horst IC, de Luca G, et al; Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Comparison of myocardial perfusion after successful primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2005;95(11):1375–1377. PMID: 15904649. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.01.088>
- Iwakura K, Ito H, Kawano S, et al. Predictive factors for development of the no-reflow phenomenon in patients with reperused anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2):472–477. PMID: 11499740. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01405-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01405-x)
- Namazi M, Mahmoudi E, Safi M, et al. The no-reflow phenomenon: is it predictable by demographic factors and routine laboratory data?. *Acta Biomed*. 2021;92(5):e2021297. PMID: 34738591. PMID: PMC8689329. <https://doi.org/10.23750/abm.v92i5.10053>
- Сазанов Г.В., Белоконов О.С. Влияние преддилатации на частоту возникновения феномена no/slow-reflow у пациентов с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(2):284–288. Исправление к статье опубликовано в: *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(3):480. <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. Published correction appears in *Kazan Medical Journal*. 2020;101(3):480. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-284>
- Shakiba M, Salari A, Mirbolouk F, Sotudeh N, Nikfarjam S. Clinical, laboratory, and procedural predictors of no-reflow

in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Tehran Heart Cent.* 2020;15(2):50–56. PMID: 33552194. PMCID: PMC7825467. <https://doi.org/10.18502/jthc.v15i2.4183>

13. Kalayci A, Oduncu V, Karabay CY, et al. Outcomes of direct stenting in patients with ST-elevated myocardial. *Herz.* 2018;43(5):447–454. PMID: 28616647. <https://doi.org/10.1007/s00059-017-4581-2>

14. Berger PB, Ellis SG, Holmes DR, et al. Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: results from the global use of strategies to open occluded arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) trial. *Circulation.* 1999;100(1):14–20. PMID: 10393675. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.1.14>

15. Mehta RH, Harjai KJ, Cox D, et al; Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Investigators. Clinical and angiographic correlates and outcomes of suboptimal coronary flow in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(10):1739–1746. PMID: 14642681. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.07.012>

16. 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;8(3):54–61. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-54-61>

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;8(3):54–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-3-54-61>

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, факультет непрерывного медицинского образования, Медицинский

институт Российского университета дружбы народов (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5335-5062>

Белоконов 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, нейрохирургическое отделение № 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>

Муковникова Анна Васильевна, врач клинической лабораторной диагностики, клинико-диагностическая лаборатория, Ставропольская краевая клиническая больница (Ставрополь, Россия). <https://orcid.org/0009-0008-2889-5500>

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>

Anna V. Mukovnikova, Clinical Pathologist, Clinical Diagnostic Laboratory, Stavropol Regional Clinical Hospital (Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0008-2889-5500>

Conflict of interest: none declared.



Возможности определения сроков выполнения конверсионного остеосинтеза у пациентов с политравмой

©М.Л. Муханов¹, А.Н. Блаженко¹, А.Г. Барышев^{1,2}, Э.В. Сеумян^{1*}, А.А. Блаженко², Ю.О. Хрусталева¹

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

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

* Э.В. Сеумян, Кубанский государственный медицинский университет, 350016, Краснодар, ул. М. Седина, 4, eric-777_88@mail.ru

Поступила в редакцию 8 ноября 2022 г. Исправлена 19 апреля 2023 г. Принята к печати 29 апреля 2023 г.

Резюме

Цель: Снизить частоту развития осложнений у пациентов с политравмой посредством объективизации критериев, допускающих проведение конверсии в лечении переломов костей при помощи аппарата внешней фиксации (АВФ) в окончательный погружной остеосинтез.

Материал и методы: Исследование построено на ретроспективном анализе результатов лечения 308 пациентов с политравмой в возрасте от 18 до 60 лет, обоих полов, без видимой сопутствующей патологии.

Все исследуемые пациенты были разделены на 3 группы, в зависимости от результатов лечения. Лечебно-диагностические подходы при оказании медицинской помощи в сравниваемых группах были идентичны, в соответствии с современными стандартами и клиническими рекомендациями. Хирургическое лечение проводилось с учетом требований концепции динамического контроля повреждений в ортопедии (DCO).

Группы сравнения статистически сопоставимы, что позволило провести корректный сравнительный статистический анализ.

Результаты: В ходе проведенного статистического анализа результатов лечения пациентов из исследуемых групп удалось установить, что для определения сроков конверсии возможно использовать шкалу SOFA. У пациентов с сопоставимой тяжестью повреждений по шкале NISS после конверсионного остеосинтеза выявлено наибольшее количество осложнений, вплоть до летального исхода, при значении SOFA в день операции более 10 баллов. В то время как при значении SOFA в день операции менее 6 баллов количество осложнений было значительно ниже, а летальных исходов не зарегистрировано.

Заключение: Использование объективных инструментов оценки тяжести состояния, таких как шкала SOFA, позволит персонализировать подход к срокам конверсионного остеосинтеза пациентов с политравмой, что в целом позволит улучшить результаты лечения.

Ключевые слова: политравма, конверсионный остеосинтез, шкала SOFA, damage control orthopedics

Цитировать: Муханов М.Л., Блаженко А.Н., Барышев А.Г., Сеумян Э.В., Блаженко А.А., Хрусталева Ю.О. Возможности определения сроков выполнения конверсионного остеосинтеза у пациентов с политравмой. *Инновационная медицина Кубани.* 2023;8(4):25–31. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-25-31>

Options to Determine the Time for Conversion Osteosynthesis in Patients With Multiple Trauma

©Mikhail L. Mukhanov¹, Alexander N. Blazhenko¹, Aleksandr G. Baryshev^{1,2}, Eric V. Seumyan^{1*}, Aleksey A. Blazhenko², Yuliya O. Khrustaleva¹

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

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

* Eric V. Seumyan, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350016, Russian Federation, eric-777_88@mail.ru

Received: November 8, 2022. Received in revised form: April 19, 2023. Accepted: April 29, 2023.

Abstract

Objective: To reduce the complication rate in patients with multiple trauma (including bone fractures) by objectifying criteria that allow conversion from the external fixator to the definitive osteosynthesis.

Materials and methods: The study was based on a retrospective analysis of the treatment outcomes in 308 patients (18-60 years, males and females) with multiple trauma and no apparent comorbidity.

All patients were divided into 3 groups depending on the treatment outcomes. The therapeutic and diagnostic approaches in both groups were equal and compliant with the current standards and guidelines. Surgical treatment was performed according to the damage control principles in orthopedics.

As the groups were statistically comparable, their data could be used for an accurate comparative statistical analysis.

Results: The statistical analysis of the treatment outcomes in patients from all the groups demonstrated the possibility of using the SOFA scale to determine the conversion time. In patients who underwent conversion osteosynthesis, with comparable severity



of injuries according to the NISS scale, a SOFA score >10 points right prior to the surgery was associated with the maximum number of complications including mortality. A SOFA score <6 points right prior to the surgery was associated with significantly lower number of complications and no mortality.

Conclusions: Objective tools for assessing the severity of the condition, such as the SOFA scale, will allow to customize the approach to the time of conversion osteosynthesis in patients with multiple trauma and improve the treatment outcomes in general.

Keywords: multiple trauma, conversion osteosynthesis, SOFA scale, damage control orthopedics

Cite this article as: Mukhanov ML, Blazhenko AN, Baryshev AG, Seumyan EV, Blazhenko AA, Khrustaleva YuO. Options to determine the time for conversion osteosynthesis in patients with multiple trauma. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;8(4):25–31. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-25-31>

Актуальность

Поиск новых алгоритмов и совершенствование старых систем оказания медицинской помощи пострадавшим с политравмой являются одними из наиболее приоритетных задач современной травматологии и медицины, поскольку тяжелая сочетанная травма является основной причиной смертности трудоспособного населения в России и других экономически развитых странах [1, 2].

С целью улучшения результатов лечения пострадавших Ганноверской школой политравмы в 1990 г. в клиническую практику была внедрена система «damage control surgery» (хирургический контроль повреждений), согласно предложенной концепции оперативное лечение разделяется на два этапа: 1) быстрые действия – операция продолжительностью 40–60 мин, направленные на устранение нарушений дыхания и кровотечения, фиксацию переломов при помощи аппаратов внешней фиксации (АВФ), переливание крови и ее компонентов, проведение интенсивной терапии; 2) только после стабилизации состояния выполняют окончательную репозицию и погружной остеосинтез переломов различными методами (окончательный погружной остеосинтез) [2–5].

Эффективность такого подхода в лечении пострадавших не вызывает сомнений, однако до настоящего времени травматологи дискутируют по поводу оптимальных сроков выполнения конверсии АВФ в окончательный остеосинтез у пациентов с политравмой [6, 7].

M. Bhandari и соавт. (2005) предлагают при поступлении фиксацию поврежденного сегмента аппаратом внешней фиксации в качестве одной из мер противошоковых мероприятий [8–10]. Н.С. Раре и соавт. (2007), В. Nicholas и соавт. (2011) указывают на возможность окончательного внутреннего остеосинтеза в первые сутки после получения травмы [11, 12]. С. Селезнев и соавт. (2022) утверждают о необходимости выполнения остеосинтеза не позже 3-х сут. с момента получения травмы, поскольку более поздние сроки сопровождаются высоким риском гнойно-септических осложнений [2, 13]. Р. Païron и соавт. (2015) считают, что окончательный погружной остеосинтез рекомендовано выполнять спустя 2 мес. с момента первичной фиксации поврежденного сегмента в аппарате наружной фиксации [7, 10]. G. Testa и соавт.

(2017), Н.В. Загородний и соавт. (2019) допускают, что у больных с политравмой фиксация переломов длинных трубчатых костей в АВФ может быть окончательным методом хирургического лечения [2, 14].

В настоящее время в современной специальной медицинской литературе описаны результаты применения шкал оценки тяжести состояния пациентов (SOFA, APACHE II, IV MODS, SAPS I, RTS) и тяжести повреждения (ISS, NISS, ВПХ-МТ), а также комбинированные шкалы (ШОСС, Ганноверский код, TRISS), большинство из которых в связи с их громоздкостью, а также сложностью подсчета и интерпретации баллов редко применяется в рутинной практике [15–17].

Существенным недостатком наиболее распространенных шкал для определения тяжести повреждения является отсутствие оценки объективного состояния пациента. В связи с этим в большинстве случаев прогноз и выбор времени выполнения конверсионного остеосинтеза зависит от опыта и квалификации врача [7, 19].

В 1996 г. Европейским Обществом медицины критических состояний (European Society of Intensive Care Medicine, ESICM) была разработана и опубликована, а в дальнейшем получила широкое распространение реанимационная шкала SOFA [20, 21]. Значение баллов по шкале SOFA соотносится с летальностью, а сама шкала показала хорошую прогностическую значимость [20, 21].

Шкала оценки тяжести состояния SOFA наряду с другими интегральными имеет хорошую чувствительность и специфичность (AUC-ROC – 0,72), но в отличие от других шкал обладает преимуществом в простоте использования [12, 21].

По мнению большинства авторов, сроки конверсии АВФ в окончательный погружной остеосинтез и его технология в аспекте, прежде всего, надежности и травматичности должны быть дифференцированы с учетом особенностей перелома и объективной оценки тяжести состояния пациента, с целью минимизации риска развития осложнений [16, 18].

При изучении специальной медицинской литературы нами не обнаружено логической системы, разработанной в настоящее время для определения объективных критериев, учет которых позволил бы минимизировать риски развития инфекционных и витальных

осложнений у пациентов с травматической болезнью при выполнении конверсии АВФ в окончательный погружной остеосинтез, что и определяет актуальность исследования.

Цель исследования

Снизить частоту развития осложнений у пациентов с политравмой посредством объективизации критериев, допускающих проведение конверсии лечения переломов костей при помощи АВФ в окончательный погружной остеосинтез.

Материалы и методы

Настоящее исследование было построено на ретроспективном анализе результатов лечения 308 пациентов с сочетанной травмой, находившихся в травматолого-ортопедических отделениях НИИ – ККБ № 1 в 2020–2022 гг., клинических базах кафедры ортопедии, травматологии и ВПХ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Критерии включения: пациенты в возрасте от 18 до 60 лет, обоих полов, без видимой сопутствующей патологии, с политравмой (NISS \geq 17 баллов).

Критерии исключения: пациенты старше 60 лет, больные с тяжелой сопутствующей соматической патологией.

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266), настоящее исследование было одобрено в независимом этическом комитете ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России протокол № 93 от 13.10.2020 г. Получено информированное добровольное согласие пациентов на участие в исследовании.

Характеристика групп больных

1-я группа (n = 16) состояла из пациентов, умерших в различные сроки после выполнения конверсии АВФ в разные варианты погружного металлоостеосинтеза. Возраст пострадавших составил $39 \pm 13,1$ года, тяжесть повреждений по NISS – $32,1 \pm 9,0$ балла (min 22 – max 48 балла).

Во 2-ю группу (n = 267) были включены пациенты с благоприятным исходом лечения после конверсии. Возраст пострадавших составил $40,3 \pm 15,9$ года, тяжесть повреждений по шкале NISS – $23,6 \pm 6,4$ (min 17 – max 41 баллов).

3-я группа (n = 25) состояла из умерших пациентов, которым был осуществлен только первый этап

ДСО, а конверсия АВФ в разные варианты погружного металлоостеосинтеза не была выполнена. Возраст пострадавших составил $44,4 \pm 14,6$ года, тяжесть повреждений по шкале NISS – $37,5 \pm 6,7$ (min 22 – max 50 баллов).

Лечение пациентов, включенных в исследование, осуществляли в соответствии с современными стандартами и клиническими рекомендациями [6, 13, 22, 23].

При поступлении у всех больных устранены угрожающие жизни последствия травмы, выполнены срочные хирургические вмешательства, проведена интенсивная терапия, достигнута относительная стабилизация состояния. В дальнейшем проводили хирургическое лечение с учетом требований концепции динамического контроля повреждений в ортопедии [4, 5].

Таким образом, лечебно-диагностические подходы при оказании медицинской помощи в сравниваемых группах были идентичны.

Пациенты 1-й, 2-й и 3-й групп не имели статистически значимых различий по возрасту (табл. 1).

Таблица 1
Распределение пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп по возрастным категориям
Table 1
Patient age distribution in groups 1-3

Возрастные категории по ВОЗ	1-я группа (n = 16) абс./%	2-я группа (n = 267) абс./%	3-я группа (n = 25) абс./%	Критерий χ^2 для произвольных таблиц
18–44 года (молодой возраст)	9 (56,3%)	159 (59,5%)	14 (56,0%)	$\chi^2 = 0,31$ df 2, $p = 0,858$
45–59 лет (средний возраст)	7 (43,7%)	108 (40,5%)	11 (44,0%)	

У пострадавших, включенных в группы исследования, повреждения были получены в результате высокоэнергетической травмы: ДТП – 237 пациентов (76,9%), падение с высоты – 34 пациента (11,0%), прочие причины – 37 (12,1%).

Статистическая обработка и анализ клинических результатов были проведены с помощью характеристик описательной статистики, для сравнительного анализа количественных параметров в нескольких группах был применен непараметрический Н-критерий Краскела-Уоллиса, а для попарного сравнения выборок – непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для оценки качественных признаков был применен критерий χ^2 [24].

Для оценки диагностической точности метода использовали характеристические кривые («операци-

онные характеристические кривые наблюдателя» – Receiver Operating Characteristic curve (ROC-curve)), которые отражают взаимосвязь истинно положительных результатов и ложноположительных, а качество прогностической точности оценивали, как площадь под этой кривой (area under the curve, AUC).

Статистически значимыми признавались результаты, при которых величина «р» была меньше или равна 0,05 [24]. Статистическую обработку проводили с использованием программы SPSS 22.0.

Исходя из вышеперечисленного, мы пришли к заключению, что группы сравнения статистически сопоставимы по критериям включения, что позволило провести корректный сравнительный статистический анализ.

Результаты

Проведен сравнительный анализ результатов лечения пациентов с политравмой с целью определения факторов, позволяющих определить оптимальные сроки перехода от АВФ к различным способам окончательного погружного остеосинтеза. С помощью логистической регрессии нами оценен уровень изменения клинических и лабораторных данных. В результате удалось установить, что для определения сроков конверсии возможно использовать шкалу SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, последовательная оценка органной недостаточности).

При сравнении частоты летальных исходов и тяжести состояния пациентов (по шкале SOFA), в зависимости от тяжести полученных повреждений (по шкале NISS), были получены результаты, представленные в таблице 2. Данные позволяют прийти к заключению о том, что у пациентов с сопоставимой тяжестью повреждений по шкале NISS летальные исходы наступали при значении SOFA в день операции 10 и более баллов. В то время как при значении SOFA

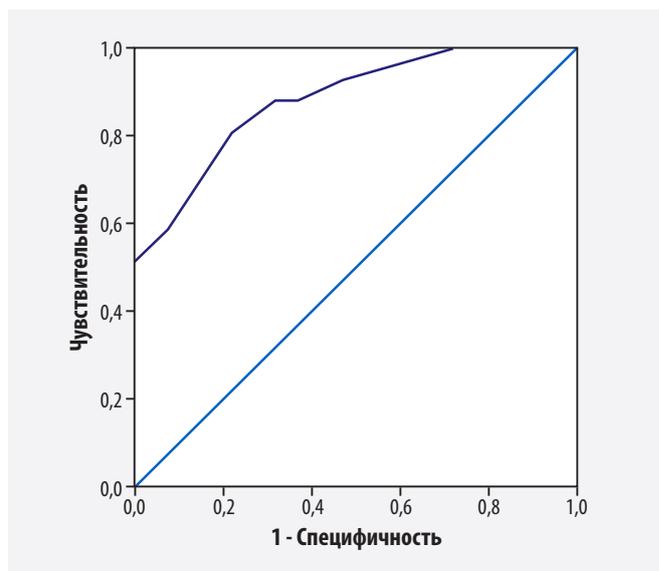


Рисунок. ROC-кривая, отражающая прогностическую точность шкалы SOFA

Figure. ROC curve showing the predictive accuracy of the SOFA scale

в день операции менее 6 баллов, количество осложнений было значительно ниже, а летальных исходов зарегистрировано не было.

Для оценки прогностической точности шкалы SOFA относительно пациентов с политравмой, включенных в наше исследование, была построена характеристическая кривая (ROC-кривая), где диагональная линия соответствует полному отсутствию информативности проверяемого метода, а линии, отличные от диагонали (ROC-кривые), характеризуют его прогностическую силу (рис.).

Численный показатель площади под кривой AUC составил 0,822, это свидетельствует о высокой прогностической точности шкалы SOFA и возможности ее применения для объективной оценки тяжести

Таблица 2

Сравнение тяжести состояния пациентов, в зависимости от тяжести полученных повреждений по шкале NISS

Table 2

Comparison of the patient condition severity depending on trauma severity (NISS score)

Тяжесть повреждения (баллы)	Летальность, %	SOFA (баллы) 1-я группа (n = 16)	SOFA (баллы) 2-я группа (n = 267)	SOFA (баллы) 3-я группа (n = 25)	Н-критерий Краскела-Уоллиса	Вероятность летального исхода по SOFA
17–24	19,2	10,5 (9,75; 12,25)	3,0 (2,0; 7,0)	12,0 (10,0; 12,0)	$\chi^2 = 9,5, df 2, p = 0,009$	до 22% (2-я группа) до 69% (1-я и 3-я группа)
25–40	47,5	11,0 (7,25; 11,0)	5,0 (4,0; 7,0)	8,0 (6,0; 11,0)	$\chi^2 = 9,1, df 2, p = 0,011$	до 22% (2-я группа) до 69% (1-я и 3-я группа)
≥ 41	93,3	10,0 (9,75; 12,25)	2,0 (2,0; 2,0)	13,0 (12,0; 15,0)	$\chi^2 = 9,2, df 2, p = 0,01$	до 9% (2-я группа) до 69% (1-я и 3-я группа)

Таблица 3

Сравнительный анализ тяжести состояния пациентов и сроков выполнения конверсионного остеосинтеза в группах с различными исходами лечения

Table 3

Comparative analysis of the patients' condition severity and the time for conversion osteosynthesis in groups with different treatment outcomes

	Тяжесть состояния по SOFA (баллы)	H-критерий Краскела-Уоллиса	Сроки конверсии	U-критерий Манна-Уитни
1-я группа	9,0 (8,0; 13,0)*	$\chi^2 = 35,9, df 2, p < 0,001$	7,0 (4,0; 8,5)	U = 179, p = 0,57
2-я группа	4,0 (2,0; 7,0)		4,0 (3,0; 6,0)	
3-я группа	12,0 (8,0; 13,0)*		нет данных	–

Прим.: * при попарном сравнении различий между 1-й и 3-й группой не выявлено; U-критерий Манна-Уитни = 179, p = 0,588

Note: * Pairwise comparison of groups 1 and 3 showed no difference; Mann-Whitney U test: U = 179, P = .588

состояния пациентов с политравмой, что в итоге позволит объективно выбрать оптимальное время конверсионного остеосинтеза.

В ходе исследования также был проведен сравнительный анализ зависимости сроков выполнения конверсионного остеосинтеза, тяжести состояния пациентов и летальности (табл. 3).

Данные, представленные в таблице 3, демонстрируют, что у пациентов с политравмой сроки выполнения конверсионного остеосинтеза необходимо соотносить с оценкой тяжести состояния. Так, в исследуемых группах конверсионный остеосинтез был выполнен в течение первых 10-и сут. с момента травмы. Статистически достоверной разницы в сроках выполнения конверсии среди умерших (1-я группа) и выживших (2-я группа) пациентов не выявлено, что позволяет прийти к заключению о том, что при планировании конверсионного остеосинтеза у пострадавших с политравмой нельзя ориентироваться только на время с момента травмы.

Обсуждение

В настоящее время сроки выполнения конверсии определяются в большинстве случаев временными интервалами [2, 4, 5] и на основании личного опыта лечащего врача, что не всегда позволяет объективно определить сроки конверсии, а это в свою очередь может привести к неблагоприятным последствиям, включая наступление летального исхода.

В современной клинической практике внедрено достаточно большое количество шкал оценки тяжести состояния пациентов, однако они наиболее востребованы в работе врачей анестезиолого-реаниматологической службы. Такие шкалы как SOFA, APACHE II, III, IV способствуют высокой точности оценки тяжести состояния пациентов, а также обладают высоким прогностическим потенциалом, что позволяет прогнозировать развитие неблагоприятных исходов лечения таких состояний как различ-

ные органные недостаточности, развитие инфекционных осложнений и т. д., вплоть до летального исхода [18, 19].

В представленном исследовании для оценки прогностической силы с целью определения оптимальных сроков выполнения конверсионного остеосинтеза у пострадавших с политравмой мы выбрали шкалу SOFA в связи с ее широким применением и относительно небольшим набором параметров для принятия решения.

Таким образом, использование объективных инструментов оценки тяжести состояния, таких как шкала SOFA, позволит персонифицировать подход к срокам конверсии и избежать «второго удара» (second hit) DCO [5, 14], и в целом улучшить результаты лечения.

Выводы

1. Для принятия решения о проведении плановой коррекции метода окончательного погружного остеосинтеза необходимо использовать систему оценки состояния пациента, ориентированную на интегральные параметры гомеостаза, с хорошей чувствительностью, специфичностью и простотой применения.

2. Использование шкалы оценки тяжести состояния SOFA (ROC=AUC 0,882) для определения оптимальных сроков выполнения конверсионного остеосинтеза у пациентов с политравмой приводит к снижению частоты послеоперационных осложнений и летальности.

3. Наиболее благоприятные прогностические значения для определения оптимальных сроков выполнения конверсионного остеосинтеза у пациентов с политравмой по шкале SOFA < 6 баллов.

4. При показателе шкалы SOFA > 9 баллов резко возрастает частота послеоперационных осложнений, что диктует необходимость воздержаться от планового хирургического вмешательства по конверсионному остеосинтезу.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: М.Л. Муханов,

А.Н. Блаженко, Э.В. Сеумян

Написание статьи: все авторы

Проведение статистического анализа: М.Л. Муханов

Исправление статьи: М.Л. Муханов, А.Н. Блаженко,

А.Г. Барышев, Э.В. Сеумян, А.А. Блаженко

Утверждение окончательной версии: М.Л. Муханов,

А.Н. Блаженко, А.Г. Барышев

Author contributions

Concept and design: Mukhanov, A.N. Blazhenko, Seumyan

Manuscript drafting: All authors

Statistical analysis: Mukhanov

Manuscript revising: Mukhanov, A.N. Blazhenko, Baryshev,

Seumyan, A.A. Blazhenko

Final approval of the version to be published: Mukhanov,

A.N. Blazhenko, Baryshev

Литература/References

1. Агаджанян В.В., Кравцов С.А. Политравма, пути развития (терминология). *Политравма*. 2015;(2):6–13.

Agadzhanyan VV, Kravtsov SA. Polytrauma, the ways of development. *Polytrauma*. 2015;(2):6–13. (In Russ.).

2. Загородний Н.В., Солод Э.И., Алсмади Я.М. и др. Конверсионный остеосинтез при лечении пациентов с переломами длинных костей конечностей. *Политравма*. 2019;(3):36–45.

Zagorodniy NV, Solod EI, Alsmadi YaM, et al. Conversion osteosynthesis in treatment of patients with long bone fractures: literature review and experience. *Polytrauma*. 2019;(3):36–45. (In Russ.).

3. Еманов А.А., Стогов М.В., Киреева Е.А., Тушина Н.В. Консолидация переломов бедренной кости при применении разных методик лечения с учетом продолжительности периода от травмы до остеосинтеза. *Новости хирургии*. 2021;29(1):5–12. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2021.1.5>

Emanov AA, Stogov MV, Kireeva EA, Tushina NV. Consolidation of femoral fractures at application of different treatment methods taking into consideration duration of the period from trauma to osteosynthesis. *Surgery News*. 2021;29(1):5–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2021.1.5>

4. Przkora R, Bosch U, Zelle B, et al. Damage control orthopedics: a case report. *J Trauma*. 2002;53(4):765–769. PMID: 12394881. <https://doi.org/10.1097/00005373-200210000-00025>

5. Patka P. Damage control and intramedullary nailing for long bone fractures in polytrauma patients. *Injury*. 2017;48 Suppl 1:S7–S9. PMID: 28495021. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.04.016>

6. Набиев Е.Н., Тезекбаев К.М., Тусупов Д.С. Лечение больных с множественными переломами длинных костей конечностей (обзор литературы). *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета*. 2019;19(1):33–37.

Nabiev YeN, Tezekbaev KM, Tusupov DS. The treatment of patients with multiple fractures of the long bones of the limbs (literature review). *Vestnik KRSU*. 2019;19(1):33–37. (In Russ.).

7. Koivukangas V, Saarela A, Meriläinen S, Wiik H. How well planned urgency class come true in the emergency surgery? Timing of acute care surgery. *Scand J Surg*. 2020;109(2):85–88. PMID: 30786828. <https://doi.org/10.1177/1457496919826716>

8. Bertrand ML, Andrés-Cano P, Pascual-López FJ. Periarticular fractures of the knee in polytrauma patients. *Open Orthop J*. 2015;9:332–346. PMID: 26312118. PMID: PMC4541416. <https://doi.org/10.2174/1874325001509010332>

9. Bhandari M, Zlowodzki M, Tornetta P 3rd, Schmidt A, Templeman DC. Intramedullary nailing following external fixation in

femoral and tibial shaft fractures. *J Orthop Trauma*. 2005;19(2):140–144. PMID: 15677932. <https://doi.org/10.1097/00005131-200502000-00012>

10. Pairen P, Ossendorf C, Kuhn S, Hofmann A, Rommens PM. Intramedullary nailing after external fixation of the femur and tibia: a review of advantages and limits. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2015;41(1):25–38. PMID: 26038163. <https://doi.org/10.1007/s00068-014-0448-x>

11. Nicholas B, Toth L, van Wessem K, Evans J, Enninghorst N, Balogh ZJ. Borderline femur fracture patients: early total care or damage control orthopaedics?. *ANZ J Surg*. 2011;81(3):148–153. PMID: 21342386. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2010.05582.x>

12. Pape HC, Rixen D, Morley J, et al. Impact of the method of initial stabilization for femoral shaft fractures in patients with multiple injuries at risk for complications (borderline patients). *Ann Surg*. 2007;246(3):491–499. PMID: 17717453. PMID: PMC1959352. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e3181485750>

13. Бельский И.Г., Мануковский В.А., Тулупов А.Н. и др. Стратегия выполнения остеосинтеза: проблемы и перспективы. *Травматология и ортопедия России*. 2022;28(2):79–90. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-1693>

Belenkiy IG, Manukovskii VA, Tulupov AN, et al. Strategies of osteosynthesis: problems and perspectives. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2022;28(2):79–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/2311-2905-1693>

14. Testa G, Aloj D, Ghirri A, Petrucci E, Pavone V, Mas-sé A. Treatment of femoral shaft fractures with monoaxial external fixation in polytrauma patients. *F1000Res*. 2017;6:1333. PMID: 28928953. PMID: PMC5580418. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11893.1>

15. Соколов В.А. *Множественные и сочетанные травмы: практическое руководство для врачей-травматологов*. ГЭОТАР-Медиа; 2006.

Sokolov VA. *Multiple and Combined Injuries: A Practical Guide for Traumatologists*. GEOTAR-Media; 2006. (In Russ.).

16. Порханов В.А., Барышев А.Г., Блаженко А.Н. и др. Результаты лечения больных с политравмой в многопрофильной клинике. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;(12):82–85. PMID: 30560850. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201812182>

Porkhanov VA, Baryshev AG, Blazhenko AN, et al. Treatment of patients with multiple trauma in multi-field hospital. *Khirurgiia (Mosk)*. 2018;(12):82–85. (In Russ.). PMID: 30560850. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201812182>

17. Астафьева М.Н., Руднов В.А., Кулабухов В.В. и др. Использование шкалы qSOFA в прогнозе исхода у пациентов с сепсисом в ОРИТ (результаты российского многоцентрового исследования РИСЭС). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018;15(5):22–29. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-5-22-29>

Astafieva MN, Rudnov VA, Kulabukhov VV, et al. QSOFA score for prediction of sepsis outcome in the patients staying in intensive care wards (results of the Russian multi-center trial of RISES). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2018;15(5):22–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-5-22-29>

18. Лебедев Н.В. *Системы объективной оценки тяжести состояния больных и пострадавших*. БИНОМ; 2015:87–88.

Lebedev NV. *Systems of Objective Assessment of the Severity of the Condition of Patients and Victims*. BINOM; 2015:87–88. (In Russ.).

19. Говоров В.В., Говорова Н.В., Мангус А.Э. Прогностическая оценка показателей основных систем жизнеобеспечения и шкалы APACHE II у пациентов с тяжелой сочетанной травмой. *Политравма*. 2011;(2):42–47.

Govorov VV, Govorova NV, Mangus AE. Prognostic evaluation of values of main life support systems and APACHE II in patients with severe concomitant injury. *Polytrauma*. 2011;(2):42–47. (In Russ.).

20. Самед-Заде Р.Р. Анализ осложнений остеосинтеза диафизарных переломов длинных костей у пациентов с политравмой. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2022;(2):64–73. <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2022-2-7>

Samad-Zadeh RR. An analysis of osteosynthesis complications of long bone diaphyseal fractures in patients with polytraumasa. *University Proceedings. Volga Region. Medical Sciences*. 2022;(2):64–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2022-2-7>

21. Ярошецкий А.И., Проценко Д.Н., Игнатенко О.В., Гельфанд Б.Р. Интегральные системы в оценке прогноза тяжелой политравмы. *Журнал «Интенсивная терапия»*. 2007;(1). Дата обращения: 10.03.2022. <http://icj.ru/journal/number-1-2007/98-integralnye-sistemy-v-ocenke-prognoza-tyazhelyoy-politравmy.html>

Yaroshetskii AI, Protsenko DN, Ignatenko OV, Gelfand BR. Integral systems in assessing the prognosis of severe multiple trauma. *Intensive Care Journal*. 2007;(1). Accessed March 10, 2022. (In Russ.). <http://icj.ru/journal/number-1-2007/98-integralnye-sistemy-v-ocenke-prognoza-tyazhelyoy-politравmy.html>

22. Сайпиев А.А., Сайпиев А.С., Худайбердиев П.К., Махсудов Ф.М., Сувонов Н.О. Принципы оказания специализированной помощи пострадавшим с политравмой. *Вестник экстренной медицины*. 2021;14(6):24–30. https://doi.org/10.54185/tbem/vol14_iss6/a4

Saypiev AA, Saypiev AS, Khudaiberdiev PK, Makhsudov FM, Suvonov NO. Principles of providing specialized aid to victims with polytrauma. *The Bulletin of Emergency Medicine*. 2021;14(6):24–30. (In Russ.). https://doi.org/10.54185/tbem/vol14_iss6/a4

23. Matsumura T, Takahashi T, Miyamoto O, Saito T, Kimura A, Takeshita K. Clinical outcome of conversion from external fixation to definitive internal fixation for open fracture of the lower limb. *J Orthop Sci*. 2019;24(5):888–893. PMID: 30772125. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2019.01.009>

24. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. Данилов Ю.А, пер. Под ред. Безикашвили Н.Е., Самойлова Д.В. Практика; 1998:27–45.

Glantz S. *Primer of Biostatistics*. Danilov YuA, trans. Bezikashvili NE, Samoilov DV, eds. Praktika; 1999:27–45. (In Russ.).

Сведения об авторах

Муханов Михаил Львович, к. м. н., доцент кафедры ортопедии, травматологии и ВПХ, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9061-6014>

Блаженко Александр Николаевич, д. м. н., профессор кафедры ортопедии, травматологии и ВПХ, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9957-1422>

Барышев Александр Геннадиевич, д. м. н., заместитель главного врача по хирургической помощи, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующий кафедрой хирургии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6735-3877>

Сеумян Эрик Вячеславович, аспирант кафедры ортопедии, травматологии и ВПХ, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2353-6786>

Блаженко Алексей Александрович, к. м. н., ассистент кафедры хирургии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-7284-3221>

Хрусталева Юлия Олеговна, студентка 6-го курса педиатрического факультета, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-7352-6615>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

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

Alexander N. Blazhenko, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Orthopedics, Traumatology, and Military Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9957-1422>

Aleksandr G. Baryshev, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgical Care, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; 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>

Eric V. Seumyan, Postgraduate Student, Department of Orthopedics, Traumatology, and Military Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2353-6786>

Aleksey A. Blazhenko, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at Surgery Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-7284-3221>

Yuliya O. Khrustaleva, 6th Year Student, Faculty of Pediatrics, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-7352-6615>

Conflict of interest: none declared.



Профилактика дисфункций электрокардиостимуляторов у больных с брадиаритмиями: результаты одноцентрового наблюдения

©С.О. Кадыралиев, А.Г. Файбушевич, Д.А. Максимкин*

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

* Д.А. Максимкин, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, danmed@bk.ru

Поступила в редакцию 10 октября 2023 г. Исправлена 22 октября 2023 г. Принята к печати 4 ноября 2023 г.

Резюме

Цель: Оценка результатов хирургического лечения больных с брадиаритмиями, которые имели факторы риска развития дисфункций электрокардиостимуляторов (ЭКС) с применением усовершенствованных мер профилактики дисфункций.

Материалы и методы: Исследование состояло из двух этапов. На I этапе с целью выявления дисфункций системы ЭКС, развившихся как в раннем, так и позднем послеоперационном периоде, ретроспективно изучены истории болезни и амбулаторные карты 948 пациентов с различными формами брадиаритмий, которые были прооперированы в клинике с 2006 по 2021 г. На основании полученных данных о наиболее частых видах дисфункций системы ЭКС и возможных факторах риска их развития были усовершенствованы меры профилактики развития дисфункций для данной когорты больных, которые далее использовались на II (пилотном) этапе при отборе пациентов для хирургического вмешательства.

В ходе II этапа исследования прооперировано 188 больных за период 2019–2021 г., у 72 (38,3%) из них были выявлены факторы риска развития дисфункций на дооперационном этапе. Все пациенты оперированы с использованием предложенных и усовершенствованных мер профилактики дисфункций. Периоды наблюдения: госпитальный, через 6 и 12 мес.

Результаты: На I этапе у 78 (8,23%) пациентов выявлены признаки дисфункции системы ЭКС. Среди представленных дисфункций, наиболее частыми были: дислокация эндокардиального электрода (30,8%), повышение порога стимуляции (25,6%), изменение импеданса эндокардиального электрода (17,9%) и нарушение чувствительности (10,3%). Кроме того, у 9% пациентов наблюдалось преждевременное истощение источника питания ЭКС, а у 6,4% пациентов – синдром ЭКС (пейсмекерный синдром).

При проведении корреляционного анализа выявлено, что чаще всего с дисфункциями ассоциируются расширенные правые камеры сердца на фоне клапанных пороков и дилатационной кардиомиопатии, ремоделирование миокарда на фоне химио- и лучевой терапии, постинфарктного кардиосклероза в зоне имплантации электрода, а также несвоевременное и неадекватное программирование ЭКС, а также повышение уровня мочевой кислоты, мочевины и креатинина крови, длительный и неконтролируемый прием стероидных препаратов и бронходилататоров.

На II этапе исследования дисфункций систем ЭКС, требующих изменения параметров кардиостимуляции, во время госпитализации в стационаре не наблюдалось. Через 6 мес. после операции у 1 (1,4%) пациента отмечено повышение импеданса до 2843 Ом, причиной которого стал неконтролируемый прием высоких доз кортикостероидов в связи с декомпенсацией ХОБЛ. После коррекции дозы кортикостероидов импеданс желудочкового электрода нормализовался. Через 12 мес. после операции у 2 (2,8%) пациентов наблюдалось снижение импеданса до 215 и 143 Ом соответственно. Причиной данных нарушений была дислокация желудочкового электрода. После коррекции положения электрода параметры кардиостимуляции восстановились до нормальных значений. Кардиальных осложнений на фоне возникших дисфункций не наблюдалось. Морфофункциональные параметры сердца также достоверно не различались при сравнении их с дооперационными.

Заключение: Хирургическое лечение больных с брадиаритмиями с факторами риска развития дисфункций ЭКС, которые были прооперированы с применением предложенных мер профилактики, показало высокую эффективность в снижении частоты возникновения дисфункций, а также кардиальных осложнений, связанных с неадекватной стимуляцией в отдаленном периоде наблюдения.

Ключевые слова: электрокардиостимулятор, имплантация электрокардиостимулятора, дисфункция системы электрокардиостимулятора, меры профилактики дисфункций, брадиаритмии

Цитировать: Кадыралиев С.О., Файбушевич А.Г., Максимкин Д.А. Профилактика дисфункций электрокардиостимуляторов у больных с брадиаритмиями: результаты одноцентрового наблюдения. *Инновационная медицина Кубани.* 2023;8(4):32–41. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-32-41>



Prevention of Pacemaker Malfunctions in Patients With Bradyarrhythmia: Results of a Single-Center Follow-up

©Samatbek O. Kadyraliev, Alexander G. Faybushevich, Daniil A. Maximkin*

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University, Moscow, Russian Federation

* Daniil A. Maximkin, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University, ulitsa Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russian Federation, danmed@bk.ru

Received: October 10, 2023. Received in revised form: October 22, 2023. Accepted: November 4, 2023.

Abstract

Objective: To evaluate results of surgical treatment in patients with bradyarrhythmia and risk factors for pacemaker (PM) malfunctions using improved preventive measures.

Materials and methods: Our study consisted of two stages. At stage I, we retrospectively analyzed histories and outpatient medical records of 948 patients with various forms of bradyarrhythmias who underwent surgery in the clinic between 2006 and 2021 to identify PM malfunctions that occurred both in the early and late postoperative periods. Based on the data on the most common types of PM malfunctions and possible risk factors for their development, preventive measures were improved in this cohort of patients and were further used at stage II (pilot) to select patients for surgery.

During stage II (pilot), 188 patients were operated on between 2019 and 2021: risk factors for malfunctions were identified in 72 (38.3%) cases at the preoperative stage. All the patients underwent surgery with the proposed and improved preventive measures. Follow-up was during the hospital stay and in 6 and 12 months.

Results: At stage I (retrospective analysis), 78 (8.23%) patients had signs of PM malfunction. The most common malfunctions were endocardial electrode displacement (30.8%), increased stimulation threshold (25.6%), a change in the endocardial electrode impedance (17.9%), and impaired sensitivity (10.3%). In addition, premature battery depletion and PM syndrome were present in 9% and 6.4% of the patients, respectively.

The correlation analysis revealed that the most common findings associated with malfunctions were enlarged right chambers of the heart due to valvular defects and dilated cardiomyopathy, myocardial remodeling caused by chemotherapy and radiation therapy, postinfarction atherosclerosis in the electrode implantation area, untimely and inadequate PM programming, as well as increased levels of blood uric acid, urea, and creatinine, and prolonged and uncontrolled use of steroid drugs and bronchodilators.

At stage II, there were no PM malfunctions requiring changes in the pacing parameters during the hospitalization period. Six months postsurgery, 1 (1.4%) patient had an increase in impedance (to 2843 ohms) caused by the uncontrolled intake of high doses of corticosteroids due to decompensation of chronic obstructive pulmonary disease. After correction of the corticosteroids dose, the ventricular electrode impedance returned to the normal level. Twelve months postsurgery, 2 (2.8%) patients had a decrease in impedance to 215 and 143 ohms, respectively, caused by the ventricular electrode displacement. After correcting the electrode position, normal pacing parameters were restored. No cardiac complications due to malfunctions were observed. Morphofunctional parameters of the heart did not significantly differ when compared with preoperative ones.

Conclusions: Surgical treatment of patients with bradyarrhythmia and risk factors for PM malfunctions who underwent surgery with the proposed preventive measures demonstrated high efficiency in reducing the number of malfunctions and cardiac complications associated with inadequate stimulation in the long-term follow-up.

Keywords: pacemaker, pacemaker implantation, pacemaker malfunction, malfunction prevention, bradyarrhythmia

Cite this article as: Kadyraliev SO, Faybushevich AG, Maximkin DA. Prevention of pacemaker malfunctions in patients with bradyarrhythmia: results of a single-center follow-up. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;8(4):32–41. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-32-41>

Введение

Большинство пациентов, которым показана имплантация постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС), находятся в возрастной группе старше 60 лет и страдают многочисленными сопутствующими заболеваниями, которые негативно влияют на прогноз основного заболевания [1, 2]. Наиболее частой причиной ухудшения проведения внутрисердечных импульсов с необходимостью последующей имплантации постоянного ЭКС является постинфарктный кардиосклероз [3, 4].

В России первичная имплантация ЭКС ежегодно выполняется у 50 тыс. больных. В то же время достоверных данных об общем количестве таких пациентов в доступной литературе нет. Имеются единичные указания, что количество таких пациентов приблизилось к 1 млн человек [5].

Большинство публикаций по теме отдаленных результатов лечения больных с брадиаритмиями посвя-

щено вопросам лечения осложнений, возникающих после имплантации постоянных кардиостимуляторов, тогда как проблема дисфункций, изучение факторов риска их развития, возможные меры профилактики остаются практически неизученными [6]. Отсутствие реальной информации о частоте дисфункций ЭКС на практике, а также причинах их возникновения представляет угрозу жизни для пациентов с брадиаритмиями, так как в данной ситуации невозможно предпринять никаких мер по их устранению [7].

Существует множество определений дисфункции системы ЭКС. Тем не менее большинство авторов сходятся во мнении, что это отказ какого-либо из компонентов имплантированной системы, требующий незапланированного повторного вмешательства либо перепрограммирования параметров [8].

Кроме того, важную роль в возникновении дисфункций ЭКС играет программирование параметров

стимуляции, соответствующих физиологическим потребностям пациента, что возможно только при регулярном наблюдении за пациентом. Это позволит принять своевременное решение либо о целесообразности замены устройства, либо о возможных способах коррекции благодаря адекватному программированию параметров стимуляции [9].

Современные имплантируемые устройства наделены многочисленными функциями, которые уже заведомо направлены на профилактику возможных дисфункций. Однако их освоение требует от хирурга и кардиолога дополнительного времени, вследствие чего большинство возможностей ЭКС не используются в клинической практике [10, 11].

Цель

Выявление дисфункции системы ЭКС как в раннем, так и позднем послеоперационном периодах (на основе ретроспективного анализа), изучение причин их развития, а также совершенствование мер профилактики дисфункций и оценка их эффективности.

Материалы и методы

Исследование выполнялось на кафедре госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского института Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, в Центральной клинической больнице «РЖД-Медицина».

Показания к имплантации ЭКС определялись согласно Российским клиническим рекомендациям по брадиаритмии и нарушениям проводимости [3].

У всех пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения пациентов в анализ: острые инфекционно-воспалительные заболевания сердца, первичный генез тахикардий (синдром удлиненного и укороченного интервала QT, катехоламинергическая желудочковая тахикардия, синдром Бругада, идиопатическая фибрилляция желудочков), недостаточность кровообращения IV функционального класса по NYHA, пациенты с постоянной формой фибрилляции предсердий, нуждающиеся в имплантации ЭКС с режимом стимуляции VVI и VVIR.

Исследование состояло из 2-х этапов. На I этапе с целью выявления дисфункций системы ЭКС, возникших в послеоперационном периоде, проведен ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт 948 пациентов с различными брадиаритмиями, оперированных в клинике с 2006 по 2021 г. Анализировались демографические показатели, данные анамнеза пациентов, морфофункциональные параметры сердца, результаты холтеровского мониторирования ЭКГ, а также параметры кардиостимуляции. В ходе проведенного анализа выявлено, что дисфункции

системы ЭКС наблюдались у 78 (8,23%) пациентов на разных этапах наблюдения.

Следует отметить, что большинство пациентов с выявленными дисфункциями имели тяжелый коморбидный фон – около 40% перенесли острый инфаркт миокарда, более половины страдали сахарным диабетом 2-го типа, а также недостаточностью кровообращения II–III функционального класса, как осложнение ишемической болезни сердца (табл. 1).

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика
пациентов с дисфункциями системы ЭКС

Table 1
Clinical and demographic characteristics of patients with
pacemaker malfunctions

Показатели	(n = 78)
Пол:	
Мужской пол (n, %)	48 (61,5)
Женский пол (n, %)	30 (38,5)
Средний возраст, лет (M ± σ)	67,64 ± 10,9
Табакокурение (n, %)	27 (34,6)
Гиперхолестеринемия (n, %)	44 (56,4)
Артериальная гипертония (n, %)	63 (80,8)
Стенокардия напряжения II–III ФК (n, %)	48 (61,5)
Постинфарктный кардиосклероз (n, %)	32 (41)
ХСН I ФК (NYHA) (n, %)	30 (38,5)
ХСН II ФК (NYHA) (n, %)	27 (34,6)
ХСН III ФК (NYHA) (n, %)	21 (26,9)
Сахарный диабет 2-го типа (n, %)	26 (33,3)
ИМТ 18,5–24,9 кг/м ² (n, %)	27 (34,6)
ИМТ 25–29,9 кг/м ² (n, %)	16 (20,5)
ИМТ 30–34,9 кг/м ² (n, %)	21 (26,9)
ИМТ 35–39,9 кг/м ² (n, %)	8 (10,3)
ИМТ ≥ 40,0 кг/м ² (n, %)	6 (7,7)
Приобретенные пороки сердца:	
митрального клапана (n, %)	22 (28,2)
аортального клапана (n, %)	7 (9)
	15 (19,2)
Кардиомиопатия (n, %)	7 (9)
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (n, %)	14 (17,9)
Атеросклероз артерий нижних конечностей (n, %)	26 (33,3)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий (n, %)	24 (30,7)
Нарушение функции почек (n, %)	22 (28,2)
Хроническая подагра (n, %)	10 (12,8)
Хроническая обструктивная болезнь легких (n, %)	28 (35,9)
Системные заболевания соединительной ткани (n, %)	12 (15,4)
Злокачественные новообразования (n, %)	11 (14,1)
Операция на открытом сердце в анамнезе (n, %)	22 (28,2)

Таблица 2
Показания к имплантации ЭКС
Table 2

Indications for pacemaker implantation

Нозологическая форма	(n = 78)
Атриовентрикулярная блокада III степени (n, %)	14 (17,9)
Атриовентрикулярная блокада II степени, Мобитц 2 (n, %)	23 (29,5)
Атриовентрикулярная блокада II степени, Мобитц 1 (n, %)	13 (16,7)
СССУ. Синусовая брадикардия (n, %)	12 (15,4)
СССУ. Синдром тахикардии-брадикардии (n, %)	11 (14,1)
Синоатриальная блокада (exitblock) (n, %)	5 (6,4)

Показанием к имплантации ЭКС практически у половины пациентов с дисфункциями была атриовентрикулярная блокада II ст. (табл. 2).

Характеристика имплантированных систем ЭКС представлена в таблице 3.

Следует отметить, что желудочковые электроды были имплантированы преимущественно в верхушку правого желудочка, тогда как в среднюю треть межжелудочковой перегородки лишь у 17,9% пациентов. При этом 82,1% электродов имели активный тип фиксации.

При анализе данных трансторакальной эхокардиографии отмечались высокие показатели конечного диастолического и систолического объема, конечного систолического и диастолического размера левого желудочка (ЛЖ) и сниженные средние показатели фракции выброса (ФВ) ЛЖ (табл. 4).

Толщина миокарда задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки соответствовали нормальным значениям.

Методом бинарной логистической регрессии выявлены наиболее частые виды дисфункций, изучены причины их развития, а также взаимосвязь с сопутствующими заболеваниями и программированием параметров стимуляции. На основании полученных данных были сформулированы меры профилактики дисфункций системы ЭКС.

На II этапе (когортное исследование) за период 2019–2021 гг. оперировано 188 больных, среди них у 72 (38,3%) человек были выявлены факторы риска развития дисфункций на дооперационном этапе. Все пациенты прооперированы с использованием предложенных мер профилактики.

Всем больным до операции выполняли лабораторные исследования (общий анализ крови, коагулограмму, биохимический анализ крови, определение кон-

Таблица 3
Характеристика имплантированных эндокардиальных электродов (n = 78)
Table 3

Characteristics of implanted endocardial electrodes (n = 78)

Предсердные электроды (n – количество пациентов = 78)	
Отечественные (n, %)	41 (52,6)
Зарубежные (n, %)	37 (47,4)
Активная фиксация (n, %)	46 (58,9)
Пассивная фиксация (n, %)	32 (41,1)
Желудочковые электроды	
Отечественные (n, %)	41 (52,6)
Зарубежные (n, %)	37 (47,4)
Активная фиксация (n, %)	64 (82,1)
Пассивная фиксация (n, %)	14 (17,9)
Верхушка правого желудочка (n, %)	64 (82,1)
Средняя треть межжелудочковой перегородки (n, %)	14 (17,9)

Таблица 4
Морфофункциональные показатели ЛЖ
Table 4

Morphofunctional parameters of the left ventricle

Показатели	(n = 78)
Конечный диастолический размер ЛЖ, см	6,3 ± 0,80
Конечный систолический размер ЛЖ, см	5,7 ± 0,74
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	125,7 ± 7,41
Конечный систолический объем ЛЖ, мл	71,2 ± 7,24
ТЗС ЛЖ, мм	1,3 ± 0,07
ТМЖП, мм	1,4 ± 0,09
Правый желудочек, см	3,5 ± 0,5
ФВ ЛЖ, %	47,24 ± 2,25

Прим: ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

Note: ТЗС ЛЖ – left ventricular posterior wall thickness, ТМЖП – interventricular septal thickness

центрации натрийуретического пептида), оценивали функцию почек по скорости клубочковой фильтрации, морфофункциональные параметры сердца. Среди инструментальных методов выполняли холтеровское мониторирование ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, трансторакальную эхокардиографию, ультразвуковое исследование периферических артерий и вен. У пациентов с ишемической болезнью сердца – нагрузочные тесты и коронарографию (в случае положительного нагрузочного теста).

Имплантация ЭКС выполнялась либо через v. cephalica, либо через v. subclavia. При невозможности проведения электрода через v. subclavia предпочтение отдавалось доступу через наружную яремную вену. Имплантацию электрода в межжелудочковую перегородку выполняли с помощью изогнутого под боль-

шим радиусом стилета с дистальной кривизной кзади. Данная модификация стилета не затрудняла прохождение электрода через отверстие трехстворчатого клапана и позволяла позиционировать электрод в наиболее оптимальной области межжелудочковой перегородки.

После имплантации (госпитальный период): ЭКГ, тестирование параметров ЭКС с помощью программатора, рентгенография грудной клетки, холтеровское мониторирование ЭКГ (при выявлении признаков неэффективной стимуляции).

Повторные визиты: ЭКГ, оценка работы ЭКС с помощью программатора, рентгенография грудной клетки, трансторакальная эхокардиография, тест 6-минутной ходьбы, оценка уровня натрийуретического пептида, функции почек, лабораторный контроль (общий анализ крови, оценка показателей липидного и углеводного обмена), ультразвуковое исследование вен верхних конечностей.

Критерии оценки результатов лечения

На этапе госпитализации – отсутствие необходимости перепрограммирования параметров стимуляции вследствие дисфункций систем ЭКС; повторные вмешательства в связи с дисфункцией системы ЭКС. При повторных визитах (через 6 и 12 мес.) – отсутствие кардиальных осложнений на фоне неэффективной стимуляции (кардиальная смерть, ухудшение функционального класса ХСН), а также отклонений в морфофункциональных параметрах сердца, отсутствие необходимости перепрограммирования параметров стимуляции.

Статистический анализ результатов проводился с использованием пакета программ Statistica 10.0 для MS Windows. Полученные результаты клинического исследования анализировали с помощью методов вариационной статистики с вычислением средней арифметической (M), среднего квадратического отклонения (δ), средней ошибки средней арифметической (m). Качественные признаки описывали простым указанием количества и доли в процентах для каждой категории. Проводили проверку нормальности распределения количественных признаков с использованием

критерия Шапиро-Уилка. В случае, когда закон распределения измеряемых величин можно было считать нормальным, был использован t-критерий Стьюдента. Для признаков, не отвечающих требованиям нормального распределения, использовали непараметрический тест Манна-Уитни (U-тест). Значения в таблице представлены в виде медианы и межквартильного интервала. Оценку эффективности проводимого лечения осуществляли согласно принципам доказательной медицины по показателям снижения относительного и абсолютного риска осложнений, отношения шансов.

Результаты

В ходе ретроспективного этапа исследования среди 78 пациентов с выявленными дисфункциями системы ЭКС у 7 (9%) человек зарегистрировано преждевременное истощение источника питания ЭКС вследствие неадекватного программирования ЭКС (не использован режим «Autocapture») и дефект изоляции электродов, у 5 (6,4%) пациентов – синдром ЭКС вследствие наличие вентрикуло-атриального проведения и диссинхронии миокарда, еще у 24 (30,8%) пациентов зарегистрирована неэффективная стимуляция вследствие дислокации эндокардиального электрода.

У 20 (25,6%) больных практически в 4 раза возросли значения порога стимуляции в отдаленном периоде наблюдения по сравнению с данными, полученными по окончании стационарного лечения. Так, средние значения порога стимуляции составили 1,75 Вольт при длительности импульса 0,5 мс. Амплитуда внутрисердечного сигнала в послеоперационном периоде составила в среднем 7,7 мВ и не превышала более 12,2 мВ. При повторных визитах средние показатели амплитуды внутрисердечного сигнала составили 8,52 мВ. Средние показатели импеданса электродов, измеренного при выписке пациента из стационара, находились в пределах от 527 до 975 Ом. При повторных визитах, у 4 (5,1%) пациентов отмечено снижение импеданса до 103 Ом, а у 10 (12,8%) пациентов – повышение до 3745 Ом (табл. 5).

Таким образом, наиболее часто наблюдались дислокация эндокардиального электрода (30,8%),

Таблица 5
Средние значения параметров кардиостимуляции в послеоперационном периоде и во время повторных визитов (n = 78)

Table 5
Average pacing parameters in the postoperative period and during repeated visits (n = 78)

Сроки наблюдения	Порог стимуляции (Вольт) 95% ДИ	Амплитуды внутрисердечного сигнала (мВ) 95% ДИ	Импеданс (Ом) 95% ДИ
Госпитальный период	1,75 (0,8–2,7)	7,7 (3,2–12,2)	751 (527–975)
Повторные визиты	7,55 (1,4–13,7)	8,52 (2,8–14,25)	1674 (103–3745)

Таблица 6
Основные причины дисфункций системы ЭКС
Table 6
Main causes of PM malfunctions

Причины дисфункций	Виды дисфункций	Коэффициент корреляции (r)	p - значение
Кардиальные факторы			
Прогрессирование клапанных пороков сердца	нарушение чувствительности; повышение порога стимуляции	0,77–0,84	0,001
Постинфарктный кардиосклероз	нарушение чувствительности; дислокация электрода; повышение порога стимуляции	0,71–0,89	0,001
Воспалительные заболевания миокарда и эндокарда	нарушение чувствительности; повышение порога стимуляции	0,81–0,87	0,018
Диссинхрония миокарда вследствие апикальной желудочковой стимуляции	нарушение чувствительности; синдром ЭКС	0,77–0,82	0,032
Кардиомиопатии	нарушение чувствительности; дислокация электрода; повышение порога стимуляции синдром ЭКС	0,74–0,98	0,001
Наличие вентрикуло-атриального проведения до имплантации ЭКС	нарушение чувствительности; синдром ЭКС.	0,77–0,88	0,012
Операция на открытом сердце	нарушение чувствительности; дислокация электрода; повышение порога стимуляции	0,76–0,88	0,001
Внекардиальные факторы			
Декомпенсация сахарного диабета	повышение импеданса; повышение порога стимуляции	0,62–0,68	0,024
Химио- и лучевая терапия по поводу онкологических заболеваний	повышение импеданса; повышение порога стимуляции; нарушение чувствительности	0,68–0,88	0,001
ИМТ ниже 25 кг/м ²	дислокация электрода	0,96	0,001
Длительный, а также неконтролируемый прием кортикостероидных препаратов и иммунодепрессантов вследствие прогрессирования ХОБЛ и системных заболеваний соединительной ткани	повышение импеданса; повышение порога стимуляции; нарушение чувствительности	0,82–0,94	0,001
Несвоевременное и неадекватное программирование ЭКС	нарушение чувствительности; повышение порога стимуляции; синдром ЭКС; преждевременное истощение источника питания	0,86–0,98	0,001
Дефект изоляции электрода	снижение импеданса; повышение порога стимуляции; нарушение чувствительности; преждевременное истощение источника питания	0,88–0,94	0,001
Нарушение функции почек (пациенты на гемодиализе)	повышение импеданса; повышение порога стимуляции; нарушение чувствительности	0,62–0,78	0,041
Кальцификация электродов вследствие гиперурикемии	повышение импеданса; повышение порога стимуляции; нарушение чувствительности	0,58–0,64	0,032

повышение порога стимуляции (25,6%), изменение импеданса эндокардиального электрода (17,9%) и нарушение чувствительности (10,3%). Кроме того, у 9% пациентов было обнаружено преждевременное истощение источника питания ЭКС, а у 6,4% пациентов – синдром ЭКС (пейсмейкерный синдром). Детальный анализ причин развития дисфункции представлен в таблице 6.

Нами выявлено, что чаще всего с дисфункциями ассоциируются расширенные правые камеры сердца на фоне клапанных пороков и дилатационной

кардиомиопатии, отрицательное ремоделирование миокарда на фоне химио- и лучевой терапии, постинфарктного кардиосклероза в зоне имплантации электрода, а также несвоевременное и неадекватное программирование ЭКС.

Кроме того, интересной находкой была полученная взаимосвязь между развитием дисфункций и гиперурикемией, а также повышением уровня мочевины и креатинина крови, длительным и неконтролируемым приемом стероидных препаратов и бронходилататоров.

Таблица 7

Меры профилактики дисфункций системы ЭКС у пациентов с факторами риска их развития

Table 7

Measures for prevention of PM malfunctions in patients with risk factors for their development

<ul style="list-style-type: none"> У пациентов с ХИБС – обязательное решение вопроса о необходимости реваскуляризации миокарда во избежание нарушения систолической функции миокарда. Целесообразно уменьшение частоты стимуляции для увеличения диастолической перфузии коронарных артерий. При наличии в анамнезе ПИКС – имплантация желудочкового электрода в межжелудочковую перегородку. Возможно увеличение базовой частоты стимуляции в целях профилактики усугубления клинических проявлений ХСН. Планирование более частых визитов, особенно для низкокомплаентных пациентов.
<ul style="list-style-type: none"> Кардиомиопатия. Желудочковый электрод имплантировать в верхушку правого желудочка, использовать электрод с активной фиксацией. Пациентам старше 65 лет и противопоказаниями к выполнению спиртовой абляции или миоэктомии обязательно запрограммировать кардиостимулятор в режим DDD в сочетании с укороченным АВ-интервалом.
<ul style="list-style-type: none"> ХОБЛ. Обязательное выполнение спирометрии до имплантации ЭКС, а также оценка толщины миокарда методом эхокардиографии. Целесообразна имплантация желудочкового электрода в межжелудочковую перегородку. В послеоперационном периоде при каждом плановом повторном визите контроль импеданса электродов и порога стимуляции: часто бывает увеличение указанных параметров вследствие нарушения электролитного баланса, возникающего на фоне длительного приема бронходилататоров (β_2-агонисты и кортикостероиды). Обязательное выполнение трансторакальной эхокардиографии с целью исключения возможного выпота в перикардиальной и плевральной полости, что влияет на изменение импеданса электродов. Хроническая болезнь почек и подагра. Следить за водно-электролитным балансом, как в пред-, так и в послеоперационном периоде. Нормализовать уровень мочевой кислоты во избежание избыточной кальцификации электродов.
<ul style="list-style-type: none"> Злокачественные новообразования. Увеличить кратность проверки параметров стимуляции (до 1 раза в 3 мес.) и особенно во время прохождения курса химио- или лучевой терапии. При каждом повторном визите выполнять трансторакальную эхокардиографию с целью исключения выпота в плевральной или перикардиальной полостях и оценку морфофункциональных параметров (возможно ремоделирование миокарда с последующей дислокацией электродов). После курса лучевой терапии целесообразно выполнение МРТ сердца с контрастированием для оценки величины фиброза миокарда и последующего изменения параметров стимуляции в случае увеличения его объема.

Основываясь на полученных данных в отношении пациентов с имеющимися факторами риска возникновения дисфункций системы ЭКС, нами были предложены и усовершенствованы меры их профилактики (табл. 7).

На II этапе в исследование вошли 72 из 188 оперированных больных, у которых были выявлены факторы риска развития дисфункций на дооперационном этапе (табл. 8).

Следует отметить, что данная когорта пациентов также имела отягощенный коморбидный фон.

Количество имплантированных отечественных и зарубежных кардиостимуляторов было в равных соотношениях. Всем больным имплантированы биполярные электроды, при этом 77,8% желудочковых электродов были с активным типом фиксации, 22,2% – с пассивным типом фиксации. Желудочковые электроды были имплантированы преимущественно в среднюю треть межжелудочковой перегородки (83,3%).

Отдаленные результаты лечения у всех пациентов, исследуемых на II этапе, удалось проследить через 6 и 12 мес.

В раннем послеоперационном периоде средние показатели порога стимуляции составили 1,29 В (0,85–1,73; 95% ДИ) при длительности импульса 0,5 мс. При повторных визитах достоверного увеличения среднего показателя порога стимуляции не выявлено (табл. 9).

Таблица 8

Факторы риска развития дисфункций системы ЭКС у пациентов на II этапе исследования

Table 8

Risk factors for PM malfunctions at stage II of the study

Факторы риска	n = 72 (100%)
Кардиальные факторы	
Приобретенные пороки сердца:	18 (25)
• митрального клапана (n, %)	5 (6,9)
• аортального клапана (n, %)	13 (18,1)
Постинфарктный кардиосклероз	30 (41,7)
Воспалительные заболевания миокарда и эндокарда	7 (8,9)
Кардиомиопатия	8 (11,1)
Операция на открытом сердце в анамнезе	18 (25)
Некардиальные факторы	
Декомпенсация сахарного диабета	24 (33,3)
Химио- и лучевая терапия по поводу онкологических заболеваний	10 (13,9)
ИМТ ниже 25 кг/м ²	24 (33,3)
Длительный прием кортикостероидных препаратов и иммунодепрессантов вследствие прогрессирования ХОБЛ и системных заболеваний соединительной ткани	31 (43,1)
Нарушение функции почек (пациенты на гемодиализе)	16 (22,2)
Гиперурикемии вследствие подагры	9 (12,1)

Таблица 9

Средние значения параметров кардиостимуляции в послеоперационном периоде и во время повторных визитов (95% ДИ)

Table 9

Average pacing parameters in the postoperative period and during repeated visits (95% CI)

Сроки наблюдения	Порог стимуляции (Вольт)	Амплитуды внутрисердечного сигнала (мВ)	Импеданс (Ом)
Послеоперационный период	1,29 (0,85–1,73)	6,71 (6,17–7,25)	584 (425–743)
на 6-й мес.	1,55 (1,18–1,93)	8,85 (8,43–9,27)	1660 (478–2843)
на 12-й мес.	1,64 (1,12–2,17)	9,3 (8,84–9,77)	464 (143–785)

Амплитуда внутрисердечного сигнала в послеоперационном периоде составила 6,71 (6,17–7,25; 95% ДИ). При повторном визите на 6 мес. средние значения амплитуды внутрисердечного сигнала возросли до 8,85 мВ, а на 12 мес. до 9,3 мВ. При этом данные показатели находились в пределах допустимых норм для данного периода наблюдения (табл. 9).

На госпитальном этапе дисфункций систем ЭКС, требующих изменений параметров кардиостимуляции, не наблюдалось. Повторные вмешательства в связи с дисфункцией системы ЭКС также не выполнялись.

Через 6 мес. после операции у 1 (1,4%) пациента отмечено повышение импеданса до 2843 Ом, причиной которого явился неконтролируемый прием пациентом высоких доз кортикостероидов в связи с декомпенсацией ХОБЛ. После коррекции дозы кортикостероидов импеданс желудочкового электрода нормализовался. Таким образом, через 6 мес. наблюдения дисфункция системы ЭКС была выявлена у 1 (1,4%) пациента. Кардиальных осложнений (смерть, ухудшение функционального класса ХСН) на фоне возникшей дисфункции не зарегистрировано. Морфофункциональные параметры сердца достоверно не различались по сравнению их с дооперационными показателями. Перепрограммирования параметров стимуляции, кроме вышеуказанного одного пациента, не требовалось.

Спустя 12 мес. у 2 (2,8%) пациентов наблюдалось снижение импеданса до 215 и 143 Ом соответственно. Причиной данных нарушений была дислокация желудочкового электрода. После коррекции положения электрода параметры кардиостимуляции восстановились до нормальных значений. Таким образом, общая частота дисфункций, потребовавших повторных вмешательств на данном этапе наблюдения, составила 2,8%. Кардиальных осложнений на фоне возникших дисфункций не наблюдалось. Изменений морфофункциональных параметров сердца по сравнению с первичными данными не выявлено.

Обсуждение

Внедрение новых функций в работу современных кардиостимуляторов и программаторов способствовало значительному снижению отдаленных осложнений

и повторных операций, что, в свою очередь, повлияло на увеличение количества операций у больных с брадиаритмиями [12, 13]. Кроме того, имеются единичные сообщения о том, что количество дисфункций системы ЭКС за последние годы значительно снизилось [8]. Тем не менее, согласно мнению многих исследователей, всегда сохраняется риск развития дисфункций системы ЭКС [1, 3, 4, 6, 7]. В то же время в клинической практике отсутствуют общепринятые протоколы профилактики подобных нарушений в работе ЭКС [5, 6].

Оценка частоты повторных операций, связанных с развитием дисфункций, также противоречивы. Так, в США за период с 2002 по 2009 г. среди имплантированных 2,25 млн кардиостимуляторов, эксплантация устройства выполнена 8 834 пациентам в связи с подтвержденной дисфункцией. При этом летальный исход, обусловленный дисфункцией кардиостимулятора, был зарегистрирован у 30 пациентов. Данное исследование четко демонстрирует, что частота дисфункций в реальной клинической практике остается чрезвычайно высокой, при этом выявить их удается лишь у пациентов с высокой приверженностью к лечению [14].

В Германии из 77 283 имплантированных кардиостимуляторов заменено 17 085 устройств и проведено 11 383 ревизионных операций с заменой источника питания либо полной эксплантацией системы. При этом следует отметить, что частота показаний к ревизионным вмешательствам из-за дисфункций увеличилась с 0,9% в 2015 г. до 2,8% в 2017 г. [15].

Н.С. Bowman и соавт. (2021) продемонстрировали данные 7-летнего исследования, в котором дисфункция системы ЭКС наблюдалась у 24% оперированных пациентов, при этом повторное вмешательство потребовалось 22% больных [8].

В представленной работе проведен анализ большого количества клинических наблюдений, дана детальная оценка демографических, анамнестических, инструментальных факторов, которые способствовали выявлению дисфункций системы ЭКС, возникших в различные сроки наблюдения. Кроме того, изучены причины их развития, способствовавшие разработке

и усовершенствованию мер профилактики дисфункций, особенно у пациентов с имеющимися факторами риска.

Предложенные меры профилактики в целом показали высокую эффективность – низкая частота дисфункций через 6 и 12 мес. наблюдения и полное их отсутствие в раннем послеоперационном периоде. Повторное вмешательство потребовалось лишь 2 (2,8%) больным через 12 мес. после операции в связи с зарегистрированной неэффективной стимуляцией и сниженным импедансом на фоне поздней дислокации желудочковых эндокардиальных электродов. При этом данные дисфункции не сопровождалась кардиальными осложнениями и изменением морфофункциональных параметров сердца. Причинами возникших дислокаций у одного пациента могла быть полученная тяжелая травма, у другого – профессиональная вредность, связанная с постоянной вибрацией.

Заключение

Таким образом, хирургическое лечение больных с брадиаритмиями с факторами риска развития дисфункций ЭКС, прооперированных с применением предложенных мер профилактики, показало высокую эффективность в снижении частоты возникновения дисфункций, а также кардиальных осложнений, связанных с неадекватной стимуляцией в отдаленном периоде наблюдений.

Вклад авторов

Концепт и дизайн исследования: Д.А. Максимкин
Получение, анализ и интерпретация данных:
 С.О. Кадыралиев, А.Г. Файбушевич
Написание статьи: С.О. Кадыралиев
Корректировка статьи: Все авторы
Утверждение окончательной версии для публикации:
 Все авторы

Author contributions

Concept and design: Maximkin
Acquisition, analysis, or interpretation of data: Kadyraliev, Faybushevich
Manuscript drafting: Kadyraliev
Manuscript revising: All authors
Final approval of the version to be published: All authors

Литература/References

1. Cingolani E, Goldhaber JJ, Marbán E. Next-generation pacemakers: from small devices to biological pacemakers. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(3):139–150. PMID: 29143810. PMID: PMC6261336. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.165>
2. Mulpuru SK, Madhavan M, McLeod CJ, Cha YM, Friedman PA. Cardiac pacemakers: function, troubleshooting, and management: part 1 of a 2-part series. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(2):189–210. PMID: 28081829. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.061>
3. Ревিশвили А.Ш., Артюхина Е.А., Глезер М.Г. и др. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(4):203–245. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4448>

4. Revishvili AS, Artyukhina EA, Glezer MG, et al. 2020 Clinical practice guidelines for bradyarrhythmias and conduction disorders. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):203–245. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4448>
4. Fumagalli S, Potpara TS, Bjerregaard Larsen T, et al. Frailty syndrome: an emerging clinical problem in the everyday management of clinical arrhythmias. The results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace.* 2017;19(11):1896–1902. PMID: 29040554. <https://doi.org/10.1093/europace/eux288>
5. Сапельников О.В., Куликов А.А., Черкашин Д.И. и др. Удаление электродов имплантированных систем. Состояние проблемы. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2019;23(4):47–52. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2019-4-47-52>
5. Sapelnikov OV, Kulikov AA, Cherkashin DI, et al. Removal of electrodes of implanted systems. The state of the problem. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya.* 2019;23(4):47–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2019-4-47-52>
6. Domagała S, Domagała M, Chyla J, Wojciechowska C, Janion M, Polewczyk A. Complications of electrotherapy – the dark side of treatment with cardiac implantable electronic devices. *Postepy Kardiol Interwencyjnej.* 2018;14(1):15–25. PMID: 29743900. PMID: PMC5939541. <https://doi.org/10.5114/aic.2018.74351>
7. Gómez-Polo JC, Higuera Nafria J, Martínez-Losas P, Cañadas-Godoy V, Bover-Freire R, Pérez-Villacastín J. Poor knowledge of potentially lethal electrocardiographic patterns in asymptomatic patients among noncardiologist physicians, and underestimation of their seriousness. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017;70(6):507–508. PMID: 28277265. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.09.021>
8. Bowman HC, Shannon KM, Biniwale R, Moore JP. Cardiac implantable device outcomes and lead survival in adult congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2021;324:52–59. PMID: 32941867. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.09.027>
9. Шаваров А.А., Джанджгава А.О., Ардашев А.В. Нарушения функционирования электрокардиостимуляторов и кардиовертеров-дефибрилляторов. В: Под ред. Проф. А.В. Ардашева. *Клиническая аритмология.* ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2009:689–705.
9. Shavarov AA, Dzhandzhgava AO, Ardashev AV. Malfunction of pacemakers and defibrillators. In: Ardashev AV, ed. *Clinical Arrhythmology.* ID «MEDPRAKTIKA-M»; 2009:689–705. (In Russ.).
10. Montgomery JA, Ellis CR. Longevity of cardiovascular implantable electronic devices. *Card Electrophysiol Clin.* 2018;10(1):1–9. PMID: 29428130. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2017.11.001>
11. Martínez-Losas P, Higuera J, Gómez-Polo JC, et al. The influence of computerized interpretation of an electrocardiogram reading. *Am J Emerg Med.* 2016;34(10):2031–2032. PMID: 27489186. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.07.029>
12. Дубровский И.А. Эффективность применения отечественных и зарубежных электрокардиостимуляторов в клиниках России. *Вестник аритмологии.* 2013;(71):79–80.
12. Dubrovsky IA. Effectiveness of application of cardiac pacemakers manufactured in Russia and outside Russia in Russian hospitals. *Vestnik aritmologii.* 2013;(71):79–80. (In Russ.).
13. Ревিশвили А.Ш., Ломидзе Н.Н., Абдрахманов А.С. и др. Мобильный телемониторинг для ранней диагностики изменений состояния пациентов с применением технологии Home Monitoring. *Вестник аритмологии.* 2019;26(2):5–13. <https://doi.org/10.35336/VA-2019-2-5-13>
13. Revishvili AS, Lomidze NN, Abdrakhmanov AS, et al. Remote monitoring for early diagnostics of patient's state changes with home monitoring technology. *Vestnik aritmologii.* 2019;26(2):5–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.35336/VA-2019-2-5-13>

14. Maisel WH, Moynahan M, Zuckerman BD, et al. Pacemaker and ICD generator malfunctions: analysis of Food and Drug Administration annual reports. *JAMA*. 2006;295(16):1901–1906. PMID: 16639048. <https://doi.org/10.1001/jama.295.16.1901>

15. Markewitz A; Bundesfachgruppe Herzschrittmacher und Defibrillatoren. Annual report 2017 of the German pacemaker- and defibrillator register - Part 2: implantable cardioverter defibrillators (ICD). : Working group on Cardiac pacemaker and implantable cardioverter-defibrillators at the IQTIG - Institute of Quality Assurance and Transparency in Healthcare. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2019;30(4):389–403. Published correction appears in *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2020;31(1):100. (In German). PMID: 31705261. <https://doi.org/10.1007/s00399-019-00648-9>

Сведения об авторах

Кадыралиев Саматбек Орозбекович, аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского института, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-8674-3432>

Файбушевич Александр Георгиевич, к. м. н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского института, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-1933-6842>

Максимкин Даниил Александрович, к. м. н., доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского института, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3593-436X>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Samatbek O. Kadyraliev, Postgraduate Student, Department of Hospital Surgery with the Pediatric Surgery Course, Institute of Medicine, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-8674-3432>

Alexander G. Faybushevich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Hospital Surgery with the Pediatric Surgery Course, Institute of Medicine, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1933-6842>

Daniil A. Maximkin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Hospital Surgery with the Pediatric Surgery Course, Institute of Medicine, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3593-436X>

Conflict of interest: none declared.



Выживаемость пациентов с первичной меланомой кожи, в зависимости от уровня поверхностного белка PD-L1 в ткани опухоли и способа хирургического лечения

©С.А. Яргунин^{1*}, И.В. Решетов^{2,3,4}, Я.Н. Шойхет⁵, С.И. Самойлова^{3,4},
О.Ю. Чухрай¹, С.Н. Пятаков⁶

¹ Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар, Россия

² Институт кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

³ Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

⁴ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА, Москва, Россия

⁵ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

⁶ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* С.А. Яргунин, Клинический онкологический диспансер № 1, 350040, Краснодар, ул. Димитрова, 146, syargya@yandex.ru

Поступила в редакцию 18 августа 2023 г. Исправлена 10 сентября 2023 г. Принята к печати 29 сентября 2023 г.

Резюме

Актуальность: Уровень PD-L1 в основном используется для прогнозирования эффекта лекарственного лечения пациентов с меланомой. Несмотря на радикальный характер операций у этих больных, частота прогрессирования болезни остается высокой. Представляется интересным изучение взаимосвязи уровня PD-L1 в опухоли и вариантов хирургического лечения меланомы кожи (МК) с выживаемостью пациентов.

Цель исследования: Анализ влияния уровня PD-L1 первичной МК у пациентов от разных объемов иссечения опухоли и вариантов закрытия операционного дефекта.

Материалы и методы: Использованы данные 143 пациентов с первичной МК 0–IIIc st., рандомизированные на 2 группы: основную (с широким иссечением опухоли и пластическим замещением дефекта тканей) и группу сравнения (стандартное удаление опухоли) с разным уровнем PD-L1 (IC%). Оценивалась 5-летняя выживаемость больных.

Результаты: Выявлена взаимная зависимость уровня PD-L1 на выживаемость пациентов 0–IIIc st. от объема удаляемых тканей и способа закрытия дефекта.

Выводы: Выживаемость без прогрессирования (ВБП) за 5 лет пациентов с первичной МК 0–IIa st. была выше, чем с IIb–IIIc st., независимо от уровня PD-L1. У пациентов с первичной МК 0–IIa st. и низким уровнем PD-L1 < 5 ВБП была выше на 26,3% ($p = 0,013$), чем у пациентов с высоким уровнем PD-L1 ≥ 5 . У пациентов основной группы 0–IIa st. и низким уровнем PD-L1 < 5 выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость были выше на 25,0% ($p = 0,017$) и 16,7% ($p = 0,045$), чем у пациентов с тем же уровнем PD-L1 группы сравнения. У пациентов основной группы с 0–IIIc st. и высоким уровнем PD-L1 ≥ 5 ВБП за 5 лет была выше, чем у пациентов из группы сравнения на 21,2% ($p = 0,033$).

Ключевые слова: меланома кожи, широкое иссечение, уровень PD-L1, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость

Цитировать: Яргунин С.А., Решетов И.В., Шойхет Я.Н., Самойлова С.И., Чухрай О.Ю., Пятаков С.Н. Выживаемость пациентов с первичной меланомой кожи, в зависимости от уровня поверхностного белка PD-L1 в ткани опухоли и способа хирургического лечения. *Инновационная медицина Кубани.* 2023;8(4):42–50. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-42-50>



Survival of Patients With Primary Cutaneous Melanoma Based on the Level of the Surface Protein PD-L1 in the Tumor Tissue and the Surgical Treatment Option

©Sergey A. Yargunin^{1*}, Igor V. Reshetov^{2,3,4}, Yakov N. Shoykhet⁵, Svetlana I. Samoylova^{3,4}, Olga Yu. Chukhrai¹, Stanislav N. Pyatakov⁵

¹ Clinical Oncology Dispensary No. 1, Krasnodar, Russian Federation

² L.L. Levshin Institute of Cluster Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russian Federation

⁵ Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

⁶ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Sergey A. Yargunin, Clinical Oncology Dispensary No. 1, ulitsa Dimitrova 146, Krasnodar, 350040, Russian Federation, syargya@yandex.ru

Received: August 18, 2023. Received in revised form: September 10, 2023. Accepted: September 29, 2023.

Abstract

Background: The PD-L1 level is mainly used to predict the effect of drug treatment in patients with melanoma. Despite the radical nature of surgery in these patients, the rate of disease progression remains high. Therefore, it is important to study the relation between the PD-L1 level in the tumor and surgical treatment options for cutaneous melanoma and patient survival.

Objective: To analyze the effect of the PD-L1 level in patients with primary cutaneous melanoma at different levels of tumor excision and options for closing the surgical defect.

Materials and methods: We used data of 143 patients with stage 0-IIIC primary cutaneous melanoma who were randomized into 2 groups: the main group (wide excision of the tumor and plastic repair of the tissue defect) and the comparison group (standard tumor removal) with different PD-L1 levels (IC [immune cells] %). The 5-year survival of patients was estimated.

Results: We found the mutual dependence of the PD-L1 level and the survival of patients with stage 0-IIIC melanoma on the extent of the tissues removed and the option for closing the defect.

Conclusions: The 5-year progression-free survival in patients with stage 0-IIA primary cutaneous melanoma was higher than that of those with stage IIB-IIIC melanoma regardless of the PD-L1 level. In patients with stage 0-IIA primary cutaneous melanoma and the low PD-L1 level (<5), progression-free survival was 26.3% higher ($P=.013$) than that of those with the high PD-L1 level (≥ 5). In patients from the main group with stage 0-IIA melanoma and the low PD-L1 level (<5), progression-free survival was 25% higher ($P=.017$) and overall survival was 16.7% higher ($P=.045$) compared with patients from the control group with the same PD-L1 level. In patients from the main group with stage 0-IIIC melanoma and the high PD-L1 level (≥ 5), the 5-year progression-free survival was 21.2% higher ($P=.033$) compared with patients from the comparison group.

Keywords: cutaneous melanoma, wide excision, PD-L1 level, progression-free survival, overall survival

Cite this article as: Yargunin SA, Reshetov IV, Shoykhev YN, Samoylova SI, Chukhrai OYu, Pyatakov SN. Survival of patients with primary cutaneous melanoma based on the level of the surface protein PD-L1 in the tumor tissue and the surgical treatment option. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;8(4):42–50. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-42-50>

Введение

Прогрессирование меланомы кожи (МК) определяется сложным взаимодействием между окружающей средой и опухолью через систему секреции онкогенных медиаторов [1]. Любое хирургическое вмешательство неизбежно влечет естественные реакции организма по заживлению с присоединением воспаления и лимфангиогенезом [2]. Неблагоприятным прогностическим фактором может быть рубцевание, и как результат рубцевания – лимфатическая недостаточность после операции [3, 4]. Увеличивающаяся жесткость кожи способствует чрезмерной активации фибробластов и усилению генерации коллагена и фибронектина, что снова увеличивает жесткость кожи [5]. Длительное воспаление приводит к повышению плотности лимфатических сосудов, гиперплазии и расширению сосудистой лимфатической сети, соответственно, регионарному метастазированию в лимфатические узлы, что сказывается на худшей

выживаемости [6–8]. Давно идет поиск предикторов выживаемости пациентов с МК [9]. Общеизвестными прогностическими факторами меланомы являются ее толщина, митотический индекс, изъязвление, состояние регионарных лимфатических узлов, лимфоваскулярная инвазия [10–12]. Эти данные имеются в классификации Американского объединенного комитета по злокачественным опухолям (American Joint Commission on Cancer, AJCC), куда добавлены количество митозов, наличие отдаленных метастазов [13]. Независимым предиктором общей выживаемости также является регрессия опухоли [14]. Молекулярные биомаркеры, такие как PD-L1 на опухолевых клетках, в основном используются для прогноза ответов на лечение и связанную с терапией выживаемость [15]. Хотя микроокружение МК является необходимым условием иммунного ответа, одного этого фактора недостаточно для прогнозирования иммунного ответа [16]. Вероятно, это может быть связано с тесной корреляцией

воспаления с иммунорегуляторными механизмами, что указывает на взаимосвязь иммунной супрессии с иммунной активацией [16, 17]. С целью установления значимых факторов и наблюдения за пациентами с МК применялись различные методы, такие как оценка удаленных опухолей, использование биомаркеров и методов визуализации [18]. Результаты выживаемости пациентов с одной и той же стадией могут широко различаться, а использование только системы определения стадии AJCC имеет ограничения, поэтому необходим дальнейший поиск прогностических маркеров [12, 19]. Возникает необходимость поиска предикторов, возможно, с пересмотром лекарственной терапии, которые могут иметь прогностическое значение при выборе способов оперативного лечения, которые снизят риск грубого рубцевания пациентов с первичной МК и улучшат их выживаемость.

Материалы и методы

В основу исследования положены данные о 143 пациентах с МК 0–IIIc st. (60 пациентов с 0–IIa st., 70 пациентов с IIb–IIc st. и 13 пациентов с IIIb–IIIc st.). Основным критерием включения в исследование считалось наличие письменного информационного согласия на участие. Локальный этический комитет – Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения (выписка из протокола № 8 от 10.07.2017 г.). Пациенты с первичной МК 0–IIIc st. исследовались по уровню PD-L1 (IC%). Всего обследовано 143 образца тканей пациентов. Пациен-

тов с уровнем PD-L1 < 5 было 53 (37,1%), пациентов с уровнем PD-L1 ≥ 5 – 90 (62,9% от n = 143). Применены методы статистической обработки полученного материала: частотный анализ, точный критерий Фишера и Z-тест для проверки равенства долей. Используются пакеты MedCalc 12.5 (MedCalc Software Ltd, Бельгия) и SPSS 23.0 (IBM Corp., США).

Всем больным выполнено удаление первичной меланомы кожи. Пациенты рандомизированы на 2 группы. В основной группе (n = 85; 59,4%) были пациенты с широким иссечением (большим от стандартного) первичной МК и пластическим замещением дефекта, выполненного для исключения натяжения краев раны (35 пациентов с 0–IIa st., 42 пациента с IIb–IIc st. и 8 пациентов с IIIb–IIIc st.). В группу сравнения (n = 58; 40,6%) вошли пациенты со стандартным иссечением первичной опухоли и линейным ушиванием дефекта (25 пациентов с 0–IIa st., 28 пациентов с IIb–IIc st. и 5 пациентов с IIIb–IIIc st.). Мужчин было 42 (30 в основной группе и 12 – в группе сравнения), женщин – 101 (55 в основной группе и 46 – в группе сравнения). В основной группе пациентов с уровнем PD-L1 < 5 было 29 (34,1%), пациентов с уровнем PD-L1 ≥ 5 – 56 (65,9%) человек. В группе сравнения с уровнем PD-L1 < 5 было 24 (41,4%) пациента, с уровнем PD-L1 ≥ 5 – 34 (58,6%) человека. Между группами статистических различий не выявлено, p = 0,385 (табл. 1). Группы сравнивались в зависимости от уровня PD-L1 и объема хирургического иссечения с методом закрытия дефекта. Конечными точками

Таблица 1

Сравнение групп больных с меланомой кожи 0–IIIc st. по исследованию уровня поверхностного белка PD-L1 на поверхности иммунных клеток (IC%) в ткани опухоли

Table 1

Comparison of patient groups with stage 0–IIIc cutaneous melanoma according to the PD-L1 level on the surface of immune cells (IC%) in the tumor tissue

Уровень PD-L1 (IC%)	Все больные		Группы больных				p
			основная		сравнения		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
< 5	53	37,1	29	34,1	24	41,4	0,385
≥ 5	90	62,9	56	65,9	34	58,6	
Всего	143	100,0	85	100,0	58	100,0	

Таблица 2

Сравнение групп больных с меланомой кожи 0–IIa st. по исследованию уровня поверхностного белка PD-L1 на поверхности иммунных клеток (IC%) в ткани опухоли

Table 2

Comparison of patient groups with stage 0–IIa cutaneous melanoma according to the PD-L1 level on the surface of immune cells (IC%) in the tumor tissue

Уровень PD-L1 (IC%)	Все больные		Группы больных				p
			основная		сравнения		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
< 5	51	39,2	28	36,4	23	43,4	0,467
≥ 5	79	60,8	49	63,6	30	56,6	
Всего	130	100,0	77	100,0	53	100,0	

исследования являлись выживаемость без прогрессирования (ВБП) и скорректированная общая выживаемость (ОВ) за период 5 лет.

Основные сравнительные исследования уровня PD-L1 (IC%) проводились у пациентов с первичной МК 0–IIa st. Всего обследовано 130 образцов тканей пациентов. Пациентов с уровнем PD-L1 < 5 был 51 больной (39,2% от n = 130), пациентов с уровнем PD-L1 ≥ 5 – 79 (60,8% от n = 130) человек.

Пациентов с уровнем PD-L1 < 5 в основной группе (n = 77) было 28 (36,4%), пациентов с уровнем PD-L1 ≥ 5 было 49 (63,6%). В группе сравнения (n = 53) с уровнем PD-L1 < 5 было 23 (43,4%) пациента, с уровнем PD-L1 ≥ 5 – 30 (56,6%) пациентов.

Между группами статистических различий не выявлено ($p = 0,467$) (табл. 2).

Экспрессия PD-L1 оценивалась по стандартной методике [20]. Все тесты оценивались количественно в иммунных (IC%), опухолевых клетках (TC%). Результат отражался в процентах от 0 до 100. Сначала все образцы тканей окрашивались стандартно гематоксилин-эозином (рис. 1), затем на PD-L1 SP263. По результатам исследований все пациенты были разделены на подгруппы по уровню PD-L1 (IC%): < 5 (рис. 2–4) или ≥ 5 (рис. 5, 6). На рисунках 2–4, учитывая наличие гранулярного пигмента в опухоли, как положительная оценивалась только мембранная экспрессия на опухолевых клетках.

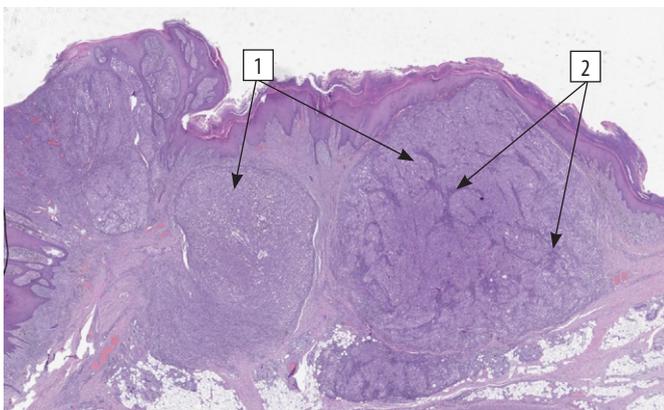


Рисунок 1. Меланома кожи. Общий план. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение ×100.

1 – опухолевые клетки, 2 – лимфоциты

Figure 1. Cutaneous melanoma. General view. Hematoxylin-eosin staining. Magnification ×100. 1 – Tumor cells. 2 – Lymphocytes

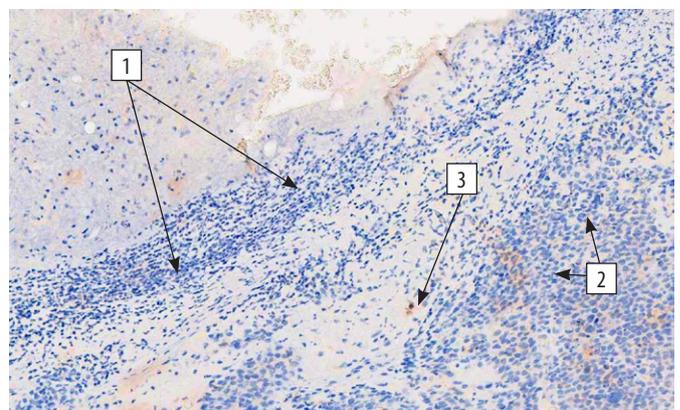


Рисунок 2. Меланома кожи. Окраска SP263. Экспрессия PD-L1: IC – 1%, TC – 0%, CPS < 1. Увеличение ×100.

1 – иммунные клетки, 2 – опухолевые клетки, 3 – меланофаг

Figure 2. Cutaneous melanoma. Staining with SP263. PD-L1 expression: IC [immune cells] – 1%, TC [tumor cells] – 0%, CPS [combined positive score] < 1. Magnification ×100. 1 – IC. 2 – TC. 3 – Melanophage

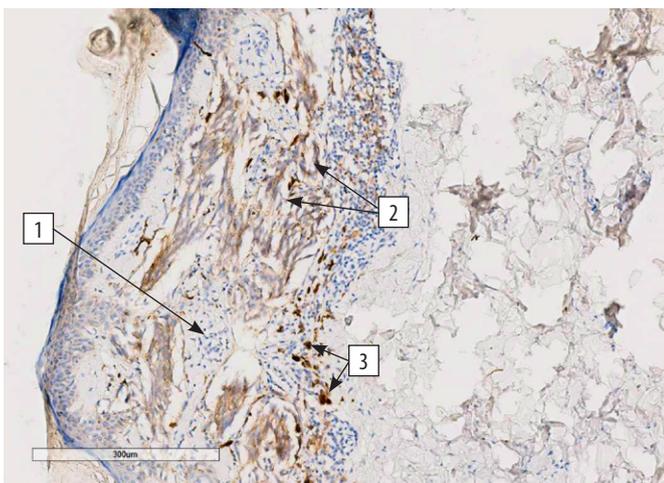


Рисунок 3. Меланома кожи. Окраска SP263. Экспрессия PD-L1: IC – 1%, TC – 1%, CPS – 2. Увеличение ×100.

1 – иммунные клетки, 2 – опухолевые клетки, 3 – меланофаги

Figure 3. Cutaneous melanoma. Staining with SP263. PD-L1 expression: IC – 1%, TC – 1%, CPS – 2. Magnification ×100. 1 – IC. 2 – TC. 3 – Melanophages

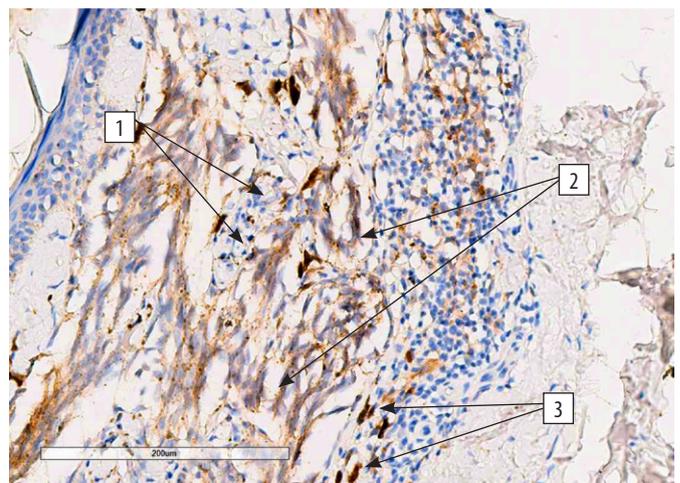


Рисунок 4. Меланома кожи. Окраска SP263. Экспрессия PD-L1: IC – 1%, TC – 1%, CPS – 2. Увеличение ×200.

1 – иммунные клетки, 2 – опухолевые клетки, 3 – меланофаги

Figure 4. Cutaneous melanoma. Staining with SP263. PD-L1 expression: IC – 1%, TC – 1%, CPS – 2. Magnification ×200. 1 – IC. 2 – TC. 3 – Melanophages

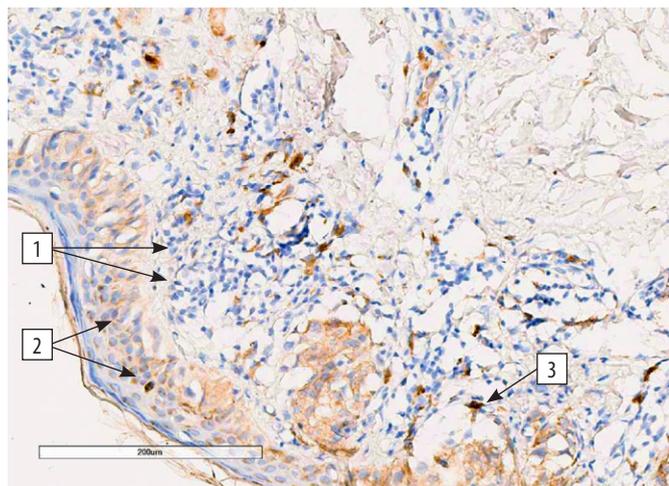


Рисунок 5. Меланома кожи. Окраска SP263. Экспрессия PD-L1: IC – 5%, TC – 40%, CPS – 45. Увеличение $\times 200$. 1 – иммунные клетки, 2 – опухолевые клетки, 3 – меланофаги
 Figure 5. Cutaneous melanoma. Staining with SP263. PD-L1 expression: IC – 5%, TC – 40%, CPS – 45. Magnification $\times 200$. 1 – IC. 2 – TC. 3 – Melanophage

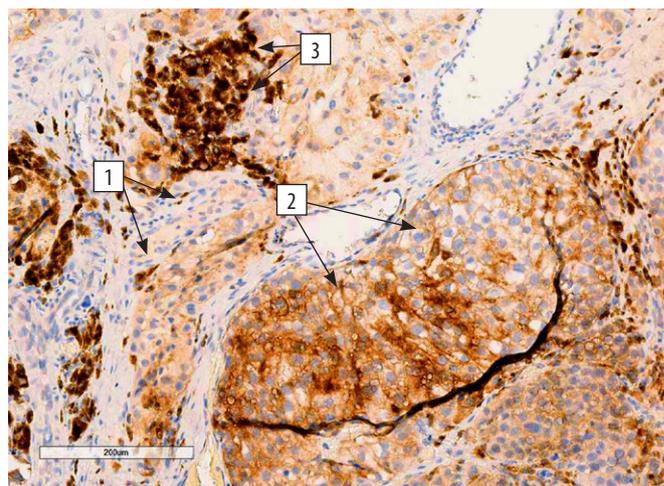


Рисунок 6. Меланома кожи. Окраска SP263. Экспрессия PD-L1: IC – 20%, TC – 30%, CPS – 50. Увеличение $\times 200$. 1 – иммунные клетки, 2 – опухолевые клетки, 3 – меланофаги
 Figure 6. Cutaneous melanoma. Staining with SP263. PD-L1 expression: IC – 20%, TC – 30%, CPS – 50. Magnification $\times 200$. 1 – IC. 2 – TC. 3 – Melanophages

Таблица 3

Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость пациентов за 5 лет с первичной меланомой кожи, в зависимости от уровня PD-L1 (по IC%)

Table 3

The 5-year progression-free and overall survival in patients with primary cutaneous melanoma based on the PD-L1 level (IC%)

Стадия	Уровень PD-L1 (IC%)	ВБП (n, %)	ОВ (n, %)
0–IIa st. (n = 60)	< 5 (n = 28)	25 (89,3)	23 (82,1)
	≥ 5 (n = 32)	21 (65,6)	27 (84,4)
Vs (PDL1 < 5/ ≥ 5), p		$\Delta 23,7\%$ (0,015)	$\Delta 2,3\%$ (0,592)
IIb–IIc st. (n = 70)	< 5 (n = 23)	8 (34,7)	11 (47,8)
	≥ 5 (n = 47)	21 (44,6)	31 (65,9)
Vs (PDL1 < 5/ ≥ 5), p		$\Delta 9,9\%$ (0,785)	$\Delta 18,1\%$ (0,927)
Vs (0–IIa st./ IIb–IIc) PDL1 < 5		$\Delta 54,6\%$ (< 0,001)	$\Delta 34,3\%$ (0,005)
Vs (0–IIa st./ IIb–IIc) PDL1 ≥ 5		$\Delta 21\%$ (0,034)	$\Delta 18,5\%$ (0,034)
IIIb–IIIc st. (n = 13)	< 5 (n = 2)	1 (50,0)	1 (50,0)
	≥ 5 (n = 11)	4 (36,4)	5 (45,5)
Vs (PD-L1 < 5/ ≥ 5), p		$\Delta 13,6\%$ (0,358)	$\Delta 4,5\%$ (0,453)

Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость за 5 лет пациентов с первичной меланомой кожи, в зависимости от уровня PD-L1 и стадии процесса

При изучении групп пациентов с разным уровнем PD-L1 (по IC%) с 0–IIa st. (n = 60) ВБП в группе с PD-L1 < 5 была 89,3%, что на 23,7% (p = 0,015) выше, чем у пациентов с PD-L ≥ 5 (65,6%). В ОВ статистических различий не выявлено (p = 0,592). С IIb–IIc st. (n = 70) в ВБП (p = 0,785) и ОВ статистических различий также не было выявлено (p = 0,927) (табл. 3).

При изучении групп пациентов с PD-L1 < 5 (по IC%) с 0–IIa st. и IIb–IIc st. получена статистически достоверная разница в 5-летней ВБП. У пациентов с 0–IIa st. выживаемость без прогрессирования была 89,3%, что было

больше на 54,6% (p < 0,001), чем у пациентов с IIb–IIc st. (34,7%). Также и 5-летняя ОВ у пациентов с 0–IIa st. была 82,1%, что было выше на 34,3% (p = 0,005) по сравнению с пациентами с IIb–IIc st. (47,8%) (табл. 3).

При изучении групп пациентов с 0–IIa и IIb–IIc st. с PD-L1 ≥ 5 (по IC%) получена статистически достоверная разница в ВБП. У пациентов с 0–IIa st. ВБП была 65,6%, что было больше на 21,0% (p = 0,034), чем у пациентов IIb–IIc st. (44,6%). ОВ у пациентов с 0–IIa st. была 84,4%, что было больше на 18,5% (p = 0,034), чем у пациентов с IIb–IIc st. (65,9%) (табл. 3).

Пациенты с IIIb–IIIc st. с PD-L1 < 5 (n = 2) и ≥ 5 (n = 11) не сравнивались из-за малого числа наблюдений. Статистически достоверной разницы внутри этой группы в ВБП и ОВ не получено.

Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость за 5 лет у пациентов с первичной меланомой кожи 0–IIa st., в зависимости от уровня PD-L1 и способа хирургического лечения

При сравнении групп пациентов с 0–IIa st. основной группы (n = 35) с разным уровнем PD-L1 (по IC%) ВБП с PD-L1 < 5 была 100,0%, что было на 26,3% (p = 0,013) выше, чем у пациентов с PD-L1 ≥ 5 (73,7%). В ОВ статистических различий не выявлено (p = 0,091) (табл. 4).

При сравнении групп пациентов с 0–IIa st. группы сравнения (n = 25) с разным уровнем PD-L1 (по IC%) не получено статистических различий в ВБП (p = 0,135) и ОВ (p = 0,344) (табл. 4).

При сравнении групп пациентов с 0–IIa st. с уровнем PD-L1 < 5 (по IC%) основной группы, ВБП за 5 лет была 100,0%, что выше на 25,0% (p = 0,017) по сравнению с пациентами с тем же уровнем PD-L1 из группы сравнения (75,0%). ОВ также у пациентов

основной группы была 100,0%, что выше на 16,7% (p = 0,045), чем у пациентов из группы сравнения (83,3%).

При сравнении групп пациентов с 0–IIa st. с уровнем PD-L1 ≥ 5 (по IC%) основной группы с группой сравнения не получено статистически значимых различий в ВБП (p = 0,123) и ОВ (p = 0,168) (табл. 4).

При сравнении групп пациентов с IIb–IIc st. с разным уровнем PD-L1 не выявлено статистически значимых различий в группах и подгруппах в ВБП и ОВ за 5 лет (табл. 5).

Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость за 5 лет у пациентов с первичной меланомой кожи 0–IIc st., в зависимости от уровня PD-L1 и способа хирургического лечения

При сравнении групп пациентов с 0–IIc st. с разным уровнем PD-L1 (по IC%) не получено статистических различий основной группы (n = 77) в ВБП

Таблица 4
Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость за 5 лет у пациентов с первичной меланомой кожи с 0–IIa st., в зависимости от уровня PD-L1 (по IC%) и способа хирургического лечения

Table 4
The 5-year progression-free and overall survival in patients with stage 0–IIA primary cutaneous melanoma based on the PD-L1 level (IC%) and the surgical treatment option

Группы сравнения	Уровень PD-L1 (IC%)	ВБП (n, %)	ОВ (n, %)
Широкое иссечение с пластикой (n = 35)	< 5 (n = 16)	16 (100,0)	16 (100,0)
	≥ 5 (n = 19)	14 (73,7)	17 (89,5)
Vs (PD-L1 < 5/≥ 5 пациентов с широким иссечением и пластикой), p		Δ26,3% (0,013)	Δ10,5% (0,091)
Станд. иссеч (n = 25)	< 5 (n = 12)	9 (75)	10 (83,3)
	≥ 5 (n = 13)	7 (53,8)	10 (76,9)
Vs (PD-L1 < 5/≥ 5 пациентов со стандартным иссечением), p		Δ21,2% (0,135)	Δ6,4% (0,344)
Vs (PD-L1 < 5 пациентов с широким иссечением и пластикой / PDL1 < 5 пациентов со стандартным иссечением), p		Δ25,0% (0,017)	Δ16,7% (0,045)
Vs (PD-L1 ≥ 5 пациентов с широким иссечением и пластикой / PDL1 ≥ 5 пациентов со стандартным иссечением и линейным ушиванием), p		Δ19,9% (0,123)	Δ12,6% (0,168)

Таблица 5
Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость за 5 лет пациентов с первичной меланомой кожи с IIb–IIc st., в зависимости от уровня PD-L1 (по IC%) и способа хирургического лечения

Table 5
The 5-year progression-free and overall survival in patients with stage IIb–IIc primary skin melanoma based on the PD-L1 level (IC%) and the surgical treatment option

Группы сравнения	Уровень PD-L1 (IC%)	ВБП (n, %)	ОВ (n, %)
Широкое иссечение с пластикой (n = 42)	< 5 (n = 12)	4 (33,3)	6 (50,0)
	≥ 5 (n = 30)	16 (53,3)	21 (70)
Vs, p (PD-L1 < 5/≥ 5)		Δ20,0% (0,879)	Δ20,0% (0,164)
Стандатное иссечение без пластики (n = 28)	< 5 (n = 11)	4 (36,4)	5 (45,5)
	≥ 5 (n = 17)	5 (29,4)	10 (58,8)
Vs, p (PD-L1 < 5/≥ 5 пациентов со стандартным иссечением)		Δ 7,0% (0,350)	Δ13,3% (0,756)
Vs, p (PD-L1 < 5 пациентов с широким иссечением и пластикой / PD-L1 < 5 пациентов со стандартным иссечением и линейным ушиванием)		Δ 3,1% (0,561)	Δ4,5% (0,414)
Vs, p (PD-L1 ≥ 5 пациентов с широким иссечением и пластикой / PDL1 ≥ 5 пациентов со стандартным иссечением и линейным ушиванием)		Δ 23,9% (0,056)	Δ11,2% (0,219)

Таблица 6

Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость за 5 лет пациентов с первичной меланомой кожи с 0–IIc st., в зависимости от уровня PD-L1 (по IC%) и способа хирургического лечения

Table 6

The 5-year progression-free and overall survival in patients with stage 0–IIc primary skin melanoma based on the PD-L1 level (IC%) and the surgical treatment option

Группы сравнения	Уровень PD-L1 (IC%)	ВБП (n, %)	ОВ (n, %)
Широкое иссечение с пласт (n = 77)	< 5 (n = 28)	20 (71,4)	22 (78,6)
	≥ 5 (n = 49)	30 (61,2)	38 (77,6)
Vs (PD-L <5/≥ 5), p		Δ10,2% (0,183)	Δ1,0% (0,459)
Стандартное иссечение и линейное ушивание (n = 53)	< 5 (n = 23)	13 (56,5)	15 (65,2)
	≥ 5 (n = 30)	12 (40,0)	20 (66,7)
Vs (PD-L1 <5/≥ 5 пациентов со стандартным иссечением и линейным ушиванием), p		Δ16,5% (0,138)	Δ1,5% (0,544)
Vs (PD-L1 <5 пациентов с широким иссечением и пластикой/ PDL1 < 5 пациентов со стандартным иссечением и линейным ушиванием), p		Δ14,9% (0,134)	Δ13,4% (0,144)
Vs (PD-L1 ≥ 5 пациентов с широким иссечением и пластикой/ PDL1 ≥ 5 пациентов со стандартным иссечением и линейным ушиванием), p		Δ21,2% (0,033)	Δ10,9% (0,144)

($p = 0,183$) и ОВ ($p = 0,459$) и в группе сравнения в ВБП ($p = 0,138$) и ОВ ($p = 0,544$) (табл. 6).

При изучении групп пациентов с 0–IIc st. и уровнем PD-L1 < 5 не получено статистически значимых различий между основной группой и группой сравнения в ВБП ($p = 0,134$) и ОВ ($p = 0,144$) (табл. 6).

При изучении групп пациентов с 0–IIc st. с уровнем PD-L1 ≥ 5 из основной группы, ВБП была 61,2%, что выше на 21,2% ($p = 0,033$), чем у пациентов с тем же уровнем PD-L1 группы сравнения (40,0%). В ОВ статистических различий не выявлено ($p = 0,144$) (табл. 6).

Обсуждение

Несмотря на то что уровень экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках исследовался в основном как предиктор ответа на лечение препаратами анти-PD-1/PD-L1, связанный с терапией выживаемости, впервые изучена его роль как фактора прогноза при планировании объема оперативного лечения у больных с первичной МК [18]. Так, у пациентов с первичной МК 0–IIa st. ВБП и ОВ за 5 лет была статистически выше по сравнению с пациентами IIb–IIc st., независимо от уровня PD-L1 в опухоли на 21,0% ($p = 0,034$) и 18,5% ($p = 0,034$) соответственно. На 5-летнюю ВБП у пациентов с первичной меланомой кожи 0–IIa st. влиял уровень PD-L1: у пациентов с низким уровнем PD-L1 < 5 ВБП была выше на 23,7% ($p = 0,015$) по сравнению с пациентами с уровнем PD-L1 ≥ 5. У пациентов с первичной меланомой кожи 0–IIa st., которым выполнялось широкое иссечение первичной опухоли с пластическим замещением дефекта тканей и низким уровнем PD-L1 < 5 ВБП за 5 лет была выше по сравнению с пациентами с высоким уровнем PD-L1 ≥ 5 на 26,3% ($p = 0,013$), а также с пациентами со

стандартным иссечением первичной опухоли и линейным ушиванием дефекта тканей на 25,0% ($p = 0,017$) и 5-летней ОВ на 16,7% ($p = 0,045$). У пациентов с первичной МК 0–IIc st. и низким уровнем PD-L1 ≥ 5, которым выполнялось широкое иссечение первичной опухоли с пластическим замещением дефекта тканей, ВБП за 5 лет была выше по сравнению с пациентами со стандартным иссечением первичной меланомы кожи и линейным ушиванием дефекта тканей на 21,2% ($p = 0,033$).

Таким образом, при локализованных формах первичной МК, если неизвестна стадия заболевания и уровень PD-L1, целесообразно выполнять широкое иссечение первичной опухоли всем пациентам с последующим пластическим замещением дефекта тканей. Если стадия заболевания известна (была выполнена инцизионная биопсия или тотальная ножевая биопсия) и определен уровень PD-L1, то наибольшую выгоду от широкого иссечения с последующим пластическим замещением дефекта тканей в ВБП и ОВ будут иметь только пациенты 0–IIa st. заболевания и негативным PD-L1 статусом. Пациентам с остальными стадиями или позитивным PD-L1 статусом достаточно выполнения стандартного иссечения опухоли с линейным ушиванием дефекта тканей.

Выводы

1. Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость за 5 лет у пациентов с первичной меланомой кожи 0–IIa st. была статистически выше по сравнению с пациентами IIb–IIc st., независимо от уровня PD-L1 в опухоли: с PD-L1 > 5 на 21,0% ($p = 0,034$) и 18,5% ($p = 0,034$) соответственно, а с PD-L1 < 5 на 54,6% ($p < 0,001$) и 34,3% ($p = 0,005$) соответственно.

2. На 5-летнюю выживаемость без прогрессирования у пациентов с первичной меланомой кожи 0–Pa st. в группе с широким иссечением и последующей пластикой влиял уровень PD-L1: у пациентов с низким уровнем PD-L1 < 5 выживаемость без прогрессирования была выше на 26,3% ($p = 0,013$), чем у пациентов с уровнем PD-L1 ≥ 5 .

3. У пациентов с первичной меланомой кожи 0–Pa st. и низким уровнем PD-L1 < 5, которым выполнялось широкое иссечение первичной опухоли с пластическим замещением дефекта тканей по сравнению с пациентами с тем же уровнем PD-L1 со стандартным иссечением опухоли и линейным ушиванием дефекта ВП и ОВ были выше на 25,0% ($p = 0,017$) и 16,7% ($p = 0,045$) соответственно.

4. У пациентов с первичной меланомой кожи 0–Ps st., которым выполнялось широкое иссечение первичной опухоли с пластическим замещением дефекта тканей и высоким уровнем PD-L1 ≥ 5 выживаемость без прогрессирования за 5 лет была выше по сравнению с пациентами со стандартным иссечением первичной меланомы кожи и линейным ушиванием дефекта тканей на 21,2% ($p = 0,033$).

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: С.А. Яргунин, И.В. Решетов, Я.Н. Шойхет

Написание статьи: С.А. Яргунин, С.И. Самойлова, О.Ю. Чухрай

Проведение статистического анализа: С.А. Яргунин, С.Н. Пятаков

Исправление статьи: С.А. Яргунин, Я.Н. Шойхет

Утверждение окончательной версии: И.В. Решетов, Я.Н. Шойхет, С.А. Яргунин

Author contributions

Concept and design: Yargunin, Reshetov, Shoykhet

Manuscript drafting: Yargunin, Samoylova, Chukhray

Statistical analysis: Yargunin, Pyatakov

Manuscript revising: Yargunin, Shoykhet

Final approval of the version to be published: Reshetov, Shoykhet, Yargunin

Литература/References

1. Pieniazek M, Matkowski R, Donizy P. Macrophages in skin melanoma—the key element in melanomagenesis. *Oncol Lett.* 2018;15(4):5399–5404. PMID: 2952183. PMID: PMC5840697. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8021>
2. Bakker A, Maertens KJ, Van Son MJ, Van Loey NE. Psychological consequences of pediatric burns from a child and family perspective: a review of the empirical literature. *Clin Psychol Rev.* 2013;33(3):361–371. PMID: 23410718. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2012.12.006>
3. Rutkowski JM, Moya M, Johannes J, Goldman J, Swartz MA. Secondary lymphedema in the mouse tail: lymphatic hyperplasia, VEGF-C upregulation, and the protective role of MMP-9. *Microvasc Res.* 2006;72(3):161–171. PMID: 16876204. PMID: PMC2676671. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2006.05.009>
4. Zampell JC, Yan A, Elhadad S, Avraham T, Weitman E, Mehrara BJ. CD4(+) cells regulate fibrosis and lymphangiogenesis

in response to lymphatic fluid stasis. *PLoS One.* 2012;7(11):e49940. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049940>. Published correction appears in *PLoS One.* 2013;8(5). PMID: 23185491. PMID: PMC3502174. <https://doi.org/10.1371/annotation/158f757f-7d51-40b8-a3a4-550811bf0267>

5. Backs J, Song K, Bezprozvannaya S, Chang S, Olson EN. CaM kinase II selectively signals to histone deacetylase 4 during cardiomyocyte hypertrophy. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1853–1864. PMID: 16767219. PMID: PMC1474817. <https://doi.org/10.1172/JCI27438>

6. Harrell MI, Iritani BM, Ruddell A. Tumor-induced sentinel lymph node lymphangiogenesis and increased lymph flow precede melanoma metastasis. *Am J Pathol.* 2007;170(2):774–786. PMID: 17255343. PMID: PMC1851877. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.060761>

7. Sund B. *New Developments in Wound Care.* PJB Publications CBS; 2000.

8. Van der Auwera I, Cao Y, Tille JC, et al. First international consensus on the methodology of lymphangiogenesis quantification in solid human tumours. *Br J Cancer.* 2006;95(12):1611–1625. PMID: 17117184. PMID: PMC2360768. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603445>

9. Abbas O, Miller DD, Bhawan J. Cutaneous malignant: update on diagnostic and prognostic biomarkers. *Am J Dermatopathol.* 2014;36(5):363–379. PMID: 24803061. <https://doi.org/10.1097/DAD.0b013e31828a2ec5>

10. Balch CM, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Richards PC, Maddox WA. Tumor thickness as a guide to surgical management of clinical stage I melanoma patients. *Cancer.* 1979;43(3):883–888. PMID: 427730. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197903\)43:3<883::aid-cnrcr2820430316>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197903)43:3<883::aid-cnrcr2820430316>3.0.co;2-v)

11. Bonachela NL, Kowalski LP, Santos ABO. Risk factors for positive sentinel lymph nodes in head and neck melanoma – a survival analysis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2021;87(1):103–109. PMID: 33272834. PMID: PMC9422560. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.09.014>

12. Han D, Han G, Morrison S, et al. Factors predicting survival in thick melanoma: do all thick melanomas have the same prognosis?. *Surgery.* 2020;168(3):518–526. PMID: 32669204. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.04.048>

13. Weiss SA, Hanniford D, Hernando E, Osman I. Revisiting determinants of prognosis in cutaneous melanoma. *Cancer.* 2015;121(23):4108–4123. PMID: 26308244. PMID: PMC4666819. <https://doi.org/10.1002/cncr.29634>

14. Tian J, Yang Y, Li MY, Zhang Y. A novel RNA sequencing-based prognostic nomogram to predict survival for patients with cutaneous melanoma: clinical trial/experimental study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(3):e18868. PMID: 32011509. PMID: PMC7220347. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018868>

15. Зарецкий А.Р., Демидов Л.В., Самойленко И.В. Биомаркеры при метастатической меланоме кожи: можем ли мы точнее выбирать тактику лечения пациентов?. *Медицинский совет.* 2021;(9):48–63. <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2021-9-48-63>

Zaretsky AR, Demidov LV, Samoylenko IV. Biomarkers in metastatic melanoma of the skin: can we more accurately choose the tactics of treating our patients?. *Meditsinskiy sovet.* 2021;(9):48–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2021-9-48-63>

16. Danaher P, Warren S, Lu R, et al. Pan-cancer adaptive immune resistance as defined by the Tumor Inflammation Signature (TIS): results from The Cancer Genome Atlas (TCGA). *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):63. PMID: 29929551. PMID: PMC6013904. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0367-1>

17. Ascierto PA, Dummer R. Immunological effects of BRAF+MEK inhibition. *Oncoimmunology*. 2018;7(9):e1468955. PMID: 30228935. PMCID: PMC6140547. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1468955>

18. Mohammadpour A, Derakhshan M, Darabi H, Hedayat P, Momeni M. Melanoma: where we are and where we go. *J Cell Physiol*. 2019;234(4):3307–3320. PMID: 30362507. <https://doi.org/10.1002/jcp.27286>

19. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6199–6206. PMID: 19917835. PMCID: PMC2793035. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.4799>

20. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manual – NSCLC: For in vitro diagnostic use. Agilent Technologies, Inc.; 2021. Accessed June 20, 2023. https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/29158_pd-l1-ihc-22C3-pharmdx-nsclc-interpretation-manual.pdf

Сведения об авторах

Яргунин Сергей Анатольевич, к. м. н., заведующий отделением опухолей кожи, костей и мягких тканей № 6, Клинический онкологический диспансер № 1 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5252-7179>

Решетов Игорь Владимирович, д. м. н., академик РАН, профессор, директор института кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина; заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и пластической хирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; заведующий кафедрой онкологии и пластической хирургии, Академия постдипломного образования, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

Шойхет Яков Нахманович, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>

Самойлова Светлана Ивановна, к. м. н., доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4598-8625>

Чухрай Ольга Юрьевна, заведующая патологоанатомическим отделением, Клинический онкологический диспансер № 1 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9064-8617>

Пятаков Станислав Николаевич, д. м. н., доцент кафедры хирургии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3096-0008>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Sergey A. Yargunin, Cand. Sci. (Med.), Head of Skin, Bone, and Soft Tissue Tumors Division No. 6, Clinical Oncology Dispensary No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5252-7179>

Igor V. Reshetov, Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of the L.L. Levshin Institute of Cluster Oncology; Head of the Department of Oncology, Radiotherapy, and Plastic Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Head of the Department of Oncology and Plastic Surgery, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical-Biological Agency (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

Yakov N. Shoykhet, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Hospital Surgery Department, Altai State Medical University (Barnaul, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>

Svetlana I. Samoylova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Oncology, Radiotherapy, and Plastic Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4598-8625>

Olga Yu. Chukhrai, Head of the Anatomic Pathology Department, Clinical Oncology Dispensary No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9064-8617>

Stanislav N. Pyatakov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor at Surgery Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3096-0008>

Conflict of interest: none declared.



Пороки развития сердца плода: факторы риска и возможности ультразвукового метода при первом скрининге

©А.В. Поморцев¹, М.Н. Карахалис^{1*}, С.А. Матулевич², Г.А. Дащян²,
А.А. Халафян³, А.Н. Сенча⁴

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

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

³ Кубанский государственный университет, Краснодар, Россия

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия

* М.Н. Карахалис, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4, mark_karakhalis@mail.ru

Поступила в редакцию 27 февраля 2023 г. Исправлена 12 апреля 2023 г. Принята к печати 16 мая 2023 г.

Резюме

Введение: Высокая распространенность врожденных пороков сердца (ВПС) побуждает к изучению факторов риска, способствующих нарушению органогенеза. Понимание механизмов формирования сердечно-сосудистой системы плода, вероятных предикторов развития аномалий, является актуальной задачей для медицинского сообщества.

Цель исследования: Определить факторы риска, имеющиеся у беременной и ее партнера, которые могут влиять на развитие врожденных пороков сердца с учетом оценки ультразвуковых маркеров врожденных пороков развития во время первого скрининга.

Материалы и методы: Нами проанализирована 221 история беременных с диагностированным внутриутробно ВПС у плода, которые были разделены на две группы. Группа I (n = 177) – ВПС, совместимые с постнатальным развитием, и группа II (n = 44) – ВПС, несовместимые с постнатальным развитием. В обеих группах проведена оценка физикальных данных, соматического и репродуктивного анамнеза. Проведена ретроспективная оценка 2272 протоколов ультразвуковых показателей первого скрининга и анализ толщины воротникового пространства (ТВП) и пульсационного индекса венозного протока (ПВВП).

Результаты: Проведенный анализ позволил установить вероятные факторы риска развития ВПС у плода, включающие индекс массы тела матери ($p = 0,000$), возраст менархе ($p = 0,037$), хронический тонзиллит ($p = 0,046$), эрозия шейки матки ($p = 0,045$), вульво-вагинальный кандидоз ($p = 0,005$), вагинит ($p = 0,027$), цервицит ($p = 0,027$), хронический вирусный гепатит В и С ($p = 0,005$), а также ОРВИ с температурой во время настоящей беременности ($p = 0,012$). Для прогностической модели построено 500 сетей наиболее высокой производительности. Определено, что предикторы модели недостаточно полно представляют факторы риска ВПС. ВПС в сочетании с увеличением ТВП от 2,5 мм и больше выявлен у 2,24%. ТВП = $3,37 \pm 0,92$ мм; ПВВП = $1,098 \pm 0,158$. Проведенный корреляционный анализ позволил установить, что повышенный ПВВП и увеличение ТВП сопряжено с наличием ВПС у плода ($R = 0,510$).

Заключение: Выделить факторы риска развития ВПС у плодов путем сбора анамнеза и оценки соматического и репродуктивного статуса беременных, с учетом вредных привычек у половых партнеров, не представляется возможным. Увеличение ТВП и ПВВП умеренно коррелируют с частотой развития ВПС.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, факторы риска, ультразвуковой скрининг, толщина воротникового пространства, пульсационный индекс венозного протока

Цитировать: Поморцев А.В., Карахалис М.Н., Матулевич С.А., Дащян Г.А., Халафян А.А., Сенча А.Н. Пороки развития сердца плода: факторы риска и возможности ультразвукового метода при первом скрининге. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;8(4):51–59. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-51-59>



Congenital Heart Diseases: Risk Factors and Ultrasound Diagnostic Potential at the First Screening

©Alexey V. Pomortsev¹, Mark N. Karakhalis^{1*}, Svetlana A. Matulevich², Gayane A. Daschyan², Alexan A. Khalafyan³, Alexander N. Sencha⁴

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

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

³Kuban State University, Krasnodar, Russian Federation

⁴National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

* Mark N. Karakhalis, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, mark_karakhalis@mail.ru

Received: February 27, 2023. Received in revised form: April 12, 2023. Accepted: May 16, 2023.

Abstract

Introduction: Due to the high incidence of congenital heart diseases (CHD) it is important to identify risk factors for abnormal organogenesis. There is a crucial medical need to understand cardiogenesis and possible markers of abnormalities in fetuses.

Objective: To determine risk factors for CHD in pregnant women and their partners and assess CHD markers on the first ultrasound screening.

Materials and methods: We analyzed 221 medical records of pregnant women with prenatally diagnosed fetal CHD and divided the patients into 2 groups: group I (n = 177) with CHD compatible with postnatal development and group II (n = 44) with CHD incompatible with postnatal development. We evaluated physical findings and somatic and reproductive history in both groups. We retrospectively analyzed 2272 ultrasound scans and first screening markers: nuchal translucency (NT) thickness and ductus venosus pulsatility index (DVPI).

Results: We identified possible risk factors for fetal CHD: body mass index, $P = .000$; age of menarche, $P = .037$; chronic tonsillitis, $P = .046$; cervical erosion, $P = .045$; vulvovaginal candidiasis, $P = .005$; vaginitis, $P = .027$; cervicitis, $P = .027$; chronic hepatitis B and C viruses, $P = .005$; respiratory tract infection with fever during the current pregnancy, $P = .012$. We built 500 networks with the highest performance for a predictive model and found that the model's predictors did not fully represent the risk factors for CHD. CHD with increased NT thickness (≥ 2.5 mm) was detected in 2.24% of cases. NT thickness and DVPI were 3.37 ± 0.92 mm and 1.098 ± 0.158 , respectively. According to our correlation analysis, increased DVPI and NT thickness were associated with CHD ($R = 0.510$).

Conclusions: It is not possible to identify risk factors for CHD in fetuses by medical history, reproductive history and physical status of pregnant women, and unhealthy habits of their sexual partners. Increased NT thickness and DVPI moderately correlate with CHD incidence.

Keywords: congenital heart diseases, risk factors, ultrasound screening, nuchal translucency thickness, ductus venosus pulsatility index

Cite this article as: Pomortsev AV, Karakhalis MN, Matulevich SA, Daschyan GA, Khalafyan AA, Sencha AN. Congenital heart diseases: risk factors and ultrasound diagnostic potential at the first screening. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;8(4):51–59. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-51-59>

Введение

Поиск предикторов развития врожденных пороков сердца (ВПС) у плодов до настоящего времени оставался актуальной задачей. Известно, что именно ВПС являются одними из самых распространенных пороков развития у детей [1, 2]. Число детей, рожденных с пороками сердца в РФ в 2020 г. составило 227,6 на 100 тыс., в Краснодарском крае – 227,4 на 100 тыс. [3].

В этой связи интересен вопрос процесса формирования человеческого сердца, в основе которого заложен сложный комплекс биологических сигналов, взаимодействий, изменений миокардиальных клеток-предшественников, происходящих из мезодермы, проэпикарда и ганглионарной пластинки (воротниковое пространство) и перекручивания сердечной трубки. Человеческое сердце – один из первых органов, который формируется и функционирует во время эмбриогенеза [4, 5]. Уже к концу 3 недели внутриутробного развития пассивной диффузии кислорода становится недостаточно для поддержания метаболизма развивающегося эмбриона, и сердце плода выполняет жизненно

важную функцию по доставке кислорода и питательных веществ [6–8]. Внутриматочный период развития плода поддерживается в изолированной, защищенной и гипоксической окружающей среде, при этом питание, дыхание, удаление отработанных веществ и метаболизм зависят от плаценты матери [9]. Для выживания в гипоксической внутриматочной среде плод обладает структурными, физиологическими и функциональными сердечно-сосудистыми адаптационными механизмами, фундаментально отличающимися от таковых у новорожденного. К моменту рождения, после прекращения плацентарного кровообращения, неонатальная сердечно-сосудистая система берет на себя ответственность за процессы выживания [9].

Хорошо известно, что наличие ВПС сказывается на гемодинамическом переходе от внутриматочной к внеутробной среде, а также на других распространенных осложнениях во время беременности, включающих внутриматочную задержку развития плода, недоношенность, преэклампсию, оказывая неблагоприятное влияние в отношении сердечного

ремоделирования перед, на протяжении переходного периода [10–13].

Инструменты визуализации, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) на протяжении беременности и в раннем постнатальном периоде обеспечивают исследователей детальной информацией о состоянии сердечно-сосудистой системы плода и новорожденного, помогая идентифицировать вероятные гемодинамические изменения [7, 13].

Использование современных методов визуализации позволяет верифицировать нормальные и аномальные изменения процесса сердечного ремоделирования внутри матки и вне ее полости, а также оценить насколько такие распространенные осложнения беременности, как задержка роста плода, преэклампсия, преждевременные роды, влияют на процесс сердечного ремоделирования в период раннего переходного периода [14]. Использование датчиков с высокой частотой и высоким разрешением в значительной степени повышают визуализацию, позволяя проводить детальный анализ развивающегося плода, в том числе и сердечных структур, уже в первом триместре [15]. Выделяют не прямые сонографические маркеры, предложенные для кардиоскрининга между 11⁺³ и 13⁺⁶ неделями гестации, включающие толщину воротниковой складки, аномальный кровоток в венозном протоке и трикуспидальную регургитацию [16–19].

Имеющиеся попытки выявить новые адекватные маркеры врожденных пороков сердца при проведении внутриутробного скрининга имеют сегодня важное значение и направлены на снижение частоты ВПС.

Цель исследования

Определить факторы риска, имеющиеся у беременной и ее партнера, которые могут влиять на развитие врожденных пороков сердца с учетом оценки маркеров врожденных пороков развития на первом скрининге.

Методы

Дизайн исследования

Для достижения цели первым этапом был проведен ретроспективный анализ 221 истории беременных с выявленными при помощи УЗИ врожденными пороками сердца при проведении скрининга в сроке беременности 18–21⁺⁶ недель. По результатам первого этапа исследования, согласно принятым рекомендациям [20], были сформированы две группы: I группа (n = 177) с диагностированными ВПС плода, совместимыми с постнатальным развитием и II группа (n = 44), у которых ВПС плода был не совместим с постнатальным развитием. В соответствии с диагнозами новорожденных исследуемые были разделены на 5 групп:

1-я группа – ВПС с обогащенным легочным кровотоком: дефект межжелудочковой перегородки

(ДМЖП), атриовентрикулярная коммуникация (АВК), дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), n = 29;

2-я группа – ВПС с обедненным легочным кровотоком: тетрада Фалло, стеноз легочной артерии, n = 11;

3-я группа – аномалии легочно-венозного соединения: трехкамерное сердце, аномальный дренаж легочных вен, n = 4;

4-я группа – аномалии конотрункуса: транспозиция магистральных сосудов, общий артериальный ствол, n = 2;

5-я группа – ВПС с обструкцией системного кровотока: коарктация аорты, стеноз аортального клапана, синдром гипоплазии левого сердца, n = 5.

Вторым этапом ретроспективно проведена оценка 2272 данных УЗИ первого акушерского скрининга (11–13⁺⁶ недель). Выбраны результаты, соответствующие следующим условиям: у ребенка после рождения подтвержден ВПС, при первом скрининге было выявлено увеличение ТВП от 2,5 мм и более. Таких детей было n = 51 (2,24%). Наряду с оценкой ТВП оценивали ПИВП. Целью данного этапа было выявление корреляционных связей между ТВП, ПИВП и развитием ВПС плода.

Анализ проведен среди беременных, находившихся на обследовании в Перинатальном Центре ГБУЗ «ДККБ № 3» Минздрава Краснодарского края при выявлении ВПС плода за период 2019–2021 гг. Оценка результатов первого скрининга проведена путем анализа данных ТВП и ПИВП у новорожденных с ВПС, который был проведен на базе Кубанской межрегиональной медико-генетической консультации (МГК) в 2020–2021 гг.

Критерии включения: беременные 18–45 лет, у которых во время проведения акушерского скрининга был поставлен диагноз ВПС плода, новорожденные с ВПС.

Критерии невключения: беременные, у которых был исключен ВПС плода при проведении акушерского скрининга, новорожденные без ВПС.

Статистический анализ

Предварительного расчета размера выборки не проводилось. Для обработки данных и решения поставленной цели использовались методы описательной статистики, а также сравнительный и качественный анализ данных. Статистический анализ проведен в среде пакета STATISTICA 10 (Tibco, USA) и Microsoft Excel 2016. В большинстве случаев характер распределения показателей отличался от нормального, поэтому были использованы непараметрические методы математической статистики. Наряду со средним арифметическим (M) и среднеквадратическим (стандартным) отклонением (m), данные были охарактеризованы медианой (Me), нижней и верхней квартили [25; 75%]. Для исследования структуры взаимосвязи между

качественными показателями использовали метод кросс-табуляции. Оценку статистической значимости отличия показателей в группах больных проводили при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни, двустороннего критерия Стьюдента, критерия Вилкоксона. Оценку взаимосвязи между качественными показателями, характеризующими анализируемые группы, осуществляли с помощью критериев Хи-квадрат Пирсона. Методика максимального правдоподобия (М-П), а также непараметрических коэффициентов корреляции Фи, Крамера, Спирмена и коэффициента сопряженности. Считали, что если $|R| \leq 0,25$, то корреляция слабая, если $0,25 < |R| \leq 0,75$ – корреляция умеренная, $|R| > 0,75$ – корреляция сильная. Во всех критериях использовали общепринятый уровень статистической значимости $p = 0,05$ [21].

Результаты

Формирование выборки исследования и дизайн исследования представлены на рисунке 1.

Нами на первом этапе после сбора анамнеза и изучения медицинской документации был проведен сравнительный анализ возраста, весо-ростовых показателей, характеристик менструальной функции, собраны данные о половых партнерах (табл. 1).

Анализ данных показал, что значимая разница достигнута только в величине индекса массы тела (ИМТ) ($p = 0,001$) (табл. 1). Необходимо отметить, что в 1-й группе максимальный вес у беременной был 103,0 кг (до беременности) и 106,0 кг при её осмотре. Во 2-й группе до беременности и во время осмотра – максимально 115,0 кг. Это и определило статистическую разницу в величине ИМТ.



Рисунок 1. Дизайн исследования
Figure 1. Study design

Таблица 1
Характеристика беременных с ВПС у плода
Table 1

Data of pregnant women with fetuses diagnosed with CHD

Показатель	1-я группа, n = 177 M ± m, [Q ₁ ; Q ₂]	2-я группа, n = 44 M ± m, [Q ₁ ; Q ₂]	p
Возраст, лет	30,08 ± 5,70 30,0 [26,0; 34,0]	29,45 ± 6,04 30,0 [25,5; 34,0]	0,615
Вес до беременности, кг	62,11 ± 11,99 60,0 [54,0; 68,0]	65,94 ± 16,09 65,5 [56,15; 72,5]	0,099
Вес при осмотре, кг	70,50 ± 12,35 69,2 [62,0; 79,0]	69,81 ± 15,49 69,0 [59,35; 74,5]	0,470
Рост, см	165,64 ± 6,36 165,0 [160,0; 170,0]	165,05 ± 5,94 165,5 [160,0; 170,0]	0,770
ИМТ, кг/м ²	23,0 ± 5,14 21,2 [20,0; 25,0]	25,35 ± 13,64 22,0 [20,0; 27,5]	0,001
Вес беременной при рождении, г	3232,4 ± 544,5 3200,0 [3000,0; 3500,0]	3308,0 ± 528,8 3300,0 [3000,0; 3500,0]	0,396
Количество половых партнеров, абс	2,09 ± 1,44 2,0 [1,0; 3,0]	2,05 ± 1,35 2,0 [1,0; 3,0]	0,987
Половая жизнь, лет	18,57 ± 2,95 18,0 [17,0; 19,0]	18,09 ± 3,14 18,0 [16,5; 19,0]	0,237
Возраст мужа, лет	32,75 ± 6,15 32,0 [29,0; 37,0]	31,72 ± 6,53 31,0 [27,0; 35,0]	0,226

Таблица 2
Репродуктивная функция беременных с ВПС у плода
Table 2

Reproductive history of pregnant women with fetuses diagnosed with CHD

Показатель	1-я группа, n=177 M ± m, [Q ₁ ; Q ₂]	2-я группа, n = 44 M ± m, [Q ₁ ; Q ₂]	p
Менархе, лет	13,50 ± 1,35 14,0 [12,0; 14,0]	13,11 ± 1,39 13,0 [12,0; 14,0]	0,037
Менструация длительность, дни	5,30 ± 1,09 5,0 [5,0; 6,0]	5,05 ± 0,96 5,0 [4,0; 5,0]	0,162
Длительность МЦ, дни	29,15 ± 4,22 28,0 [28,0; 30,0]	28,25 ± 2,48 28,0 [28,0; 30,0]	0,674
Беременность по счету, абс	2,49 ± 1,55 2,0 [1,0; 3,0]	2,5 ± 1,77 2,0 [1,0; 3,0]	0,341
Роды число, абс	0,89 ± 0,86 1,0 [0,0; 1,0]	0,82 ± 0,96 1,0 [0; 1,0]	0,404
Выкидыш, абс	0,27 ± 0,79 0,0 [0; 0]	0,30 ± 0,63 0,0 [0; 0]	0,997
Аборт, абс	0,36 ± 0,79 0,0 [0; 0]	0,41 ± 0,84 0,0 [0; 1,0]	0,692

Анализ данных таблицы 2 показал, что возраст менархе, несмотря на значимую разницу между группами ($p = 0,037$), особо не отличался: в 1-й группе он составил $13,5 \pm 1,35$ лет и во 2-й группе – $13,11 \pm 1,39$ лет.

Методом кросс-табуляции нами исследована структура взаимосвязи между качественными показателями, характеризующими течение беременности в исследуемых группах (табл. 3).

Согласно проведенному анализу методом кросс-табуляции определено, что возможными факторами риска могут быть следующие показатели: ИМТ, возраст менархе, хронический тонзиллит и ВЗОМТ в анамнезе, эрозия шейки матки, вирусная инфекция, ВВК, вагинит и цервицит, а также перенесенная ОРВИ с температурой на фоне настоящей беременности.

Для получения прогностической модели нами было построено 500 нейронных сетей и выбрана лучшая с наиболее высокой производительностью. Построение прогностической модели методом нейронных сетей продемонстрировало плохие прогностические свойства анализируемых факторов риска заболевания, свидетельствуя о том, что выделить факторы риска развития врожденных пороков сердца у плодов путем сбора анамнеза и оценки репродуктивного статуса беременных с учетом вредных привычек у половых партнеров не представляется возможным. Диагностический поиск необходимо проводить путем оценки методов визуализации сердца у плодов на разных сроках гестации.

На втором этапе из 2272 результатов УЗИ-скрининга выбраны те результаты беременных, у детей которых был диагностирован ВПС после рождения, а также при первом скрининге было определено увеличение ТВП ($\geq 2,5$ мм).

В соответствии с диагнозами новорожденных, исследуемые ($n = 51$) были разделены на 5 групп. Средний возраст обследованных в этих группах составил $30,9 \pm 6,09$ лет, без достоверных различий между группами ($p > 0,05$).

Средняя ТВП была заметно выше нормы – $3,68 \pm 1,3$ мм. При этом статистическая разница между группами отсутствовала ($p > 0,05$). 1-я группа – $3,73 \pm 1,29$ мм; 2-я группа – $3,37 \pm 0,92$ мм; 3-я группа – $4,05 \pm 1,68$ мм; 4-я группа – $4,7 \pm 3,11$ мм; 5-я группа – $3,4 \pm 1,29$ мм (рис. 2).

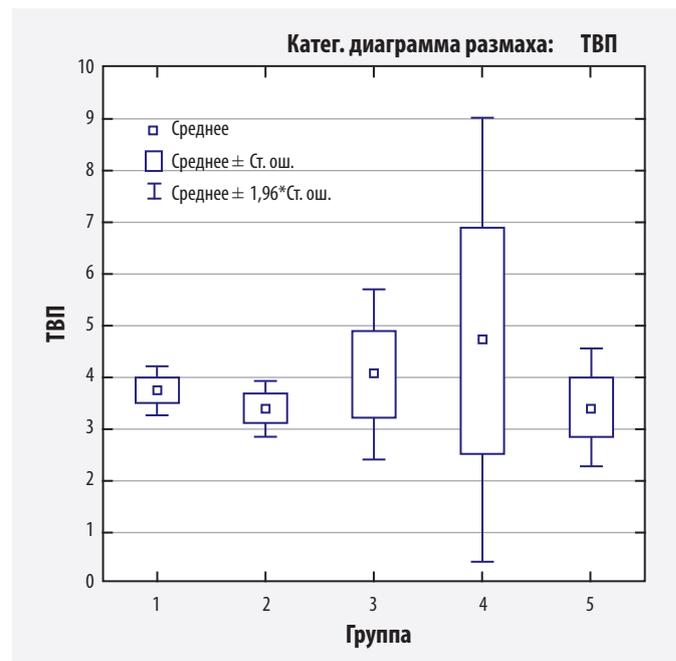


Рисунок 2. Показатели ТВП у детей с ВПС
Figure 2. Nuchal translucency thickness in fetuses with CHD

Таблица 3

Сравнение качественных показателей, характеризующих течение беременности в группах

Table 3

Comparison of qualitative pregnancy parameters in the groups

Показатели	1-я группа, n = 177		2-я группа, n = 44		P
	абс	%	абс	%	
Курение мужа	64	36,16	19	43,18	0,496
Отягощенная наследственность	34	19,21	8	18,18	0,877
Бесплодие	16	9,04	4	9,09	0,992
Родился в срок	169	95,48	41	93,18	0,540
Состоит на «Д» учете	16	9,04	5	11,36	0,640
Аллергия	26	14,69	5	11,36	0,572
Венерические заболевания	2	1,13	1	2,27	0,560
Хронический тонзиллит	15	8,47	0	0	0,046
Хронический бронхит	7	3,95	3	6,82	0,416
Хронический пиелонефрит	17	10,17	4	9,09	0,832
Хронический цистит	24	13,56	5	11,36	0,701
Гипертоническая болезнь	9	5,08	2	4,55	0,884
Гипотония	5	2,82	1	2,27	0,841
ВПС у беременной	4	2,26	1	2,27	0,996
Заболевания щитовидной железы	12	6,78	6	13,64	0,138
Избыточный вес, ожирение	28	15,82	5	11,36	0,460
Кариес	5	2,82	0	0	0,261
Заболевания ЖКТ	30	16,95	4	9,09	0,198
Хронический геморрой	2	1,13	1	2,27	0,560
Анемия	37	20,90	6	13,64	0,278
Миопия	24	13,56	2	4,55	0,098
Миома матки	6	3,39	2	4,55	0,715
Генитальный эндометриоз	6	3,39	2	4,55	0,715
ВЗОМТ	5	2,82	4	9,09	0,060
УГИ	11	6,21	5	11,36	0,240
Эрозия шейки матки	40	22,60	4	9,09	0,045
Варикозная болезнь	16	9,04	2	4,55	0,332
Герпетическая инфекция при беременности	1	0,56	1	2,27	0,287
ХВГ В и С	3	1,69	4	9,09	0,005
Наследственная тромбофилия	8	4,52	2	4,55	0,994
ВВК	1	0,56	3	6,82	0,005
Бактериальный вагиноз	3	1,69	2	4,55	0,257
Вагинит, цервицит	18	10,17	0	0	0,027
ГСД	26	14,69	4	9,09	0,334
Гипотиреоз при настоящей беременности	19	10,73	6	13,64	0,589
Ранний токсикоз	2	1,13	0	0	0,481
ОРВИ с температурой	48	27,12	4	9,09	0,012
Covid	3	1,69	2	4,55	0,257
Угроза прерывания беременности	25	14,12	6	13,64	0,934
Курение во время беременности	7	3,95	4	9,09	0,162
Прием ВМК	20	11,30	3	6,82	0,386

Прим.: ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза; УГИ – урогенитальная инфекция; ХВГ – хронический вирусный гепатит; ВВК – вульвовагинальный кандидоз; ГСД – гестационный сахарный диабет; ВМК – витаминно-минеральные комплексы

Note: ВЗОМТ – pelvic inflammatory diseases; УГИ – genitourinary tract infections; ХВГ – chronic hepatitis; ВВК – vulvovaginal candidiasis; ГСД – gestational diabetes; ВМК – vitamin and mineral supplements

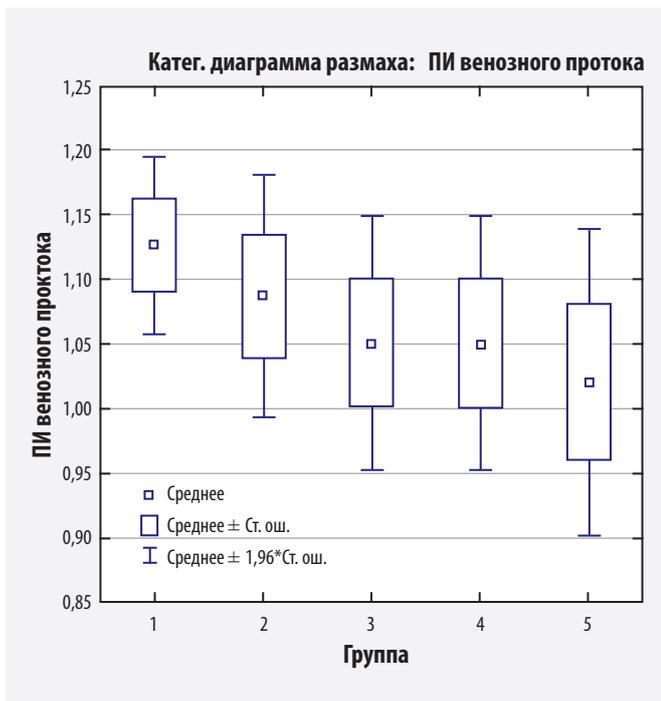


Рисунок 3. ПИВВП у детей с ВПС

Figure 3. Ductus venosus pulsatility index in fetuses with CHD

При анализе ПИВВП было показано, что среднее значение для всех исследуемых составляет $1,098 \pm 0,169$. Наиболее высокий ПИВВП отмечался в 1-й группе ($1,126 \pm 0,189$) при отсутствии статистической разницы между группами ($p > 0,05$) (рис. 3).

Вычисление ранговых корреляций Спирмена не выявило связи между группами и показателями возраста, толщины воротникового пространства и ПИ ВП. Корреляционные связи группы с количественными показателями слабые и статистически незначимые. Проведенный корреляционный анализ позволил установить, что повышенный ПИ ВП и увеличение ТВП сопряжено с наличием ВПС у плода ($R = 0,510$).

Обсуждение

Проведенное исследование свидетельствует об отсутствии достоверных факторов риска, способствующих развитию ВПС плода. При этом очевидно, что небольшой объем выборки не позволяет уверенно экстраполировать полученные результаты на генеральную совокупность.

Эхо-кардиографическая визуализация плода считается одним из наиболее сложных аспектов пренатальной диагностики, включающая традиционную оценку в серой шкале (2D-режим), М-режим, цветной и пульсовой Doppler, равно как и новейшие инновационные методики такие, как В-flow, тканевой Doppler, Speckle Tracking, static 3-D, real-time 4-D, пространственно-временную корреляцию изображения (spatiotemporal image correlation, STIC). Клинические

протоколы и рекомендации по визуализации сердца плода как в отношении скрининга, так и при топической диагностике пороков развития в разных странах имеют разные трактовки. Кроме того, эти протоколы постоянно обновляются в соответствии с появляющимися в литературе публикациями. Быть в курсе в отношении этой постоянно меняющейся темы – задача достаточно сложная для многих профессионалов. Поэтому анализ последних достижений в фетальной кардио-визуализации, являющихся, по нашему мнению, наиболее полезными диагностическими инструментами в современной клинической практике, требует детального обсуждения и широкого их внедрения.

Изучение возможных факторов риска развития ВПС плода не показало достоверных результатов, что доказано проведенным математическим анализом. Попытка создания прогнозной модели не увенчалась успехом. Однако повышенная ТВП в совокупности с повышенным ПИВВП умеренно коррелируют с диагностированным ВПС у плода. Поиск дополнительных параметров акушерского скрининга на сегодняшний день остается актуальной задачей. Несомненно, что использование мультимодального подхода при ВПС плода может помочь в диагностике данной патологии.

Заключение

Таким образом, проведенный анализ факторов риска показал отсутствие связи с развитием сердечно-сосудистой патологии у плода. Учет толщины воротникового пространства и величины пульсационного индекса венозного протока, проведенного в первый акушерский скрининг в 11–13⁺⁶ недель, позволяет заподозрить наличие ВПС у плода. Следовательно, рекомендовано проведение второго скрининга специалистами экспертного уровня с использованием мультимодального подхода в диагностике сердечно-сосудистой патологии плода.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: А.В. Поморцев,

М.Н. Карахалис, С.А. Матулевич, Г.А. Дашян

Написание статьи: М.Н. Карахалис

Проведение статистического анализа: А.А. Халафян,

М.Н. Карахалис

Исправление статьи: А.В. Поморцев, А.Н. Сенча

Утверждение окончательной версии: А.В. Поморцев,

М.Н. Карахалис

Author contributions

Concept and design: Pomortsev, Karakhalis, Matulevich, Daschyan

Manuscript drafting: Karakhalis

Statistical analysis: Khalafyan, Karakhalis

Manuscript revising: Pomortsev, Sencha

Final approval of the version to be published: Pomortsev,

Karakhalis

Литература/References

- Soares AM. Mortality for critical congenital heart diseases and associated risk factors in newborns. A cohort study. *Arg Bras Cardiol.* 2018;111(5):674–675. (In Portuguese). PMID: 30484507. PMCID: PMC6248244. <https://doi.org/10.5935/abc.20180203>
- Morris JK, Springett AL, Greenlees R, et al. Trends in congenital anomalies in Europe from 1980 to 2012. *PLoS One.* 2018;13(4):e0194986. PMID: 29621304. PMCID: PMC5886482. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194986>
- Здравоохранение в России. 2021: статистический сборник. Федеральная служба государственной статистики; 2021. *Public Health in Russia. 2021: Statistical Compendium.* Federal State Statistics Service; 2021. (In Russ.)
- Bulatovic I, Månsson-Broberg A, Sylvén C, Grinnemo KH. Human fetal cardiac progenitors: the role of stem cells and progenitors in the fetal and adult heart. *Best Pract Clin Obstet Gynaecol.* 2016;31:58–68. PMID: 26421632. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.08.008>
- Miyamoto M, Gangrade H, Tampakakis E. Understanding heart field progenitor cells for modeling congenital heart diseases. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23(5):38. PMID: 33694131. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01468-5>
- Sehgal A, Allison BJ, Miller SL, Polglase GR, McNamara PJ, Hooper SB. Impact of acute and chronic hypoxia-ischemia on the transitional circulation. *Pediatrics.* 2021;147(3):e2020016972. PMID: 33622795. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-016972>
- Morton SU, Brodsky D. Fetal physiology and the transition to extrauterine life. *Clin Perinatol.* 2016;43(3):395–407. PMID: 27524443. PMCID: PMC4987541. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.04.001>
- Doherty TM, Hu A, Salik I. Physiology, Neonatal. In: *StatPearls.* StatPearls Publishing; 2022. PMID: 30969662.
- Singh Y, Tissot C. Echocardiographic evaluation of transitional circulation for the neonatologists. *Front Pediatr.* 2018;6:140. PMID: 29868528. PMCID: PMC5962801. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00140>
- Cohen E, Wong FY, Horne RS, Yiallourou SR. Intrauterine growth restriction: impact on cardiovascular development and function throughout infancy. *Pediatr Res.* 2016;79(6):821–830. PMID: 26866903. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.24>
- Martini S, Frabboni G, Rucci P, et al. Cardiovascular and cerebrovascular responses to cardio-respiratory events in preterm infants during the transitional period. *J Physiol.* 2020;598(18):4107–4119. PMID: 32592405. <https://doi.org/10.1113/JP279730>
- Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(5):275–289. PMID: 30792480. PMCID: PMC6472952. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0119-6>
- Aye CYL, Lewandowski AJ, Lamata P, et al. Disproportionate cardiac hypertrophy during early postnatal development in infants born preterm. *Pediatr Res.* 2017;82(1):36–46. PMID: 28399117. PMCID: PMC5511508. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.96>
- Tan CMJ, Lewandowski AJ. The transitional heart: from early embryonic and fetal development to neonatal life. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(5):373–386. PMID: 31533099. PMCID: PMC7265763. <https://doi.org/10.1159/000501906>
- Souka AP, Pilalis A, Kavalakis Y, Kosmas Y, Antsaklis P, Antsaklis A. Assessment of fetal anatomy at the 11–14-week ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;24(7):730–734. PMID: 15586371. <https://doi.org/10.1002/uog.1775>
- Timmerman E, Clur SA, Pajkr E, Bilardo CM. First-trimester measurement of the ductus venosus pulsatility index and the prediction of congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(6):668–675. PMID: 20617506. <https://doi.org/10.1002/uog.7742>
- Borrell A, Grande M, Bennasar M, et al. First-trimester detection of major cardiac defects with the use of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(1):51–57. PMID: 23152003. <https://doi.org/10.1002/uog.12349>
- Pereira S, Ganapathy R, Syngelaki A, Maiz N, Nicolaides KH. Contribution of fetal tricuspid regurgitation in first-trimester screening for major cardiac defects. *Obstet Gynecol.* 2011;117(6):1384–1391. PMID: 21606749. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31821aa720>
- Chelemen T, Syngelaki A, Maiz N, Allan L, Nicolaides KH. Contribution of ductus venosus Doppler in first-trimester screening for major cardiac defects. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(2):127–134. PMID: 21160164. <https://doi.org/10.1159/000322138>
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”» (Зарегистрирован 12.11.2020 № 60869). Официальный интернет-портал правовой информации. Дата обращения: 20.10.22. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202011130037>
- Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1130n dated October 20, 2020 “On Approval of the Procedure for the Provision of Obstetrical and Gynecological Care” (Registered on November 12, 2020, No. 60869). Official web portal of legal information. (In Russ.). Accessed October 20, 2020. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202011130037>
- Халафян А.А. *STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей.* БИНОМ; 2010. Khalafyan AA. *STATISTICA 6. Mathematical Statistics With Elements of Probability Theory.* BINOM; 2010. (In Russ.)

Сведения об авторах

Поморцев Алексей Викторович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4129-3930>

Карахалис Марк Николаевич, аспирант кафедры лучевой диагностики, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0604-4744>

Матулевич Светлана Алексеевна, д. м. н., доцент, заведующая Кубанской межрегиональной медико-генетической консультацией, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-8256-0866>

Дашян Гаянэ Арутюновна, врач-генетик межрегиональной медико-генетической консультации, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0534-1587>

Халафян Алексан Альбертович, д. т. н., доцент кафедры анализа данных и искусственного интеллекта ФПМ, Кубанский государственный университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2324-3649>

Сенча Александр Николаевич, д. м. н., заведующий отделом визуальной диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1188-8872>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Alexey V. Pomortsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Diagnostic Radiology Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4129-3930>

Mark N. Karakhalis, Postgraduate Student, Diagnostic Radiology Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0604-4744>

Svetlana A. Matulevich, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Kuban Interregional Medical and Genetic Consultation Office, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-8256-0866>

Gayane A. Daschyan, Geneticist, Kuban Interregional Medical and Genetic Consultation Office, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0534-1587>

Alexan A. Khalafyan, Dr. Sci. (Tech.), Associate Professor at the Department of Data Analysis and Artificial Intelligence, Kuban State University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2324-3649>

Alexander N. Sencha, Dr. Sci. (Med.), Head of the Diagnostic Imaging Division, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1188-8872>

Conflict of interest: *none declared.*



Модель прогнозирования риска бронхоплеврального свища после пневмонэктомии, выполненной по поводу деструктивного туберкулеза легких

©И.С. Серезвин^{1*}, А.О. Аветисян¹, М.Б. Потиевский^{2,3}, А.А. Родин⁴, Н.А. Родин²,
Г.К. Савон², Д.К. Грабецкий², П.К. Яблонский^{1,5}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

² ООО «Диомед», Москва, Россия

³ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный, Россия

⁵ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

* И.С. Серезвин, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, 2–4, serезvin1992@gmail.com

Поступила в редакцию 31 мая 2023 г. Исправлена 26 июня 2023 г. Принята к печати 20 июля 2023 г.

Резюме

Введение: Прогнозирование возникновения различных событий, в зависимости от воздействующих факторов, является важной задачей статистического анализа в медицинских исследованиях. Однако построение математических моделей на основании выявленных факторов производится достаточно редко.

Цель исследования: Разработать модель прогнозирования риска развития бронхоплеврального свища после пневмонэктомии, выполненной по поводу деструктивного туберкулеза легких.

Материалы и методы: Проанализированы данные историй болезни 198 пациентов, которым была выполнена пневмонэктомия. Среди них у 6 (3%) больных развился бронхоплевральный свищ. Для построения модели прогнозирования использовались алгоритмы машинного обучения: гребневая регрессия, метод опорных векторов, модели классификации “Random forest” и “CatBoost”. Построение моделей осуществлялось в среде разработки с открытым исходным кодом Jupyter при помощи языка программирования Python 3.6. Для оценки качества бинарной классификации построенных моделей использовался ROC-анализ.

Результаты: Построено 4 модели прогнозирования риска формирования бронхоплеврального свища. ROC AUC моделей: гребневая регрессия – 0,88, метод опорных векторов – 0,87, “Catboost” – 0,75, “Random forest” – 0,74. Наилучший показатель ROC AUC продемонстрировала модель, построенная по алгоритму гребневой регрессии. По координатам ROC-кривой пороговое значение, равное 1,9%, обеспечивало максимальный суммарный показатель чувствительности и специфичности, равный 100 и 68,8% соответственно.

Выводы: Созданная модель обладает высокой предиктивной способностью, позволяющей в реальной клинической практике акцентировать внимание на группе пациентов с повышенным риском возникновения бронхоплеврального свища и научно обосновать необходимость превентивных мер для предотвращения развития данного осложнения.

Ключевые слова: пневмонэктомия, туберкулез, бронхоплевральный свищ, модель прогнозирования, ROC-анализ

Цитировать: Серезвин И.С., Аветисян А.О., Потиевский М.Б. и др. Модель прогнозирования риска бронхоплеврального свища после пневмонэктомии, выполненной по поводу деструктивного туберкулеза легких. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;8(4):60–67. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-60-67>



Model for Predicting the Risk of Bronchopleural Fistula After Pneumonectomy for Destructive Pulmonary Tuberculosis

©*Ilia S. Serezvin*^{1*}, *Armen O. Avetisyan*¹, *Mikhail B. Potievskiy*^{2,3}, *Alexandr A. Rodin*⁴, *Nikita A. Rodin*², *Galina K. Savon*², *Daniil K. Grabetskii*², *Petr K. Yablonskiy*^{1,5}

¹ Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russian Federation

² Diomed LLC, Moscow, Russian Federation

³ Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁴ Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russian Federation

⁵ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

* Ilia S. Serezvin, Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ligovskii prospekt 2-4, Saint Petersburg, 191036, Russian Federation, serezvin1992@gmail.com

Received: May 31, 2023. Received in revised form: June 26, 2023. Accepted: July 20, 2023.

Abstract

Introduction: Predicting various events based on influencing factors is important for statistical analysis in medical research. Unfortunately, mathematical models are rarely built on the identified factors.

Objective: To develop a model to predict the risk of bronchopleural fistula after pneumonectomy for destructive pulmonary tuberculosis.

Materials and methods: We analyzed medical records of 198 patients who underwent pneumonectomy. Of them 6 patients (3%) developed a bronchopleural fistula. We used machine learning algorithms such as ridge regression, support vector machine, random forest, and CatBoost, the Jupyter open-source development environment, and Python 3.6 to build prediction models. ROC analysis was used to evaluate the quality of the binary classification.

Results: We built 4 models to predict the risk of bronchopleural fistula. Their ROC AUC were as follows: ridge regression – 0.88, support vector machine – 0.87, CatBoost – 0.75, and random forest – 0.74. The model based on the ridge regression showed the best ROC AUC. Based on the coordinates of the ROC curve, the threshold value of 1.9% provides the maximum total sensitivity and specificity (100% and 68.8%, respectively).

Conclusions: The developed model has a high predictive ability, which allows focusing on the patient group with an increased risk of bronchopleural fistula and justifying the need for preventive measures.

Keywords: pneumonectomy, tuberculosis, bronchopleural fistula, prediction model, ROC analysis

Cite this article as: Serezvin IS, Avetisyan AO, Potievskiy MB, et al. Model for predicting the risk of bronchopleural fistula after pneumonectomy for destructive pulmonary tuberculosis. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;8(4):60–67. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-60-67>

Введение

В доступной литературе опубликовано множество исследований, посвященных хирургическому лечению туберкулеза легких, в которых уделялось внимание анализу факторов риска различных послеоперационных осложнений. Однако в большинстве исследований авторы проводили поиск общих факторов риска всех осложнений после различных по объему резекционных вмешательств и торакомиопластических операций [1–3]. Такой подход может приводить к некорректной оценке значимости факторов риска относительно отдельных осложнений. Только в небольшом количестве найденных публикаций изучение факторов риска проводилось среди пациентов, которым была выполнена пневмонэктомия и были изучены факторы риска отдельных наиболее значимых, с клинической точки зрения, осложнений, таких как эмпиема плевры в сочетании с бронхоплевральным свищом. Так, по данным литературы, факторами риска развития данного осложнения оказались: правосторонняя операция, показатель ОФВ1 менее 1,6 л, наличие аспергиллеза легких, а также сохраняющееся бактериовыделение после операции [4–7]. Однако комплексной оценки значимости выявленных

факторов риска в данных исследованиях не проводилось. Также ни в одном исследовании не осуществлялось попыток построения модели прогнозирования каких-либо послеоперационных осложнений. Данное обстоятельство подчеркивает исключительную актуальность рассматриваемого вопроса.

Цель исследования

Создание модели прогнозирования риска бронхоплеврального свища после пневмонэктомии, выполненной по поводу деструктивного туберкулеза легких.

Материалы и методы

Проанализированы данные историй болезни 198 пациентов, которым была выполнена пневмонэктомия по поводу деструктивного туберкулеза одного из легких за период с 01.01.2010 по 31.12.2019 г. в ФГБУ СПб НИИФ Минздрава России. Основные результаты были опубликованы ранее [8, 9]. У 6 (3%) больных развился бронхоплевральный свищ. Осложнения регистрировались в соответствии с классификацией ТМ&М [10].

На начальном этапе был произведен отбор наиболее значимых данных на основе изученной литературы: пол, возраст, наличие бактериовыделения

на момент операции, степень лекарственной устойчивости МБТ, длительность заболевания, наличие осложнений туберкулеза легких, коморбидность, наличие в анамнезе перенесенных ранее резекционных операций на легких, функциональные показатели, показатель кровотока в удаляемом легком, спаечный процесс в плевральной полости, длительность операции, объем кровопотери, а также наличие интраоперационных осложнений. Для параметров, принимающих множественные значения, было проведено объединение подгрупп с последующим сужением шкалы значения признака для достижения выраженных различий между подгруппами по проявлению целевого показателя.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью методов машинного обучения: линейных алгоритмов (гребневая регрессия, метод опорных векторов) и алгоритмов классификации (Random forest и Catboost). Построение моделей осуществлялось в среде разработки с открытым исходным кодом Jupyter при помощи языка программирования Python 3.6. Для линейных алгоритмов влияние показателей на развитие осложнений оценивалось при помощи коэффициента регрессии, для алгоритмов классификации – показателя относительной важности. В дальнейшем определялся набор факторов, на котором достигалась наибольшая прогностическая точность модели. В связи с крайне большим количеством всех возможных комбинаций факторов (более миллиарда) для поиска подходящего набора признаков был использован алгоритм имитации отжига, который явля-

ется субоптимальным методом дискретной оптимизации [11]. Для предупреждения переобучения модели использовался метод кросс-валидации [12]. Для оценки качества бинарной классификации построенных моделей использовался ROC-анализ. Для каждой модели производилось построение ROC-кривой, которая является графиком функции, отображающей отношение между верно классифицированными положительными ответами и неверно классифицированными отрицательными ответами [13, 14]. В качестве численного отображения точности модели использовалась площадь под ROC-кривой (area under receiving operating characteristic curve, ROC AUC). С допущениями возможно расценивать, что чем больше показатель ROC AUC, тем наилучшей предсказательной способностью обладает модель [15, 16]. Для определения оптимального соотношения чувствительности и специфичности был использован уровень пороговой вероятности. Данный порог позволяет причислять новые примеры к одному из двух классов (есть событие или нет).

Результаты

По результатам, полученным с помощью линейных алгоритмов (гребневая регрессия, метод опорных векторов), после отбора факторов по алгоритму имитации отжига была выявлена наиболее перспективная комбинация: мужской пол, длительность заболевания более 36 мес., наличие ШЛУ МБТ, ИМТ, ОФВ1 (%), кровотока в удаляемом легком (%), тотальная облитерация плевральной полости, интраоперационная контаминация (табл. 1).

Таблица 1
Факторы риска бронхоплеврального свища для моделей, основанных на линейных алгоритмах
Table 1
Risk factors for bronchopleural fistula in models based on linear algorithms

№	Фактор	Кодировка признака	Среднее значение	Стандартное отклонение значения	Коэффициент в гребневой регрессии для нормированных признаков	Коэффициент в SVM для нормированных признаков
1	Мужской пол	X1	0,566	0,496	0,549	0,135
2	Длительность заболевания более 36 мес.	X2	0,535	0,499	0,202	0,085
3	ШЛУ МБТ	X3	0,449	0,497	0,401	0,109
4	ИМТ	X4	22,122	3,976	-0,291	-0,116
5	Кровоток в удаляемом легком, %	X5	12,386	10,273	0,113	0,122
6	ОФВ1, %	X6	63,498	18,548	-0,196	-0,040
7	Тотальная облитерация плевральной полости	X7	0,611	0,487	0,097	0,101
8	Интраоперационная контаминация	X8	0,136	0,343	0,558	0,150

Прим.: ИМТ – индекс массы тела, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду, ШЛУ МБТ – широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза

Note: ИМТ – body mass index, ОФВ1 – forced expiratory volume in 1 second, ШЛУ МБТ – extensive drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*

Таблица 2

Факторы риска бронхоплеврального свища для моделей, основанных на алгоритмах классификации
Table 2
Risk factors for bronchopleural fistula in models based on classification algorithms

№	Показатель	Обозначение фактора	Относительная важность показателя для модели Random forest, %	Относительная важность показателя для модели CatBoost, %
1	Мужской пол	X1	1	0.5
2	Количество устойчивых препаратов	X2	24,9	20.8
3	ИМТ	X3	9,7	5.9
4	ЛУ МБТ	X4	9,9	8.4
5	ОФВ1, %	X5	17	14.2
6	Гнойный эндобронхит	X6	2,9	1.9
7	Тотальная облитерация плевральной полости	X7	7,2	6.0
8	Ручной шов бронха	X8	1,7	4.6
9	Интраоперационная контаминация	X9	5,2	3.5
10	Кровопотеря 500 мл и более	X10	1,3	0.4
11	Длительность операции, мин	X11	19,2	29.1

Прим.: ИМТ – индекс массы тела, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 сек., ЛУ МБТ – лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза

Note: ИМТ – body mass index, ОФВ1 – forced expiratory volume in 1 second, ЛУ МБТ – drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*

В таблице 1 представлен перечень факторов, их кодировка, среднее значение, стандартное отклонение, а также весовые коэффициенты регрессии.

По результатам, полученным с помощью алгоритмов классификации (Random forest и Catboost), после отбора факторов по алгоритму имитации отжига наиболее статистически значимой комбинацией оказались: мужской пол, количество устойчивых препаратов, ИМТ, ОФВ1 (%), гнойный эндобронхит, длительность операции, тотальная облитерация плевральной полости, ручной шов бронха, интраоперационная контаминация плевральной полости, кровопотеря 500 мл и более (табл. 2). В данной таблице представлена кодировка факторов и их относительная важность, выраженная в процентах, в зависимости от использованного алгоритма машинного обучения.

На основании полученных комбинаций факторов было построено 4 модели прогнозирования риска бронхоплеврального свища. Точность построенных моделей наглядно отражена с помощью ROC-кривых (рис. 1). Площадь под ROC-кривой (ROC AUC) является численным отражением данного показателя. По оси абсцисс указана вероятность ложноположительного результата (False-positive rate или 1-специфичность), по оси ординат – истинно положительного (True-positive rate или чувствительность).

Показатели точности построенных моделей представлены в таблице 3.

Таблица 3

Точность моделей прогнозирования риска бронхоплеврального свища
Table 3
Predictive accuracy of the models

Алгоритм	ROC AUC
Гребневая регрессия	0,88
Метод опорных векторов	0,87
Catboost	0,75
Random forest	0,74

Прим.: ROC AUC – площадь под ROC-кривой

Note: ROC AUC – area under receiving operating characteristic curve (area under the ROC curve)

Наиболее точными оказались модели, построенные с помощью линейных алгоритмов, по сравнению с моделями, основанными на алгоритмах классификации. Наилучший показатель ROC AUC (88%) продемонстрировала модель, построенная по алгоритму гребневой регрессии, что соответствует очень хорошему качеству модели [15, 16] (табл. 3).

В линейном виде модель прогнозирования риска развития бронхоплеврального свища, созданная с помощью алгоритма гребневой регрессии, представляется следующим образом:

$$L = 1,108X1 + 0,406X2 + 0,806X3 - 0,073X4 + 0,011X5 - 0,011X6 + 0,2X7 + 1,628X8 - 2,924$$

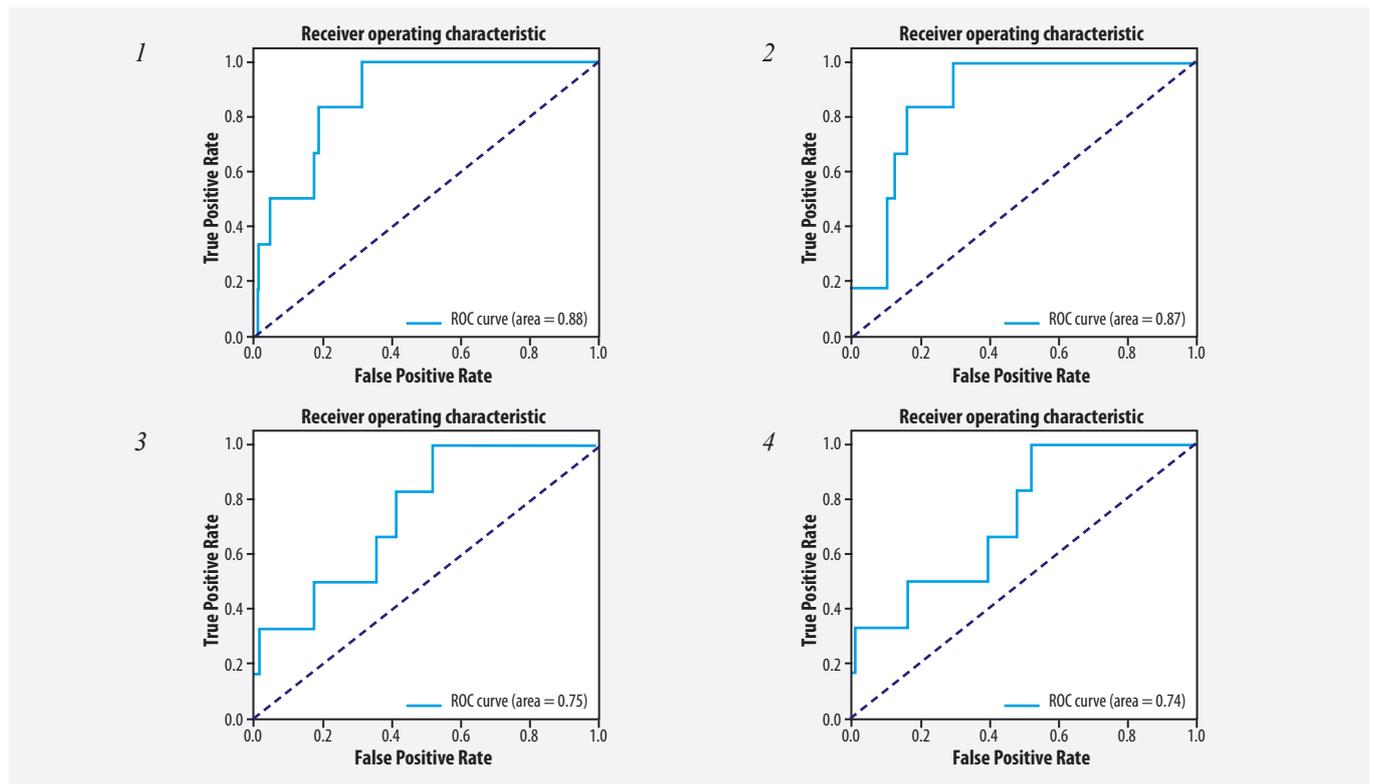


Рисунок 1. ROC-кривые для моделей прогнозирования риска бронхоплеврального свища: 1. Модель гребневой регрессии. 2. Модель опорных векторов 3. Модель “CatBoost”. 4. Модель “Random forest”
 Figure 1. ROC curves for models to predict the risk of bronchopleural fistula: 1. Ridge regression model. 2. Support vector machine model. 3. CatBoost model. 4. Random forest model

где L – линейный отклик модели
 X1 – пол (0 – женский, 1 – мужской);
 X2 – длительность заболевания более 36 мес.
 (0 – ≤ 36 мес., 1 – > 36 мес.);
 X3 – ШЛУ МБТ (0 – нет, 1 – есть);
 X4 – ИМТ (кг/м²);
 X5 – ОФВ1 (%);
 X6 – кровоток в удаляемом легком (%);
 X7 – тотальная облитерация плевральной полости
 (0 – нет, 1 – да);
 X8 – интраоперационная контаминация плевральной
 полости (0 – нет, 1 – да).

На начальном этапе определяется линейный отклик модели (L). Для получения вероятности осложнения для конкретного пациента (P) применяется сигмоидное преобразование:

$$P = \frac{1}{1 + \exp^{-L}}$$

где P – вероятность развития осложнения для конкретного пациента;

exp (X) – операция экспоненцирования (возведение числа “e” в степень X), число “e” – математическая константа, равна 2,718;

L – линейный отклик модели.

Для определения оптимального уровня пороговой вероятности была построена таблица координат ROC-кривой (табл. 4).

Таблица 4
 Координаты ROC-кривой модели, построенной на алгоритме гребневой регрессии

Table 4
 ROC curve coordinates of the model based on the ridge regression

Порог вероятности, %	Чувствительность, % (TP)	1-специфичность, % (FP)	Специфичность, % (TN)
1,2	100,0	100,0	0,0
1,9	100,0	31,2	68,8
2,4	83,3	18,8	81,2
2,5	66,7	17,2	82,8
7,4	50,0	4,7	95,3
8,0	33,3	4,7	95,3
19,7	33,3	1,6	98,4
25,9	16,7	1,6	98,4
31,1	16,7	1,0	99,0
40,9	0,0	1,0	99,0
46,0	0,0	0,5	99,5
100,0	0,0	0,0	100,0

Прим.: TP – true-positive rate (доля истинно положительных ответов), FP – false-positive rate (доля ложно положительных ответов), TN – true-negative rate (доля истинно отрицательных ответов)

Note: TP – true-positive rate (percentage of true-positive responses), FP – false-positive rate (percentage of false-positive responses), TN – true-negative rate (percentage of true-negative responses)

В таблице 4 отражена зависимость чувствительности (true-positive rate) и специфичности (true-negative rate), а также показателя 1-специфичность (false-positive rate) от выбранного порогового значения вероятности. В данном случае пороговое значение, равное 1,9%, обеспечивает максимальный суммарный показатель чувствительности и специфичности, равный 100 и 68,8% соответственно.

Для наглядности построена таблица качества классификации модели при выбранном пороговом значении (табл. 5).

Таблица 5
Качество классификации модели, построенной на алгоритме гребневой регрессии
Table 5
Classification quality of the model built on the ridge regression

Результаты прогноза	Результат наблюдения	
	С осложнением	Без осложнения
С осложнением	6 (TP – 100%)	60 (FP – 31,2%)
Без осложнения	0 (FN – 0%)	132 (TN – 68,8%)

Прим.: TP – true-positive rate (доля истинно положительных ответов), FP – false-positive rate (доля ложно положительных ответов), FN – false-negative rate (доля ложно отрицательных ответов), TN – true-negative rate (доля истинно отрицательных ответов)

Note: TP – true-positive rate (percentage of true-positive responses), FP – false-positive rate (percentage of false-positive responses), FN – false-negative rate (percentage of false-negative responses), TN – true-negative rate (percentage of true-negative responses)

В таблице 4 продемонстрировано соотношение зависимости прогнозируемых и реально наблюдаемых исходов. Все случаи возникновения бронхоплеврального свища были правильно классифицированы моделью (true-positive rate или чувствительность составили 100%), поэтому ошибок I рода (false-negative rate) не наблюдалось. Доля верно классифицированного отсутствия осложнения (true-negative rate или специфичность) составила 68,8%, поэтому доля ошибок II рода (false-positive rate) составила 31,2%. Таким образом можно сделать вывод, что данная модель смещена в сторону гипердиагностики осложнения. Однако в конкретном случае это не будет являться существенным недостатком модели, так как бронхоплевральный свищ, исходя из клинической логики, представляется более оптимальным «предиктивно гипердиагностировать, чем не диагностировать».

Обсуждение

С неуклонным развитием медицинской науки и внедрением в нее различных методов статистического анализа стал актуальным вопрос, касающийся не только статистического подтверждения выявлен-

ных закономерностей, но и экстраполяции полученных данных на будущие клинические наблюдения [15, 16]. Построение моделей различных медицинских систем, в зависимости от воздействующих на них факторов, является важной задачей статистического анализа, выполняемого с применением современных информационных технологий.

К настоящему времени на основании математико-статистического анализа было разработано множество моделей, позволяющих прогнозировать возникновение осложнений, например, после резекций легких при раке, реконструктивных операций на пищеводе, операций по поводу рака желудка, а также рецидива спонтанного пневмоторакса [17–21]. Однако в доступной литературе не удалось найти моделей прогнозирования риска осложнений после хирургического лечения туберкулеза легких.

При помощи алгоритмов машинного обучения (гребневая регрессия, метод опорных векторов, CatBoost, Random Forest) была выполнена обработка всего имеющегося массива клинических данных, произведен расширенный поиск и определение комбинации факторов, оказывающих наибольшую статистическую значимость на развитие бронхоплеврального свища после пневмонэктомии, выполненной по поводу деструктивного туберкулеза легких. На основании этого были созданы 4 модели прогнозирования данного осложнения. Модель, построенная с использованием алгоритма гребневой регрессии, обладала наибольшей предиктивной способностью, равной 88%, что соответствует очень хорошему качеству модели. При выбранном пороговом значении вероятности показатели чувствительности и специфичности данной модели составили 100 и 68,8% соответственно.

Заключение

Созданная модель обладает высокой предиктивной способностью, позволяющей в реальной клинической практике акцентировать внимание на группе пациентов с повышенным риском бронхоплеврального свища и научно обосновать необходимость превентивных мер для предотвращения возникновения данного осложнения. На основании представленных данных возможно рекомендовать данную модель для апробации в клинической практике.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: И.С. Серезвин, П.К. Яблонский

Написание статьи: И.С. Серезвин

Проведение статистического анализа: И.С. Серезвин, М.Б. Потиевский, А.А. Родин, Н.А. Родин, Г.К. Савон, Д.К. Грабецкий

Исправление статьи: А.О. Аветисян

Утверждение окончательной версии: П.К. Яблонский

Author contributions

Concept and design: Serezvin, Yablonskiy

Manuscript drafting: Serezvin

Statistical analysis: Serezvin, Potievskiy, A.A. Rodin,

N.A. Rodin, Savon, Grabetskiy

Manuscript revising: Avetisyan

Final approval of the version to be published: Yablonskiy

Литература/References

- Somorcio JG, Sotomayor A, Shin S, et al. Surgery for patients with drug-resistant tuberculosis: report of 121 cases receiving community-based treatment in Lima, Peru. *Thorax*. 2007; 62(5):416–421. PMID: 16928717. PMCID: PMC2117182. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.051961>
- Wang H, Lin H, Jiang G. Pulmonary resection in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective study of 56 cases. *Ann Thorac Surg*. 2008;86(5):1640–1645. PMID: 19049764. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.07.056>
- Bai L, Hong Z, Gong C, Yan D, Liang Z. Surgical treatment efficacy in 172 cases of tuberculosis-destroyed lungs. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(2):335–340. PMID: 21684172. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2011.05.028>
- Shiraishi Y, Nakajima Y, Koyama A, Takasuna K, Katsuragi N, Yoshida S. Morbidity and mortality after 94 extrapleural pneumonectomies for empyema. *Ann Thorac Surg*. 2000;70(4):1202–1207. PMID: 11081871. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(00\)01612-x](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(00)01612-x)
- Kim YT, Kim HK, Sung SW, Kim JH. Long-term outcomes and risk factor analysis after pneumonectomy for active and sequela forms of pulmonary tuberculosis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;23(5):833–839. PMID: 12754042. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(03\)00031-9](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(03)00031-9)
- Byun CS, Chung KY, Narm KS, Lee JG, Hong D, Lee CY. Early and long-term outcomes of pneumonectomy for treating sequelae of pulmonary tuberculosis. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;45(2):110–115. PMID: 22500281. PMCID: PMC3322180. <https://doi.org/10.5090/kjtc.2012.45.2.110>
- Marfina GY, Vladimirov KB, Avetisyan AO, Starshinova AA, Kudriashov GG, Sokolovich EG, Yablonskiy PK. Bilateral cavitary multidrug- or extensively drug-resistant tuberculosis: role of surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(3):618–624. PMID: 29040413. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx350>
- Яблонский П.К., Васильев И.В., Кирюхина Л.Д. и др. Непосредственные результаты пневмонэктомий у больных с односторонней локализацией деструктивного туберкулеза легких. Результаты проспективного нерандомизированного исследования. *Медицинский альянс*. 2017;(4):103–111. Yablonskiy P, Vasilev I, Kirjuhina L, et al. Immediate results of pneumonectomies in patients with unilateral localization of destructive pulmonary tuberculosis. Results of the prospective, non-randomized study. *Medical Alliance*. 2017;(4):103–111 (In Russ.).
- Сerezvin И.С., Аветисян А.О., Кудряшов Г.Г., Яблонский П.К. Эффективность и безопасность пневмонэктомии в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких. *Медицинский альянс*. 2022;10(1):47–57. <https://doi.org/10.36422/23076348-2022-10-1-47-57>
- Serezvin I, Avetisyan A, Kudriashov G, Yablonskiy P. Efficacy and safety of pneumonectomy in the comprehensive treatment of patients with destructive pulmonary tuberculosis. *Medical Alliance*. 2022;10(1):47–57 (In Russ.). <https://doi.org/10.36422/23076348-2022-10-1-47-57>
- Seely AJ, Ivanovic J, Threader J, et al. Systematic classification of morbidity and mortality after thoracic surgery. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(3):936–942. PMID: 20732521. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.05.014>
- Aarts EHL, Korst JHM, Van Laarhoven PJM. Simulated annealing. In: Aarts E, Lenstra K, eds. *Local Search in Combinatorial Optimization*. Princeton University Press; 2018:91–120.
- Browne MW. Cross-validation methods. *J Math Psychol*. 2000;44(1):108–132. PMID: 10733860. <https://doi.org/10.1006/jmps.1999.1279>
- Kohavi R. A study of cross-validation and bootstrap for accuracy estimation and model selection. In: *IJCAI-95: Proceedings of the Fourteenth International Joint Conference on Artificial Intelligence*. Vol 2. IJCAI; 1995:1137–1143.
- Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. *The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction, Second Edition*. Springer; 2009.
- Григорьев С.Г., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач. *Журнал инфектологии*. 2016;8(4):36–45. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45>
- Grigoryev SG, Lobzin YuV, Skripchenko NV. The role and place of logistic regression and ROC analysis in solving medical diagnostic task. *Journal Infectology*. 2016;8(4):36–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45>
- Мудров В.А. Алгоритм применения ROC-анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2021;(1):148–153. https://doi.org/10.52485/19986173_2021_1_148
- Mudrov VA. ROC curve analysis algorithm in biomedical research using SPSS software package. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2021;(1):148–153. (In Russ.). https://doi.org/10.52485/19986173_2021_1_148
- Яблонский П.К., Атюков М.А., Пищик В.Г., Буляница А.Л. Выбор лечебной тактики и возможности прогнозирования рецидивов у больных с первым эпизодом спонтанного пневмоторакса. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2010;(1): 118–129. Yablonsky PK, Atiukov MA, Pischik VG, Bulisnitsa AL. Choice of treatment for the first episode of primary spontaneous pneumothorax. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2010;(1):118–129. (In Russ.).
- Беркасова И.В., Верещагин Е.И., Митрофанов И.М. Прогнозирование риска периоперационных осложнений в реконструктивной хирургии пищевода. *Медицина и образование в Сибири*. 2013;(2):39. Berkasova IV, Vereshchagin EI, Mitrofanov IM. Risk on forecasting of perioperative complications in reconstructive surgery of gullet. *Medicine and Education in Siberia*. 2013;(2):39. (In Russ.).
- Боякова Н.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Петрова Е.О., Винник Ю.С. Математические модели прогноза послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у больных раком желудка. *Хирургическая практика*. 2016;(1):31–35. Boyakova NV, Zukov RA, Slepov EV, Petrova EO, Vinnik YuS. Mathematical forecasting models of postoperative infectious and inflammatory complications in patients with stomach cancer. *Surgical Practice (Russia)*. 2016;(1):31–35. (In Russ.).
- Sato T, Kondo H, Watanabe A, et al. A simple risk scoring system for predicting acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection in lung cancer patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;63(3):164–172. PMID: 25352311. <https://doi.org/10.1007/s11748-014-0487-6>
- Meyer A, Zverinski D, Pfahringer B, et al. Machine learning for real-time prediction of complications in critical care: a retrospective study. *Lancet Respir Med*. 2018;6(12):905–914. PMID: 30274956. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30300-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30300-X)

Сведения об авторах

Серезвин Илья Сергеевич, к. м. н., врач-торакальный хирург туберкулезного легочно-хирургического отделения № 3, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7588-9009>

Аветисян Армен Оникович, к. м. н., врач-торакальный хирург, заведующий туберкулезным легочно-хирургическим отделением (торакальным) № 3, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4590-2908>

Потиевский Михаил Борисович, руководитель направления цифровых технологий, ООО «Диомед»; врач-онколог, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-8514-8295>

Родин Александр Алексеевич, к. физ.-мат. н., доцент, Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет) (Долгопрудный, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0083-1069>

Родин Никита Алексеевич, программист, ООО «Диомед» (Москва, Россия). <https://orcid.org/0009-0003-6091-7558>

Савон Галина Константиновна, программист, ООО «Диомед» (Москва, Россия). <https://orcid.org/0009-0002-0292-7777>

Грабецкий Даниил Константинович, директор по развитию, ООО «Диомед» (Москва, Россия). <https://orcid.org/0009-0001-7378-6492>

Яблонский Петр Казимирович, д. м. н., профессор, директор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии; проректор по медицинской деятельности, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Ilya S. Serezvin, Cand. Sci. (Med.), Thoracic Surgeon, Tuberculosis Pulmonary Surgery Division No. 3 (Thoracic), Saint Petersburg Research Institute of Phthysiopulmonology (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7588-9009>

Armen O. Avetisyan, Cand. Sci. (Med.), Thoracic Surgeon, Head of Tuberculosis Pulmonary Surgery Division No. 3 (Thoracic), Saint Petersburg Research Institute of Phthysiopulmonology (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4590-2908>

Mikhail B. Potievskiy, Head of the Digital Technologies Division, Diomed LLC; Oncologist, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-8514-8295>

Alexandr A. Rodin, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Associate Professor, Moscow Institute of Physics and Technology (Dolgoprudny, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0083-1069>

Nikita A. Rodin, Computer Programmer, Diomed LLC (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0003-6091-7558>

Galina K. Savon, Computer Programmer, Diomed LLC (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0002-0292-7777>

Daniil K. Grabetskii, Director of Development, Diomed LLC (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0001-7378-6492>

Petr K. Yablonskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Saint Petersburg Research Institute of Phthysiopulmonology; Vice-Rector for Medical Affairs, Head of the Hospital Surgery Department, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

Conflict of interest: *none declared.*



Assessment of Health-Related Quality of Life in Post Pulmonary Tuberculosis Patients

©Kishore Kumar¹, Koushalya Perumal², Meenakshi Narasimhan^{1*}

¹Chettinad Hospital and Research Institute, Chettinad Academy of Research and Education, Chennai, India

²Shri Sathya Sai Medical College and Research Institute, Ammapettai, India

* Meenakshi Narasimhan, Chettinad Hospital and Research Institute, Chettinad Academy of Research and Education, Chettinad Health City, Rajiv Gandhi Salai, Kelambakkam – 603 103, Chennai, Tamil Nadu, India, respiratorymedicine@care.edu.in

Received: June 18, 2023. Received in revised form: July 10, 2023. Accepted: August 21, 2023.

Abstract

Globally, tuberculosis remains an important public health problem and a major leading cause of mortality and morbidity. The term *posttuberculosis lung disorder* (PTLD) encompasses various manifestations after successful treatment of tuberculosis, such as respiratory symptoms, decline in respiratory function, residual radiological lesions, exercise intolerance, and reduced health-related quality of life (HRQOL). We aimed to assess the HRQOL in PTLD patients by 36-Item Short Form Health Survey. Our study was conducted on PTLD patients who completed their antituberculosis treatment and presented to the outpatient department with diagnosed PTLD or post pulmonary tuberculosis. A total of 92 patients aged 18–81 years participated in the study after giving written informed consent. Biomass exposure was statistically significant for mental health components ($P < .05$). Post pulmonary tuberculosis patients with obstructive airway disease showed decreased HRQOL in both physical and mental health components. Our findings revealed a high prevalence of comorbidities, and no significant association was found between physical and mental health components of HRQOL. Thus, we emphasize the need for psychological counselling, pulmonary rehabilitation, and follow-up as holistic management even after microbiological cure for post pulmonary tuberculosis and suggest early screening of HRQOL to improve people's standard of living.

Keywords: pulmonary tuberculosis, posttuberculosis sequelae, SF-36, quality of life, late tuberculosis, health assessment

Cite this article as: Kumar K, Perumal L, Narasimhan M. Assessment of health-related quality of life in post pulmonary tuberculosis patients. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;8(4):68–73. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-68-73>

Оценка качества жизни пациентов после туберкулеза легких

©К. Кумар¹, К. Перумал², М. Нарасимхан^{1*}

¹Больница и исследовательский институт Четтинада, Четтинадская академия исследований и образования, Ченнай, Индия

²Медицинский колледж и научно-исследовательский институт Шри Сатья Саи, Аммапеттай, Индия

* М. Нарасимхан, Больница и исследовательский институт Четтинада, Четтинадская академия исследований и образования, Городок здоровья Четтинада, Раджив Ганди Салаи, Келамбаккам – 603 103, Ченнай, шт. Тамилнад, Индия, respiratorymedicine@care.edu.in

Поступила в редакцию 18 июня 2023 г. Исправлена 10 июля 2023 г. Принята к печати 21 августа 2023 г.

Резюме

Во всем мире туберкулез остается важной проблемой общественного здравоохранения и ведущей причиной смертности. Термин «посттуберкулезные изменения» включает различные проявления после успешного лечения туберкулеза, такие как респираторные симптомы, снижение функции дыхания, остаточные повреждения легких на рентгенограмме, непереносимость физической нагрузки и снижение качества жизни, связанного со здоровьем.

Целью нашей работы являлась оценка качества жизни у пациентов с посттуберкулезными изменениями посредством опросника SF-36. Наше исследование включало пациентов с посттуберкулезными изменениями, которые завершили противотуберкулезное лечение и обратились в амбулаторное отделение с диагнозом «посттуберкулезные изменения» или «последствия туберкулеза легких». Всего в исследовании приняли участие 92 пациента в возрасте 18–81 год, предоставившие письменное информированное согласие. Воздействие биоотлива на дыхательные пути было статистически значимым для компонентов психического здоровья ($p < 0,05$). У пациентов с обструктивным заболеванием дыхательных путей, перенесших туберкулез легких, наблюдалось снижение качества жизни, связанного как с физическим, так и психическим здоровьем. Наши результаты демонстрируют высокую распространенность сопутствующих заболеваний. Значимой связи между компонентами физического и психического здоровья обнаружено не было. Таким образом, мы подчеркиваем необходимость психологического консультирования, легочной реабилитации и последующего наблюдения в рамках целостного подхода к лечению даже после



микробиологического излечения от последствий туберкулеза легких и рекомендуем ранний скрининг качества жизни, связанного со здоровьем, для улучшения уровня жизни пациентов.

Ключевые слова: туберкулез легких, последствия туберкулеза, SF-36, качество жизни, поздняя стадия туберкулеза, оценка состояния здоровья

Цитировать: Кумар К., Перумал К., Нарасимхан М. Оценка качества жизни у пациентов, перенесших туберкулез легких. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;8(4):68–73. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-68-73>

Background

Global Tuberculosis Burden. *Mycobacterium tuberculosis* is an infectious bacillus that causes tuberculosis (TB). Globally, TB remains an important public health problem and a major leading cause of mortality and morbidity.¹ Despite advances in TB diagnosis and treatment, nearly 10.0 million TB cases (ranging from 8.9 to 11.0 million) were reported in 2019.² Worldwide, TB treatment saved 63 million lives between 2000 and 2019,³ and 1.3 million TB deaths were reported in the 2020.⁴ Approximately a quarter of the world population is estimated to have a latent TB infection leading to risk of developing the disease during their lifetime.⁵ Drug-resistant TB is also one of the major public health concerns globally. As per 2020 World Health Organization global TB report, half a million people developed rifampicin-resistant TB (RR-TB), of which around 78% had multi-drug resistant TB (MDR-TB). The morbidity of MDR-TB or RR-TB was 465 000 people in 2019.²

TB Burden in India. As per the India TB report 2022, the approximate TB incidence of all TB forms in India for 2020 was 188 per 100 000 population, which were 129–257 per 100 000 population.⁶ In 2021, the cumulative number of newly registered and recurrent TB patients was 1 933 381, representing a 19% increase from the 2020 count of 1 628 161 cases.⁶ As per National Tuberculosis Elimination Programme (NTEP), 1 751 437 TB patients were notified, and 83% of them (1 453 692) were successfully treated.⁶ The national health programmes use 5 types of drug-resistant TB: isoniazid-resistant TB, RR-TB, MDR-TB, pre-extensively drug-resistant TB (pre-XDR-TB), and extensively drug-resistant TB (XDR-TB). According to the global TB report for 2021, the number of treated MDR and XDR-TB cases was approximately 4 per 100 000 and 1 per 100 000 population, respectively.⁶

Following treatment, the significant number of patients is left with persistent respiratory symptoms, lung function impairment, decreased quality of life, radiological abnormalities, and reduced exercise tolerance.⁷ Hence, the recent national guidelines have included a follow-up of patients at the end of 6, 12, 18, and 24 months after the treatment completion. Sequelae might be more frequent in MDR-TB cases. Functional limitations increase significantly in MDR-TB patients who underwent multiple treatments compared with patients cured in the first treatment.⁸ Histopathological

findings in TB patients include caseating granulomas, liquefaction of the tissues, and cavity formation. About 85% of the patients continue to have permanent residual anatomic changes, such as structural impairments of the airways, pleural and parenchymal impairment (including deformity of bronchovascular structures), stenosis of the bronchial wall, residual cavities, and fibrosis, all of which can cause the most severe lung function abnormalities.⁹ The parenchymal destruction occurs due to protease upregulation and dysregulation of protease control;¹⁰ hence, post-tuberculosis abnormality has emerged as a separate clinical condition.

Post Pulmonary Tuberculosis. The term *post pulmonary tuberculosis* (PTB) or *posttuberculosis lung disorder* (PTLD) encompasses various manifestations after successful TB treatment, such as respiratory symptoms, decline in respiratory function, residual radiological lesions (fibrotic strands, calcification, fibrosis, cavities, and bronchiectasis), exercise intolerance, and reduced health-related quality of life (HRQOL). Approximately 18%–87% of pulmonary TB patients experience lung impairment and may have up to 3 times higher mortality rate than that of the general population.¹¹ The burden of post TB may be underreported in developing countries where clinical services, research, and advocacy are far from adequate. In addition, it is hard to fully measure the impact of sequelae as they affect not only an individual but also their families and entire communities. Even after successful treatment, many patients suffer from post TB sequelae that may be structural complications (bronchiectasis, broncholithiasis, residual cavitation, chronic obstructive pulmonary disease [COPD]), infectious complications (COPD exacerbations, *Aspergillus fumigatus* infections, nontuberculous mycobacteria infections, pneumonia), or psychosocial morbidities (anxiety, depression, financial burden).⁸ Respiratory symptoms and decreased lung function in post PTB patients have impaired HRQOL. Limited exercise tolerance resulting in disuse muscle atrophy, as seen in COPD, might occur in these patients. There is no definitive treatment of TB sequelae as the pathophysiology resulting in the sequelae and lung function impairment is not clearly known. Pathophysiology could be heterogeneous due to the wide spectrum of clinical and radiological presentation.¹² Treatment in these post PTB cases focuses on the nutrition, symptom management, lung function, and quality of life. Hence, our study was undertaken to assess HRQOL in post PTB patients.

Materials and Methods

Our cross-sectional observational study included post PTB patients who visited Chettinad Hospital and Research Institute and Primary Health Centre (Kelambakkam, Chennai, India) between May and September 2022. A total of 92 patients were recruited after obtaining institutional ethical committee approval (IHEC-I/1025/22) and proper patient informed consent. The inclusion and exclusion criteria are presented in Table 1. HRQOL was assessed using the 36-Item Short Form Health Survey (SF-36). It was administered with patients sitting comfortably in a chair in a quiet area, away from the distractions. The purpose and importance of this questionnaire (how it helps the physician to understand the patient’s problem in their day-to-day life) were first explained to patients. Due to the varied literacy status of the study population and to avoid bias the questionnaire was read to the participants by the staff who were familiar with the questionnaire and fluent in both English and a patient’s native language.

The impact score is the most essential part of the questionnaire that covers a wide range of disturbances experienced by patients in their daily lives, including psychological disturbances and social functions. The total score summarizes the impact of the disease on the patient’s overall health status. A total score of 100 denotes a good possible health status, whereas score 0 denotes the worst possible health status. Hence, as the SF-36 score decreases, the HRQOL of the patient worsens.¹³ All the collected data were entered in a Microsoft Excel spreadsheet (Microsoft Corp., USA) and then transferred to IBM SPSS Statistics, version 28.0 (IBM Corp., USA). Values were expressed as percentages. The Pearson’s chi-square test was used, and $P < .05$ was considered statistically significant.

Results

The obtained data were then compared between physical and mental health components in the SF-36 to age, gender, body mass index (BMI), comorbidities, and personal history. The age of the patients varied from 18 to 81 years. Majority (64.1%) were in the age group of 39-59 years followed by the age group of 18-38 years (26.1%). There were 8.7% of the patients between 60 and 80 years, and 1.1% were in the age group of >80 years. Among 92 patients, 54 (58.7%) patients were male, and 38 (41.3%) were female. 55 (59.8%) patients were in the normal BMI group followed by 35 (38%) patients in the underweight group, 2 (2.2%) in the overweight group, and none of the patients were in the obese 1 and obese 2 groups (Table 2).

Our study showed that among 92 participants, 35 (38%) patients had diabetes mellitus, 37 (40.2%) had hypertension, 3 (3.3%) had coronary artery disease, and 74 (80.4%) had obstructive airway disease (OAD).

Table 1
Inclusion and exclusion criteria

Таблица 1

Критерии включения и исключения

INCLUSION CRITERIA
• Age >18 years
• All genders
• Patients cured/completed a course of anti-TB treatment for PTLD and presented with symptoms
EXCLUSION CRITERIA
• Age <18 years
• Smear positive PTB
• TB treatment defaulters*
• Treated/current extra PTB
• Patients with psychiatric disorders
• Patients unwilling to participate in the study

Note: * Interruption of TB treatment for 2 or more consecutive months

Прим.: * Прерывание противотуберкулезного лечения на 2 и более мес. подряд

Table 2

Patient distribution by age, gender, and BMI

Таблица 2

Распределение пациентов по возрасту, полу и ИМТ

Age group	Number of participants	Percentage
18-38 years	24	26.1
39-59 years	59	64.1
60-80 years	8	8.7
>80 years	1	1.1
Gender	Number of participants	Percentage
Male	54	58.7
Female	38	41.3
BMI	Number of participants	Percentage
Underweight	35	38.0
Normal	55	59.8
Overweight	2	2.2
Obese 1	0	0
Obese 2	0	0

Personal history revealed that 12 (13%) patients were smokers and had alcohol use disorder, and 8 (8.7%) were exposed to biomass (Table 3).

There was no statistical difference between comorbidities when compared with physical and mental health components; however, OAD showed significant statistics when compared with physical and mental health components ($P < .000$). Likewise, biomass exposure appeared to be statistically significant when compared with mental health components ($P < .042$), whereas

Table 3
Patient distribution by comorbidities and personal history
Таблица 3
Распределение пациентов по сопутствующим
заболеваниям и жизненным факторам

Comorbidities		Number of participants	Percentage
Diabetes mellitus	NO	57	62.0
	YES	35	38.0
Hypertension	NO	55	59.8
	YES	37	40.2
Coronary artery disease	NO	89	96.7
	YES	3	3.3
Obstructive airway disease	NO	18	19.6
	YES	74	80.4
Personal history		Number of participants	Percentage
Smoking	NO	80	87.0
	YES	12	13.0
Alcohol use disorder	NO	80	87.0
	YES	12	13.0
Biomass exposure	NO	84	91.3
	YES	8	8.7

none of the personal histories were significant compared with physical and mental health components. Similarly, there was no difference between age, gender, and BMI compared with physical and mental health components of the HRQOL (Table 4).

Discussion

Our study was conducted on 92 post PTB patients, and HRQOL scores were measured by the SF-36 questionnaire. Patients diagnosed with PTB suffer from a chronic disability that negatively affects both their social and physical well-being. There are no standard guidelines for the pulmonary impairment management in PTB patients even after microbiological cure to improve the HRQOL.¹⁴ Therefore, the current study is designed to investigate the HRQOL in post PTB patients. The findings showed a statistically significant difference between the physical and mental health aspects of the SF-36 in relation to OAD ($P < .000$), and when we compared physical and mental health aspects with biomass exposure, we found a remarkable statistically significant difference in the mental health component of the SF-36 ($P < .42$).

A study by Tolba et al (2021) demonstrated an improvement of the HRQOL in post PTB patients after 12 weeks of pulmonary rehabilitation from the baseline value of 27.23 ± 11.87 to 15.66 ± 8.18 ($P < .001$).¹⁵ A study conducted by Duyan et al (2005) in Turkey on 120 hospitalized TB patients found that the diagnosis of TB had a negative impact on the patients' quality of life due

Table 4
Correlation of physical and mental health components
with comorbidities, personal histories, age, gender, and
BMI
Таблица 4
Корреляция компонентов физического и психического
здоровья с сопутствующими заболеваниями,
жизненными факторами, возрастом, полом и ИМТ

	Diabetes mellitus	Hypertension	Coronary artery disease
Physical component	$P > .889$	$P > .086$	$P > .299$
Mental component	$P > .877$	$P > .067$	$P > .636$
	Smoking	Alcohol use disorder	Biomass exposure
Physical component	$P > .719$	$P > .318$	$P > .136$
Mental component	$P > .138$	$P > .706$	$P < .005$
	Age	Gender	BMI
Physical component	$P > .709$	$P > .269$	$P > .514$
Mental component	$P > .279$	$P > .455$	$P > .985$

to changes in family life and social environment.¹⁶ Another study by Unalan et al (2008) in Turkey compared 196 active and 108 inactive TB patients with 196 healthy controls and found a higher rate of depression among TB patients, which negatively correlated with their quality of life.¹⁷

In our study, 12 (13%) patients were smokers and 80 (87%) were nonsmokers; 12 (13%) patients had alcohol use disorder, and 80 (87%) had no alcohol use disorder; only 8 (8.7%) patients were exposed to biomass exposure, while 84 (91.3%) were not exposed to biomass. The SF-36 questionnaire has a total of 8 parts that contain physical and mental health components. The physical health components include physical function, role limitation due to physical health problems, bodily pain, and general health. The mental health components include mental health, role limitation due to personal or emotional problems, social function, and vitality. According to the HRQOL questionnaire, of 92 patients, 54 participants (58.7%) demonstrated high HRQOL, while 38 (41.3%) exhibited low HRQOL in terms of physical function. In the context of role limitation due to physical health problems, 57 individuals (62%) showed high HRQOL, whereas 38 (38%) showed low HRQOL. Similarly, in relation to bodily pain: 34 participants (37%) had high HRQOL, while 58 (63%) experienced low HRQOL. In terms of general health, 37 participants (40.2%) reported high HRQOL, whereas 55 (59.8%) reported low HRQOL.

As for the role limitation due to personal or emotional problems, the majority of the patients—43 (46.7%)—exhibited high HRQOL, whereas 49 (53.3%) demonstrated low HRQOL. In relation to social function, 30 participants (32.6%) showed high HRQOL, and 62 (67.4%) demonstrated low HRQOL. Finally, in terms of vitality, 15 participants (16.3%) experienced high HROL, while 77 (87.3%) had low HRQOL.

Our study showed that there is no statistical difference between comorbidities (except OAD) when compared with physical and mental health components. There is no statistical difference between personal histories when compared with physical health components. By correlating the physical and mental health components with age, gender, and BMI, there is no statistical difference between the physical and mental health components.

Conclusions

We analysed the HRQOL (physical and mental health components) among post PTB patients. It included various factors, such as age, gender, BMI, comorbidities, and personal history. Our study revealed that comorbidities were prevalent among the study participants, with diabetes mellitus, hypertension, and OAD being the most common. While no significant association was found between personal history and the physical and mental health components of HRQOL, biomass exposure showed a significant impact on the mental health component of HRQOL. This emphasizes the importance of holistic management that includes psychological counselling, pulmonary rehabilitation, and follow-up of post PTB patients even after the microbiological cure of TB. Our study contributes valuable insights into demographic characteristics, comorbidities, and personal history of post PTB patients and suggests early screening of HRQOL to improve the standard of living.

Author contributions

Concept and design: Narasimhan, Kumar, Perumal

Manuscript drafting: Kumar

Statistical analysis and administrative support: Narasimhan, Perumal

Critical revision of the manuscript: Narasimhan

Supervision: Narasimhan

Вклад авторов

Концепт и дизайн исследования: М. Нарасимхан, К. Кумар, К. Перумал

Подготовка текста: К. Кумар

Проведение статистического анализа и организационная поддержка: М. Нарасимхан, К. Перумал

Критический пересмотр содержания текста: М. Нарасимхан

Научное руководство: М. Нарасимхан

Литература/References

1. Aggarwal AN. Quality of life with tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2019;17:100121. PMID: 31788563. PMID: PMC6880022. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2019.100121>
2. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2020.* World Health Organization; 2020.
3. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2020.* World Health Organization. Accessed April 28, 2023. <https://www.who.int/docs/default-source/hq-tuberculosis/global-tuberculosis-report-2020/factsheet.pdf>
4. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2021.* World Health Organization; 2021.
5. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2018.* World Health Organization; 2018.
6. *India TB Report 2022: Coming Together to End TB Altogether.* Central TB Division, Ministry of Health and Family Welfare; 2022.
7. Singla N, Singla R, Fernandes S, Behera D. Post treatment sequelae of multi-drug resistant tuberculosis patients. *Indian J Tuberc.* 2009;56(4):206–212. PMID: 20469732.
8. Di Naso FC, Pereira JS, Schuh SJ, Unis G. Functional evaluation in patients with pulmonary tuberculosis sequelae. *Rev Port Pneumol.* 2011;17(5):216–221. (In Portuguese). PMID: 21803536. <https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2011.06.010>
9. Singh B, Chaudhary O. Trends of pulmonary impairment in persons with treated pulmonary tuberculosis. *International Journal of Medical Research Professionals.* 2015;1(1):8–11.
10. Chung KP, Chen JY, Lee CH, et al; TAMI Group. Trends and predictors of changes in pulmonary function after treatment for pulmonary tuberculosis. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(4):549–556. PMID: 21655745. PMID: PMC3095809. <https://doi.org/10.1590/s1807-59322011000400005>
11. Dhamgaye TM. Post-tuberculosis lung diseases: beyond treatment outcome. *J Family Med Prim Care.* 2022;11(5):2258–2259. PMID: 35800547. PMID: PMC9254826. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_2066_21
12. Ehrlich RI, Adams S, Baatjies R, Jeebhay MF. Chronic airflow obstruction and respiratory symptoms following tuberculosis: a review of South African studies. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(7):886–891. PMID: 21477424. <https://doi.org/10.5588/ijtld.10.0526>
13. McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health construct. *Med Care.* 1993;31(3):247–263. PMID: 8450681. <https://doi.org/10.1097/00005650-199303000-00006>
14. Maguire GP, Anstey NM, Ardian M, et al. Pulmonary tuberculosis, impaired lung function, disability and quality of life in a high-burden setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(12):1500–1506. PMID: 19919767.
15. Tolba SK, Abd El-Hady AA, Moussa H, Abd Alaal ME, Amin W, Aboelmagd F. Efficacy of pulmonary rehabilitation program in patients with treated pulmonary tuberculosis. *Systematic Reviews in Pharmacy.* 2021;12(3):516–521.
16. Duyan V, Kurt B, Aktas Z, Duyan GC, Kulkul DO. Relationship between quality of life and characteristics of patients hospitalised with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(12):1361–1366. PMID: 16466059.
17. Unalan D, Soyuer F, Ceyhan O, Basturk M, Ozturk A. Is the quality of life different in patients with active and inactive tuberculosis?. *Indian J Tuberc.* 2008;55(3):127–137. PMID: 18807744.

Author credentials

Kishore Kumar, PhD Research Scholar, Department of Respiratory Medicine, Chettinad Hospital and Research Institute, Chettinad Academy of Research and Education (Chennai, India). <https://orcid.org/0000-0002-9917-3379>

Koushalya Perumal, Respiratory Therapist and Tutor, Department of Pulmonary Medicine, Shri Sathya Sai Medical College and Research Institute (Ammappettai, India). <https://orcid.org/0009-0006-4344-6805>

Meenakshi Narasimhan, Professor and Department Head, Department of Respiratory Medicine, Chettinad Hospital and Research Institute, Chettinad Academy of Research and Education (Chennai, India). <https://orcid.org/0000-0002-8743-149X>

Conflict of interest: none declared.

Сведения об авторах

Кишор Кумар, соискатель ученой степени PhD, кафедра респираторной медицины, Больница и исследовательский институт Четтинада, Четтинадская академия исследований и образования (Ченнай, Индия). <https://orcid.org/0000-0002-9917-3379>

Кошалья Перумал, специалист по респираторной терапии и тьютор, кафедра пульмонологии, Медицинский колледж и научно-исследовательский институт Шри Сатъя Саи (Аммапеттай, Индия). <https://orcid.org/0009-0006-4344-6805>

Минакши Нарасимхан, профессор и заведующая кафедрой, кафедра респираторной медицины, Больница и исследовательский институт Четтинада, Четтинадская академия исследований и образования (Ченнай, Индия). <https://orcid.org/0000-0002-8743-149X>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Роль МРТ с контрастированием в диагностике вторичного поражения головного мозга у пациентов с раком легкого

©Д.О. Кардаильская^{1,2*}, И.Г. Носуля^{1,2}, Е.И. Зяблова^{1,2}, Е.Б. Орлова^{1,2}, С.Г. Гвинджия^{1,2},
А.Н. Попова^{1,2}, В.А. Порханов^{1,2}

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

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* Д.О. Кардаильская, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, k.daria2702@gmail.com

Поступила в редакцию 7 сентября 2023 г. Исправлена 22 сентября 2023 г. Принята к печати 4 октября 2023 г.

Резюме

Введение: Рак легкого – одно из самых распространенных в мировой популяции злокачественных новообразований. В случае рака легкого около 40% всех метастазов приходится на головной мозг, которые на ранних стадиях заболевания возникают примерно у 3% пациентов. Ранняя диагностика метастазов рака легкого в головной мозг напрямую влияет на выживаемость больных и качество их жизни.

Цель исследования: Изучение роли магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием на амбулаторном этапе у пациентов с впервые диагностированным и гистологически подтвержденным раком легкого в выявлении метастатического поражения головного мозга и сравнение с данными компьютерной томографии (КТ).

Материалы и методы: Исследование было проведено на базе ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского» за период с ноября 2022 по январь 2023 г. 75 пациентов с гистологически подтвержденным раком легкого прошли диагностическое МРТ-исследование головного мозга на аппарате Panorama 1.0T (Philips) с внутривенным введением препарата кларискан с целью выявления метастатического поражения. В качестве диагностического метода использовали «короткий» протокол сканирования в режимах T1-ВИ (TR: 450, TE: 15), T2-ВИ (TR: 4533, TE: 100) и DWI (TR: 3712, TE: 97) в аксиальной плоскости, далее внутривенно вводили контрастный препарат кларискан из расчета 0,2 мл на 1 кг веса пациента, после чего повторяли сканирование в режиме T1-ВИ (TR: 450, TE: 15).

Результаты: Средний возраст пациентов составил 60 лет, превалировал мужской пол. Из общего количества пациентов большая часть была с центральным раком легкого (57,3%). При проведении диагностической МРТ головного мозга с контрастным усилением у 30 пациентов из общего количества обследуемых (40%) выявлены патологические изменения головного мозга метастатического характера, которые накапливали контрастный препарат в 100% случаев. У 7% пациентов были выявлены находки, отличные от метастатических, не определявшиеся при ранее проведенном КТ-исследовании с контрастным усилением, такие как кавернома Варолиева моста и венозные мальформации. В качестве диагностического метода использовали «короткий» протокол сканирования в режимах T1-ВИ (TR: 450, TE: 15, толщина среза 5 мм), T2-ВИ (TR: 4533, TE: 100, толщина среза 5 мм) и DWI (TR: 3712, TE: 97, толщина среза 5 мм) в аксиальной плоскости, далее внутривенно вводили контрастный препарат «Кларискан» из расчета 0,2 мл на 1 кг веса пациента, после чего повторяли сканирование в режиме 3D T1 (TR: 450, TE: 15, толщина среза 1 мм). При обнаружении патологических изменений в головном мозге пациента повторно сканировали на аппаратах с силой магнитного поля 1,5Т или 3Т по стандартному протоколу.

Обсуждение: МРТ с контрастным усилением является одним из наиболее эффективных методов диагностики метастатического поражения, так как позволяет определить локализацию метастазов головного мозга и помогает врачу-клиницисту в выборе наиболее результативного алгоритма ведения пациента. Внедрение диагностической МРТ головного мозга с контрастированием в рутинную врачебную практику может способствовать повышению точности и качества выявления метастатического поражения головного мозга у онкобольных.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, рак легкого, метастазы, контрастный препарат, головной мозг

Цитировать: Кардаильская Д.О., Носуля И.Г., Зяблова Е.И. и др. Роль МРТ с контрастированием в диагностике вторичного поражения головного мозга у пациентов с раком легкого. *Инновационная медицина Кубани.* 2023;8(4):74–81. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-74-81>



Role of Contrast-Enhanced MRI in Diagnosing Brain Metastases in Patients With Lung Cancer

©Daria O. Kardailskaya^{1,2*}, Irina G. Nosulia^{1,2}, Elena I. Zyablova^{1,2}, Ekaterina B. Orlova^{1,2}, Sariiia G. Gvindzhiia^{1,2}, Anastasia N. Popova^{1,2}, Vladimir A. Porhanov^{1,2}

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

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Daria O. Kardailskaya, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, ulitsa 1 Maya 167, Krasnodar, 350086, Russian Federation, k.daria2702@gmail.com

Received: September 7, 2023. Received in revised form: September 22, 2023. Accepted: October 4, 2023.

Abstract

Introduction: Lung cancer is one of the most common cancers in the world. Approximately 40% of all metastases make up brain metastases that occur in 3% of patients at early stages of lung cancer. Early diagnosis of brain metastases directly affects patients' survival and quality of life.

Objective: To study the role of contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) in detecting brain metastases at the outpatient stage in patients with newly diagnosed and histologically confirmed lung cancer and to compare the findings to that of computed tomography (CT).

Materials and methods: Our study was conducted at the premises of the Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation) between November 2022 and January 2023. Seventy-five patients with histologically confirmed lung cancer underwent brain MRI on a Philips Panorama 1.0T MRI scanner and intravenous administration of Clariscan to detect metastatic lesions. As a diagnostic method, we used a “short” scanning protocol in T1-WI (TR: 450, TE: 15, slice thickness 5 mm), T2-WI (TR: 4533, TE: 100, slice thickness 5 mm) and DWI (TR: 3712, TE: 97, slice thickness 5 mm) modes in the axial plane, then the Clariscan contrast agent was injected intravenously at the rate of 0.2 ml per 1 kg of the patient's weight, after which the scan was repeated using 3D T1 (TR: 450, TE: 15, slice thickness 1 mm).

Results: The average age of the patients was 60 years. The majority of the participants were male. Of all the patients, the majority had central lung cancer (57.3%). During contrast-enhanced brain MRI, brain metastases that accumulated a contrast agent in 100% of cases were detected in 30 patients (40%) of the total number of patients. In 7% of the patients, there were non-metastatic findings undetected by prior contrast-enhanced CT, such as pontine cavernoma and venous malformations. After MRI for brain metastases, management strategies changed in 30 (40%) patients.

Discussion: Contrast-enhanced MRI is one of the most effective methods for diagnosing metastatic lesions. It allows to localize brain metastases and helps the clinician choose the most effective management strategy. The introduction of contrast-enhanced brain MRI into routine medical practice could improve the accuracy and quality of brain metastasis detection in patients with lung cancer.

Keywords: magnetic resonance imaging, computed tomography, lung cancer, metastases, contrast agent, brain

Cite this article as: Kardailskaya DO, Nosulia IG, Zyablova EI, et al. Role of contrast-enhanced MRI in diagnosing brain metastases in patients with lung cancer. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;8(4):74–81. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-74-81>

Введение

Рак легкого – одно из самых распространенных в мировой популяции злокачественных новообразований. В случае рака легкого около 40% всех метастазов приходится на головной мозг, которые на ранних стадиях заболевания возникают примерно у 3% пациентов [1]. Не только своевременность, но и качество диагностики напрямую влияют на выживаемость больных и качество их жизни.

Выбор тактики лечения рака легкого зависит как от локализации первичной опухоли, так и от его распространенности. Метастатическое поражение головного мозга относят к IV стадии заболевания, согласно классификации TNM, что является противопоказанием к хирургическому лечению. В настоящее время в стандартный протокол обследования пациентов с раком легкого входит рентгенография и компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, включая КТ с внутривенным усилением. Для оценки регионарных лимфатических узлов и выявления отдаленных метастазов рекомендовано проведение ПЭТ/КТ всего тела. Метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) в настоящее время

является одним из методов обнаружения метастазов головного мозга любой локализации, планирования лучевой терапии и мониторинга ответа на лечение. Однако МРТ на сегодняшний день менее доступна, чем КТ [2, 3].

В отечественных клинических рекомендациях по диагностике и лечению рака легкого от 2021 г. для определения стадии процесса и выявления отдаленных метастазов рака легкого в головном мозге пациентам необходимо проведение МРТ с внутривенным контрастированием. При невозможности проведения МРТ исследование может быть заменено на КТ с внутривенным усилением.

Количество и распространенность метастазов в головном мозге – важная информация, существенно влияющая на тактику ведения пациентов: при выявлении единичных метастазов головного мозга рекомендуется проведение локального лечения в виде оперативного удаления и/или стереотаксической радиотерапии/радиохирургии; в то время как при множественном метастатическом поражении головного мозга рекомендуется проведение лучевой терапии на весь объем головного мозга [4].

Чувствительность МРТ в обнаружении метастатического поражения головного мозга при раке легкого – 97,7%, специфичность – 100%. МРТ головного мозга превосходит КТ в обнаружении небольших (< 1 см) метастазов, поражений задней черепной ямки и множественных метастазов [5]. При этом чувствительность КТ в выявлении метастазов рака легкого составляет 92%, а специфичность – 99% [6].

Согласно европейским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению рака легкого от 2019 г., проведение МРТ головного мозга на предмет выявления метастатического поражения необходимо всем пациентам с впервые диагностированным мелкоклеточным и немелкоклеточным раком легком, а также во время системного прогрессирования данных гистологических типов. При этом доказано, что хирургическое вмешательство и стереотаксическая лучевая терапия связаны с большей выживаемостью пациентов с одиночным метастазом в головной мозг по сравнению с проведением только лучевой терапии, добавление лучевой терапии после резекции одиночного метастаза в головной мозг связано с уменьшением числа местных рецидивов [7].

Обследование пациентов с раком легкого для выявления метастатического поражения головного мозга лучше проводить на амбулаторном этапе диагностического поиска, однако данный вид исследования не всегда доступен для пациентов.

В представленном исследовании изучалось изменение тактики ведения пациентов с раком легкого после выполнения МРТ головного мозга с контрастированием на амбулаторном этапе.

Цель исследования

Изучить роль МРТ с контрастированием на амбулаторном этапе у пациентов с впервые выявленным и гистологически подтвержденным раком легкого в выявлении метастатического поражения головного мозга. Сравнить полученные данные МРТ с предыдущим исследованием КТ.

Материалы и методы

Настоящее исследование было проведено на базе ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница №1 им. С.В. Очаповского» за период с ноября 2022 по январь 2023 г. 75 пациентов с гистологически подтвержденным раком легкого прошли диагностическое МРТ-исследование головного мозга с внутривенным введением препарата кларискан на предмет выявления метастатического поражения. Для демографических характеристик были собраны пол и возраст пациентов. Изучены клинические характеристики, тип новообразования, тактика ведения пациентов, предыдущие визуализационные исследования и переносимость исследования с контрасти-

рованием. От пациентов было получено письменное информированное согласие. В качестве диагностического метода использовали «короткий» протокол сканирования в режимах T1-ВИ (TR: 450, TE: 15, толщина среза 5 мм), T2-ВИ (TR: 4533, TE: 100, толщина среза 5 мм) и DWI (TR: 3712, TE: 97, толщина среза 5 мм) в аксиальной плоскости, далее внутривенно вводили контрастный препарат «Кларискан» из расчета 0,2 мл на 1 кг веса пациента, после чего повторяли сканирование в режиме 3D T1 (TR: 450, TE: 15, толщина среза 1 мм). При обнаружении патологических изменений в головном мозге пациента повторно сканировали на аппаратах с силой магнитного поля 1,5Т или 3Т по стандартному протоколу. После проведенных исследований изучали влияние данных МРТ на тактику ведения пациентов.

Результаты

В таблице представлены демографические и клинические характеристики пациентов, принимавших участие в данном исследовании. В целом среди обследуемых было 68% мужчин, средний возраст пациентов составил 60 лет. Показано, что из общего количества пациентов большая часть была с центральным раком легкого (57,3%). Что касается предыдущих визуализирующих обследований, у 15 пациентов в анамнезе проводилась КТ головного мозга в нативном виде. В данную группу вошли те, у кого была известна побочная реакция на препараты йода, пациенты без данных анализов на мочевины и креатинин, и пациенты с почечной недостаточностью. У 60 обследуемых было выполнено КТ головного мозга с контрастированием в рамках проведения исследования по протоколу онкопоиска.

При выполнении МРТ с контрастированием у 100% пациентов наблюдалось удовлетворительное самочувствие, патологических реакций на препарат не отмечалось.

Таблица
Демографические и клинические характеристики обследуемых
Table

Demographic and clinical characteristics of the patients	
Показатель	n = 75 (100%)
Пол	
Мужчины	51 (68%)
Женщины	24 (32%)
Средний возраст	60 лет
Тип новообразования	
Центральный рак	45 (60%)
Периферический рак	30 (40%)
Предыдущие визуализационные исследования	
КТ с контрастным усилением	60 (80%)
КТ в нативном виде	15 (20%)

На рисунке 1 показано также распределение пациентов по гистологическим типам опухоли. Преобладает наличие аденокарциномы легкого (54,7%), на втором месте – мелкоклеточный рак (16%). Из общих данных у 3-х пациентов (4%) на момент проведения исследования не осуществлялась морфологическая верификация выявленного новообразования.

При проведении диагностической МРТ головного мозга с контрастным усилением у 30 пациентов из общего количества обследуемых (40%) были

выявлены патологические изменения головного мозга метастатического характера, которые накапливали контрастный препарат в 100% случаев (рис. 2). У 53% из общего количества обследуемых вторичного поражения головного мозга выявлено не было.

При этом неврологическая симптоматика (в большей степени в виде головных болей и головокружения) наблюдалась у 50% пациентов с диагностированными на МРТ метастазами головного мозга.

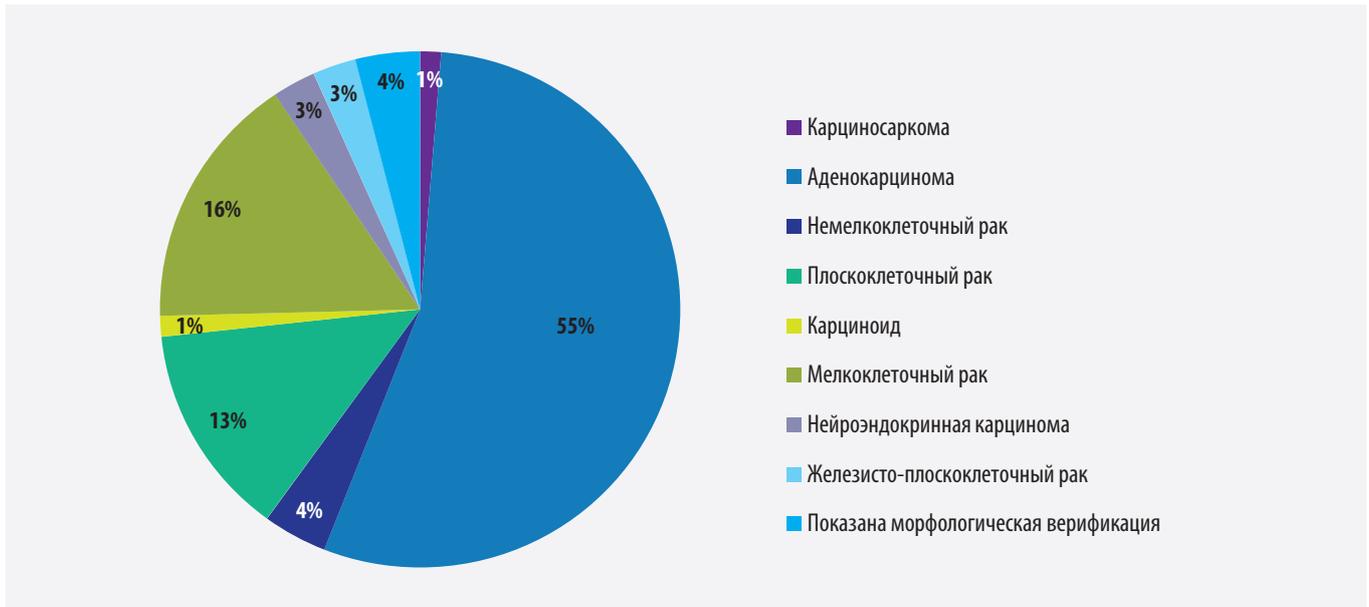


Рисунок 1. Распределение пациентов по гистологическим типам опухоли
 Figure 1. Distribution of patients by histological subtypes of tumors

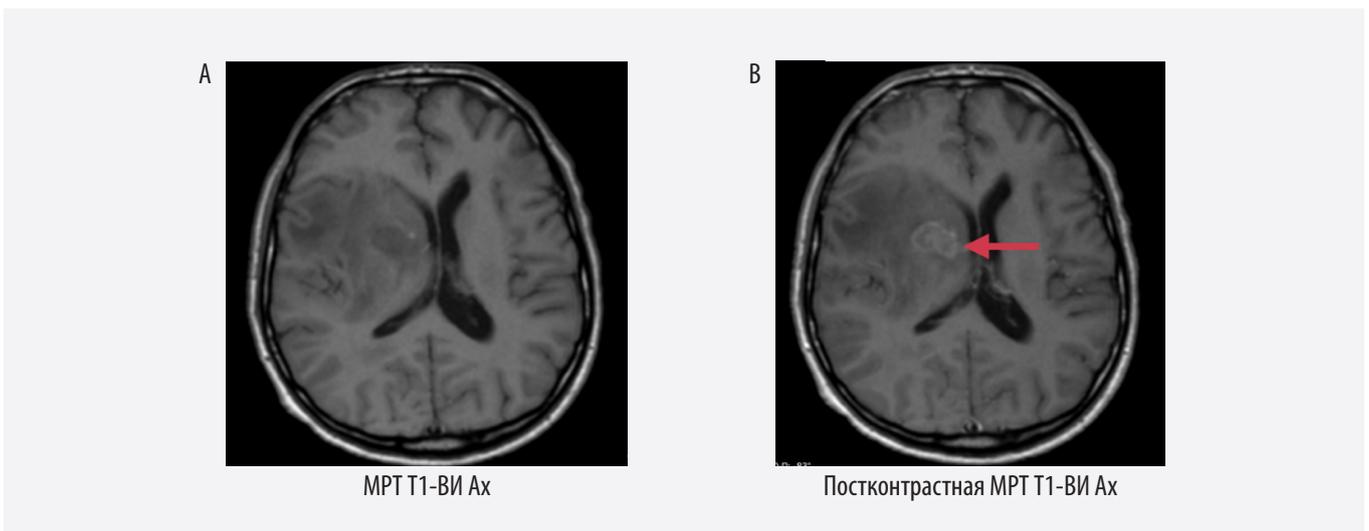


Рисунок 2. Пациент С., 51 год, центральный рак правого легкого (аденокарцинома). На КТ – зона отека без признаков накопления контрастного препарата. Доконтрастная МРТ T1-ВИ (A) – зона отека в правой гемисфере. Постконтрастная МРТ T1-ВИ (B) – объемное образование в правой подкорковой области. Для определения дальнейшей тактики ведения больной был направлен к нейрохирургу

Figure 2. Male patient S., 51 years old, central cancer of the right lung (adenocarcinoma). The CT scan shows an area of edema with no signs of contrast agent accumulation. Pre-contrast MRI T1WI (A): area of edema in the right hemisphere. Post-contrast MRI T1WI (B): a lesion in the right subcortical region. The patient was referred to a neurosurgeon to plan the further management

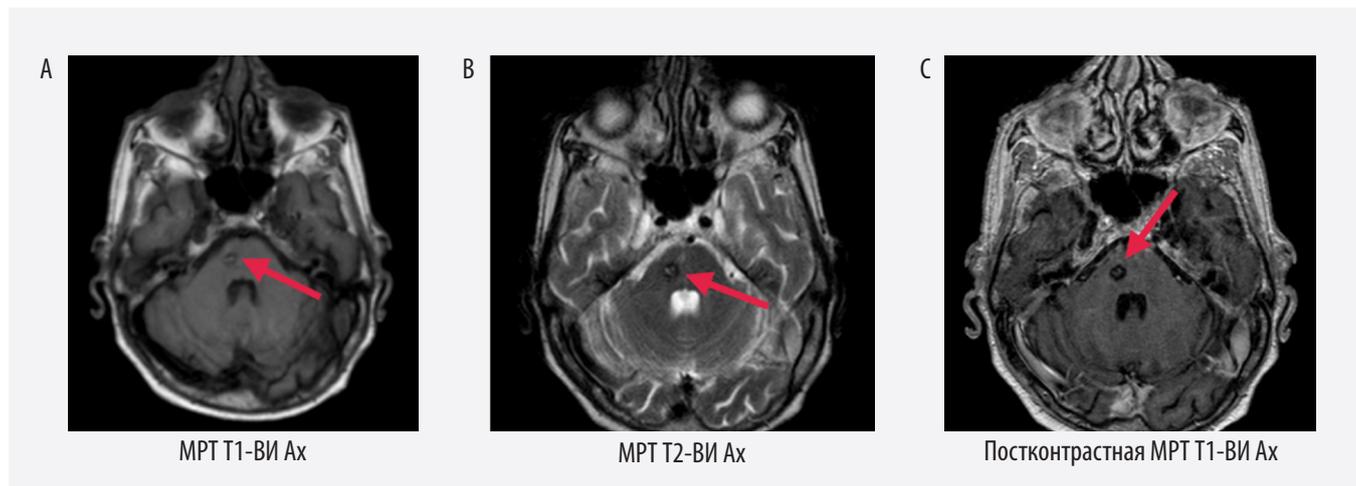


Рисунок 3. Пациент Г., 74 года, центральный рак правого легкого (аденокарцинома). На КТ с контрастированием – без патологии. Доконтрастная МРТ T1-ВИ (А), T2-ВИ (В) и постконтрастная МРТ T1-ВИ (С) в правой половине Варолиева моста очаговое образование, соответствующее каверноме

Figure 3. Male patient G., 74 years old, central cancer of the right lung (adenocarcinoma). The contrast-enhanced CT scan shows no pathology. Pre-contrast MRI T1WI (A), T2WI (B), and post-contrast MRI T1WI (C): there is a focal lesion corresponding to a cavernoma in the right half of the pons

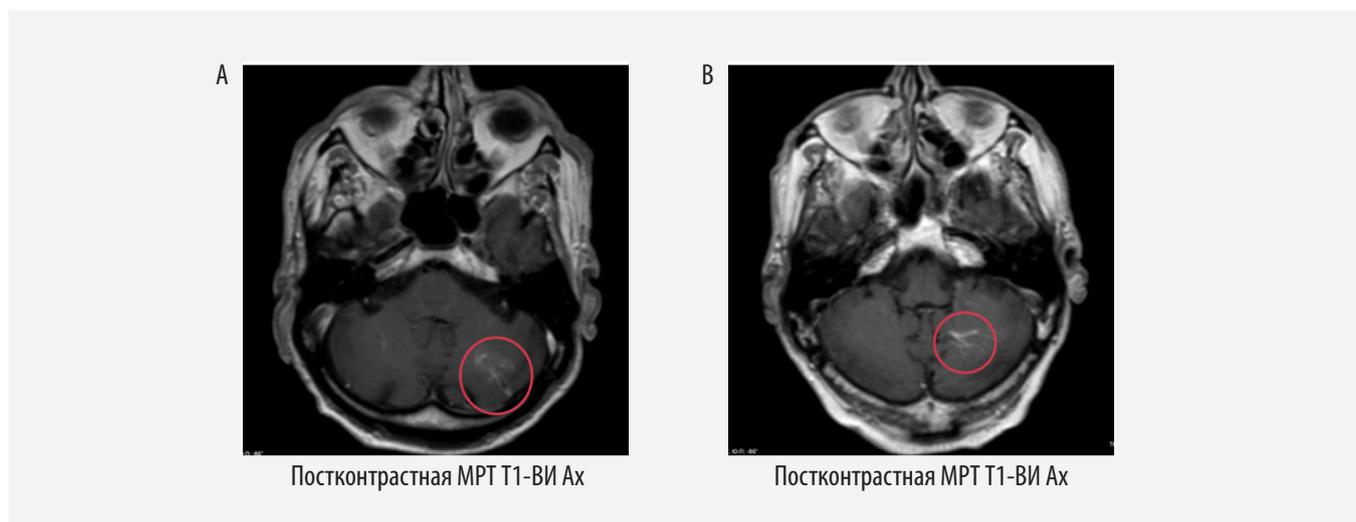


Рисунок 4. А – пациент Б., 66 лет, центральный рак правого легкого (мелкоклеточный рак). Имеется неврологическая симптоматика. КТ-сканы без патологии. В – пациент С., 63 года, центральный рак правого легкого (аденокарцинома). Неврологическая симптоматика отсутствует. КТ-сканы без патологии. На постконтрастной МРТ T1-ВИ – венозная мальформация левой гемисферы мозжечка

Figure 4. A: male patient B., 66 years old, central cancer of the right lung (small cell carcinoma). No neurological symptoms. The CT scans show no pathology. B: male patient S., 63 years old, central cancer of the right lung (adenocarcinoma). No neurological symptoms. The CT scans show no pathology. Post-contrast MRI T1WI shows a venous malformation of the left cerebellar hemisphere

Также у 7% пациентов были диагностированы следующие, отличные от метастатических, находки, которые не определялись при ранее проведенном КТ-исследовании с контрастным усилением. К таким патологиям относятся кавернома Варолиева моста (рис. 3) и венозные мальформации (рис. 4).

Большая часть обследованных пациентов (72%) уже прошла различные виды лечения (из них наибольшее

количество пациентов подверглись комбинированному лечению (хирургическое вмешательство с последующим проведением паллиативной химиотерапии (ПХТ) – 28%, у 20% в анамнезе было только проведение ПХТ, на третьем месте – только оперативное лечение (17%). После проведенной МР-диагностики метастатического поражения головного мозга поменялась тактика ведения у 30 (40%) пациентов (рис. 5, 6).

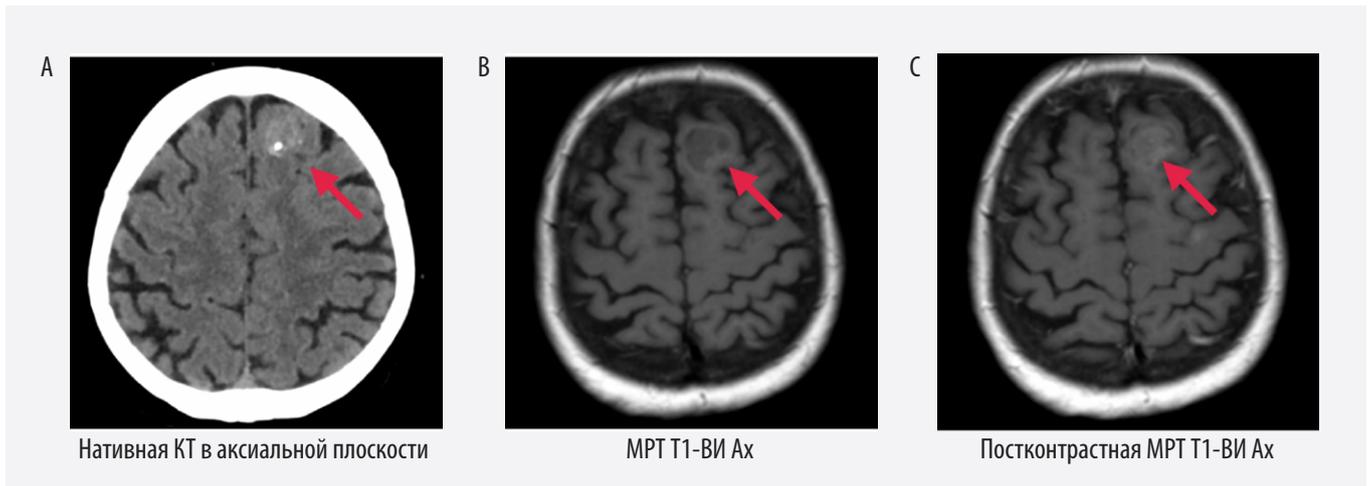


Рисунок 5. Больная М., 75 лет, гистологически аденокарцинома правого легкого. Аллергия на йод. КТ в нативном виде (А) – объемное образование левой лобной доли. Доконтрастная МРТ T1-ВИ (В) и постконтрастная МРТ T1-ВИ (С) – объемное образование, неравномерно накапливающее контрастный препарат. Больная была направлена на химиотерапию
 Figure 5. Female patient M., 75 years old, histologically confirmed adenocarcinoma of the right lung. Allergic to iodine. Non-contrast CT (A): a lesion of the left frontal lobe. Pre-contrast MRI T1WI (B) and post-contrast MRI T1WI (C): a lesion that unevenly accumulates the contrast agent. The patient was referred to chemotherapy

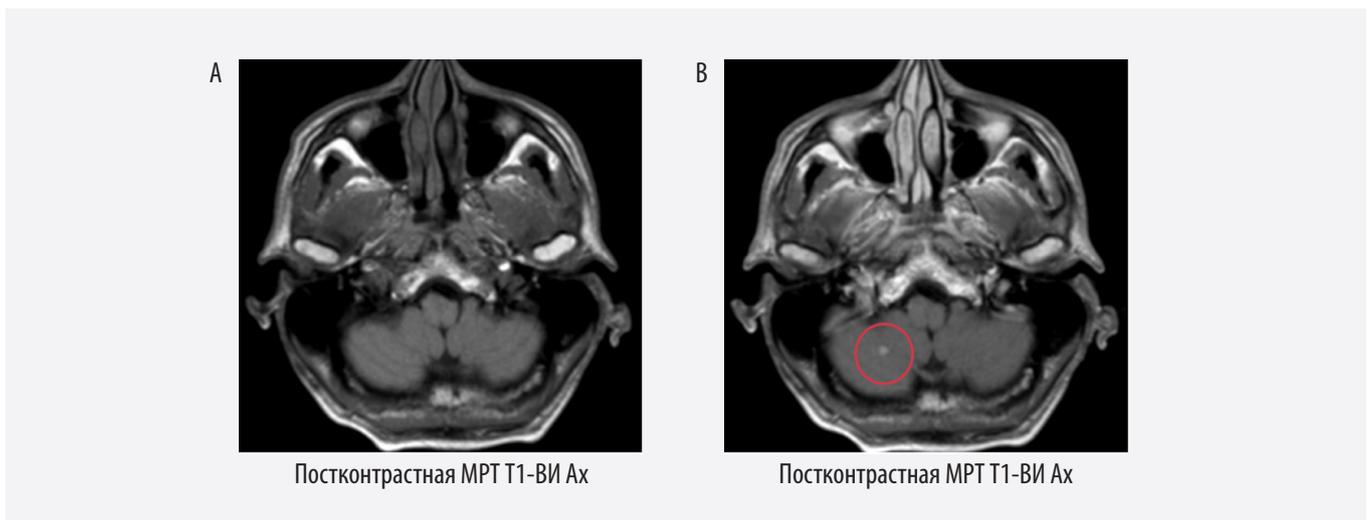


Рисунок 6. Пациент Т., 48 лет, центральный рак правого легкого (аденокарцинома). КТ с КУ – без патологии. Доконтрастная МРТ T1-ВИ (А) – без патологии. Постконтрастная МРТ T1-ВИ (В) в правой гемисфере мозжечка визуализируется очаг повышенного контрастирования, соответствующий вторичному поражению. После дообследования пациенту была назначена химиотерапия
 Figure 6. Male patient T., 48 years old, central cancer of the right lung (adenocarcinoma). Contrast-enhanced CT: no pathology. Pre-contrast MRI T1WI (A): no pathology. Post-contrast MRI T1WI (B) shows a focus of increased contrast enhancement in the right cerebellar hemisphere, corresponding to a metastasis. After further examination, the patient was prescribed chemotherapy

Обсуждение

МРТ с контрастным усилением является одним из наиболее эффективных методов диагностики метастатического поражения. Данный метод позволяет определить локализацию метастазов головного мозга и помогает выбрать врачу-клиницисту наиболее результативную тактику ведения пациента [8].

Применение диагностической МРТ с использованием контрастного препарата помогает не только

в первичной диагностике вторичного поражения головного мозга, но и в выявлении другой патологии, способной влиять на тактику ведения пациентов [9].

Применение КТ с контрастированием ограничено как непереносимостью препаратов йода и различной сопутствующей патологией, так и возможностью возникновения острых побочных эффектов. Современные контрастные вещества безопасны для использования и имеют низкую частоту побочных эффектов.

Ретроспективные исследования демонстрируют частоту серьезных побочных эффектов менее чем у 1% пациентов, подвергшихся воздействию различных внутривенных контрастных веществ [10]. Контрастные препараты на основе гадолиния, применяемые в МРТ диагностике, редко вызывают серьезные побочные эффекты: в ретроспективном исследовании более 21 тыс. пациентов, получавших гадолиний, только у 0,17% пациентов наблюдались побочные реакции [11]. Йодсодержащие контрастные препараты, используемые при КТ, также редко являются причиной аллергических реакций: по данным скрининга 36 920 КТ-исследований побочные реакции выявляются у 0,2% пациентов [12].

Внедрение диагностической МРТ головного мозга с контрастированием в рутинную врачебную практику способствует повышению точности и качества выявления метастатического поражения паренхимы головного мозга у онкобольных, что поможет в определении дальнейшей тактики ведения пациента и скажется на общей выживаемости онкобольных.

Выводы

В данном исследовании был проведен сравнительный анализ эффективности КТ и МРТ в выявлении метастатического поражения головного мозга у больных раком легкого. Несмотря на простые протоколы МРТ и КТ, магнитно-резонансная томография превалирует над КТ в частоте обнаружения патологии [13]. Использование МРТ головного мозга с контрастированием на этапе определения распространенности рака легкого имеет ряд преимуществ перед КТ с контрастированием и является более эффективным способом ранней диагностики метастатического поражения головного мозга, сопутствующей патологии и дифференциального диагноза выявленных изменений.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Все авторы
Написание статьи: Д.О. Кардаильская, И.Г. Носуля, Е.И. Зяблова, Е.Б. Орлова, С.Г. Гвинджия, А.Н. Попова
Проведение статистического анализа: Д.О. Кардаильская, И.Г. Носуля, Е.И. Зяблова
Исправление статьи: Д.О. Кардаильская, И.Г. Носуля, Е.И. Зяблова
Утверждение окончательной версии: Е.И. Зяблова, В.А. Порханов

Author contributions

Concept and design: All authors
Manuscript writing: Kardailskaya, Nosulia, Zyablova, Orlova, Gvindzhiia, Popova
Statistical analysis: Kardailskaya, Nosulia, Zyablova
Manuscript revising: Kardailskaya, Nosulia, Zyablova
Final approval of the version to be published: Zyablova, Porhanov

Литература/References

1. Azenha LF, Bertoglio P, Kestenholz P, et al. Role of preoperative brain imaging in patients with NSCLC stage I: a retrospective, multicenter analysis. *Cancers (Basel)*. 2022;14(10):2419. PMID: 35626022. PMCID: PMC9140138. <https://doi.org/10.3390/cancers14102419>
2. Jünger ST, Hoyer UCI, Schaufler D, et al. Fully automated MR detection and segmentation of brain metastases in non-small cell lung cancer using deep learning. *J Magn Reson Imaging*. 2021;54(5):1608–1622. PMID: 34032344. <https://doi.org/10.1002/jmri.27741>
3. Moon WJ, Cho YA, Hahn S, Son HM, Woo SK, Lee YH. The pattern of use, effectiveness, and safety of gadoteric acid (Clariscan) in patients undergoing contrast-enhanced magnetic resonance imaging: a prospective, multicenter, observational study. *Contrast Media Mol Imaging*. 2021;2021:4764348. PMID: 34803545. PMCID: PMC8572637. <https://doi.org/10.1155/2021/4764348>
4. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». Клинические рекомендации «Злокачественное новообразование бронхов и легкого» (2021). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Дата обращения: 02.05.2023. <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-legkogo-2021.pdf>
 Association of Oncologists of Russia, Russian Society of Clinical Oncology. Clinical Guidelines. Malignant Neoplasm of the Bronchus and Lung (2021). Ministry of Health of the Russian Federation. Accessed May 2, 2023. (In Russ.). <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-legkogo-2021.pdf>
5. Zhuge L, Huang Y, Wang S, et al. Preoperative brain MRI for clinical stage IA lung cancer: is routine scanning rational?. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(2):503–509. PMID: 30536037. PMCID: PMC6373267. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2814-2>
6. Khosla A. Brain Metastasis Imaging. Medscape. Updated August 24, 2022. Accessed May 2, 2023. <https://emedicine.medscape.com/article/338239-overview#a1>
7. *Princess Margaret Cancer Centre Clinical Practice Guidelines. Central Nervous System, Brain Metastases*. Princess Margaret Cancer Centre; 2019. Accessed May 2, 2023. https://www.uhn.ca/PrincessMargaret/Health_Professionals/Programs_Departments/Documents/CPG_CNS_BrainMetastases.pdf
8. Heshmatzadeh Behzadi A, McDonald J. Gadolinium-based contrast agents for imaging of the central nervous system: a multicenter European prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(34):e30163. PMID: 36042629. PMCID: PMC9410688. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030163>
9. Sui L, Chang S, Xue L, et al. Deep learning based on enhanced MRI T1 imaging to differentiate small-cell and non-small-cell primary lung cancers in patients with brain metastases. *Curr Med Imaging*. 2023;19(13):1541–1548. PMID: 36717988. <https://doi.org/10.2174/1573405619666230130124408>
10. Huynh K, Baghdanian AH, Baghdanian AA, Sun DS, Kolli KP, Zagoria RJ. Updated guidelines for intravenous contrast use for CT and MRI. *Emerg Radiol*. 2020;27(2):115–126. PMID: 31925592. <https://doi.org/10.1007/s10140-020-01751-y>
11. Murphy KJ, Brunberg JA, Cohan RH. Adverse reactions to gadolinium contrast media: a review of 36 cases. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;167(4):847–849. PMID: 8819369. <https://doi.org/10.2214/ajr.167.4.8819369>
12. Talmon A, Tal Y, Moss J, et al. Clinical impact of allergy and pre-medication in CT studies with low-osmolality intravenous iodinated contrast media. *Clin Radiol*. 2022;77(3):210–215. PMID: 34973806. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2021.12.009>

13. Vitali P, Savoldi F, Segati F, et al. MRI versus CT in the detection of brain lesions in patients with infective endocarditis before or after cardiac surgery. *Neuroradiology*. 2022;64(5):905–913. PMID: 34647143. PMCID: PMC9005423. <https://doi.org/10.1007/s00234-021-02810-y>

Сведения об авторах

Кардаильская Дарья Олеговна, врач-рентгенолог, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; ассистент кафедры лучевой диагностики № 2, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4725-4345>

Носуля Ирина Григорьевна, врач-рентгенолог, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; ассистент кафедры лучевой диагностики № 2, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0572-2075>

Зяблова Елена Игоревна, к. м. н., заведующая рентгеновским отделением, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; доцент кафедры лучевой диагностики, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6845-5613>

Орлова Екатерина Борисовна, врач-рентгенолог, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; ассистент кафедры лучевой диагностики № 2, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0003-3602-5197>

Гвинджия Сария Гурадиевна, врач-рентгенолог, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; ассистент кафедры лучевой диагностики № 2, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0000-3865-1421>

Попова Анастасия Николаевна, врач-рентгенолог, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; ассистент кафедры лучевой диагностики № 2, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0007-9695-9732>

Порханов Владимир Алексеевич, академик РАН, профессор, д. м. н., главный врач, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующий кафедрой онкологии с кур-

сом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Daria O. Kardailskaya, Radiologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Assistant Professor at Diagnostic Radiology Department No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4725-4345>

Irina G. Nosulia, Radiologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Assistant Professor at Diagnostic Radiology Department No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0572-2075>

Elena I. Zyblova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Radiology Unit, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Associate Professor at the Diagnostic Radiology Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6845-5613>

Ekaterina B. Orlova, Radiologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Assistant Professor at Diagnostic Radiology Department No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0003-3602-5197>

Sariia G. Gvindzhiia, Radiologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Assistant Professor at Diagnostic Radiology Department No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0000-3865-1421>

Anastasia N. Popova, Radiologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Assistant Professor at Diagnostic Radiology Department No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0007-9695-9732>

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>

Conflict of interest: none declared.



Хирургические методы коррекции трикуспидального клапана при инфекционном эндокардите

©А.Н. Шаматовский^{2*}, Г.В. Большухин^{1,2}, А.Б. Гамзаев^{1,2}, М.В. Рязанов^{1,2}, В.В. Пичугин^{1,2},
Е.Б. Шахов^{1,2}, С.А. Федоров², В.Е. Вайкин², С.А. Айвазьян³

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

² Научно-исследовательский институт – Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. акад. Б.А. Королева, Нижний Новгород, Россия

³ Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Нижний Новгород, Россия

* А.Н. Шаматовский, Научно-исследовательский институт – Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. акад. Б.А. Королева, 603950, Нижний Новгород, ул. Ванеева, 209, ashamatolskiy@mail.ru

Поступила в редакцию 27 августа 2023 г. Исправлена 20 сентября 2023 г. Принята к печати 5 октября 2023 г.

Резюме

Введение: В последнее время наблюдается значительный рост заболеваемости инфекционным эндокардитом с поражением трикуспидального клапана (ИЭ ТК). Яркая клиническая картина заболевания обусловлена не только ростом числа инвазивных медицинских исследований и манипуляций, но и высокой степенью распространенности такого явления, как внутривенная наркомания. Первоначальным методом лечения ИЭ ТК было проведение оперативного вмешательства, в ходе которого удалялся очаг инфекции и восстанавливалась внутрисердечная гемодинамика.

Выполнение реконструктивных операций, направленных на сохранение клапана, является приоритетным методом хирургической коррекции. При невозможности выполнения клапаносохраняющей операции, обусловленной значительным разрушением клапанного аппарата, методом выбора остается имплантация искусственных как механических, так и биологических клапанов сердца (ИКС).

Цель исследования: Анализ результатов реконструктивных клапаносохраняющих операций и протезирования трехстворчатого клапана при хирургическом лечении ИЭ ТК.

Материалы и методы: На базе Специализированной кардиохирургической клинической больницы им. акад. Б.А. Королева (г. Нижний Новгород) были прооперированы 110 пациентов по поводу ИЭ ТК. Первичное оперативное вмешательство выполнено 97 больным, в 13 случаях проведена повторная операция. При выборе наиболее оптимального способа исправления порока трикуспидального клапана пациенты были распределены на 2-е группы. В 1-ю группу вошли 62 пациента, которым удалось успешно корригировать порок сердца с использованием ИКС. В 10 случаях были имплантированы вибрационные протезы, коронки, кардиостимуляторы, имплантаты и ступорные подшивники. У 52 пациентов для лечения использовались узкие биологические клапаны. Во 2-ю группу были включены 38 пациентов, у которых применен метод клапаносохраняющего реконструктивного оперативного вмешательства. Всем больным в полном объеме проведена пластика ТК по Де Вега. У 10 пациентов это было связано с биомикспидализацией ТК и пластикой контактных створок; 2 пациентам была дополнена шовная аннулопластика ТК на основе модифицированной методики биоэстетики. У 2-х пациентов из 3-х были удалены инфицированные тромбы с правого предсердия. Извлечение абсцесса со стенки левого желудочка выполнено совместно с протезированием аортального клапана по поводу критического стеноза, вмешательства проведены 3 пациентам. После транслокации хорд производилась треугольная резекция передней створки сердца с целью отделения хорды левой части грудной клетки и миксомы правой и левой грудных долей.

Результаты: В раннем послеоперационном периоде в 1-й группе пациентов осложнений со стороны имплантированных клапанов не наблюдалось. Наиболее частым не летальным осложнением являлась атриовентрикулярная блокада III степени. У 3-х пациентов было отмечено развитие синдрома полиорганной недостаточности. Кроме того, двое больных страдали сердечной тампонадой и в одном случае было отмечено послеоперационное кровотечение, которое потребовало проведения рестернотомии по причине серозного медиастинита в средне-отдаленном периоде и реостеосинтеза. В процессе госпитального этапа зафиксирована смерть одного пациента 1-й группы. Среди пациентов 2-й группы летальных исходов не зарегистрировано. Таким образом, показатель госпитальной летальности в группах пациентов после оперативных вмешательств составил 0,9%.

В соответствии с данными, полученными по результатам функциональных ультразвуковых исследований в послеоперационном периоде, пациенты 1-й группы имели параметр пикового градиента на протезе ТК $9,4 \pm 1,8$ мм рт. ст., среднего – $5,8 \pm 1,75$ мм рт. ст. Также отмечен факт существенного снижения расчетного давления правого желудочка с $54,0 \pm 16,2$ до $35,0 \pm 5,5$ мм рт. ст. соответственно. Во 2-й группе у 27 пациентов не отмечено регургитации на ТК, у 8 пациентов зафиксирована незначительная регургитация, у 3-х больных – умеренная. Пиковый градиент при реконструкции ТК составил $6,2 \pm 1,7$ мм рт. ст., средний – $2,8 \pm 0,75$ мм рт. ст. Размер фиброзного кольца при пластике ТК составил в среднем $30,8 \pm 2,5$ (от 28 до 33) мм. Отмечалось снижение давления в ПЖ с $44,0 \pm 18,4$ до $32,0 \pm 7,3$ мм рт. ст.

В средне-отдаленном периоде наблюдений выжившие пациенты относились к I–II функциональному классу (ФК) по NYHA. Из 110 пациентов, выписанных из клиники, удалось проследить дальнейшую судьбу 69 пациентов (62,7%). В отдаленные сроки погибли 3 пациента 1-й группы. Таким образом, отдаленная летальность в общей группе составила 2,72%.

Выводы: Пластические операции на ТК в сравнении с протезированием ТК различными моделями ИКС имеют существенные преимущества в виде более низких показателей госпитальной и отдаленной летальности, специфических осложнений,



более высокого качества жизни пациентов. Соблюдение принципов и методов патогенетического лечения электрод-индуцированного инфекционного эндокардита является гарантией успеха в данной когорте тяжелых пациентов. Методика реконструкции и восстановления структур и функции ТК в случае активного ИЭ ТК с отрывом хорд и разрушением створок показала высокую хирургическую эффективность.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит трехстворчатого клапана, реконструкция трикуспидального клапана, протезирование трехстворчатого клапана

Цитировать: Шаматовский А.Н., Большухин Г.В., Гамзаев А.Б. и др. Хирургические методы коррекции трикуспидального клапана при инфекционном эндокардите. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;8(4):82–90. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-82-90>

Surgical Treatment Methods for Tricuspid Valve Infective Endocarditis

©Alexandr N. Shamatolskiy^{2*}, Georgii V. Bolshukhin^{1,2}, Alishir B.O. Gamzaev^{1,2},
Mikhail V. Ryazanov^{1,2}, Vladimir V. Pichugin^{1,2}, Evgenii B. Shakhov^{1,2}, Sergey A. Fedorov²,
Victor E. Vaykin², Sergej A. Aivazian³

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² Scientific Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev, Nizhny Novgorod, Russian Federation

³ Volga District Medical Center of the Federal Medical-Biological Agency of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation

* Alexandr N. Shamatolskiy, Scientific Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev, ulitsa Vaneeva 209, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation, ashamatolskiy@mail.ru

Received: August 27, 2023. Received in revised form: September 20, 2023. Accepted: October 5, 2023.

Abstract

Introduction: In recent years, there has been a significant increase in the incidence of tricuspid valve infective endocarditis (IE), which is associated with both the increased number of invasive examinations and procedures and the high rates of intravenous drug use. The initial treatment for tricuspid valve IE was surgical removal of the focus of infection and restoration of intracardiac hemodynamics.

Reconstructive surgery aimed at preserving the valve is the preferred method of surgical treatment. If a valve-preserving operation is not possible due to significant valvular apparatus destruction, implantation of artificial heart valves (both mechanical and biological) is the method of choice.

Objective: To analyze the results of reconstructive valve-preserving surgery and tricuspid valve replacement for tricuspid valve IE treatment.

Materials and methods: In the Scientific Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev (Nizhny Novgorod, Russian Federation) 110 patients underwent surgery for tricuspid valve IE. Primary surgery was performed in 97 patients, and 13 patients underwent repeated surgery. The patients were divided into 2 groups based on the chosen surgical method for correcting tricuspid valve disease. Group 1 included 62 patients who successfully underwent tricuspid valve replacement: mechanical prostheses in 10 patients and biological prostheses in 52 patients. Group 2 included 38 patients who underwent reconstructive valve-preserving surgery. All patients underwent De Vega annuloplasty. In 10 patients it was directly associated with bicuspidalization of the tricuspid valve and plastic surgery of intact leaflets. Two patients had suture annuloplasty of the tricuspid valve based on the modified technique. In 2 of 3 patients, an infected right atrial thrombus was removed. Three patients underwent removal of the left ventricular wall abscess and aortic valve replacement for critical stenosis. After translocation of the chords, triangular resection of the anterior leaflet was performed to separate the chord of the left side of the chest and the myxoma of the right and left chest.

Results: In the early postoperative period, no valve-related complications were observed in group 1. The most common nonlethal complication was a third-degree atrioventricular block. Multiple organ dysfunction syndrome occurred in 3 patients; cardiac tamponade was reported in 2 patients, and 1 patient had postoperative bleeding that required re-sternotomy for serous mediastinitis in the mid-term period and reosteosynthesis. At the hospital stage, 1 patient from group 1 died, whereas there were no deaths in group 2. In-hospital mortality in the groups of operated patients was 0.9%.

Functional ultrasound imaging findings in the postoperative period show that patients from group 1 had the peak gradient across the prosthetic tricuspid valve of 9.4 ± 1.8 mm Hg, while the mean gradient was 5.8 ± 1.75 mm Hg. There was a significant decrease in the estimated right ventricle pressure from 54.0 ± 16.2 to 35.0 ± 5.5 mm Hg. In group 2 tricuspid valve regurgitation was not observed in 27 patients, while mild and moderate regurgitation was reported in 8 and 3 patients, respectively. The peak gradient during the tricuspid valve reconstruction was 6.2 ± 1.7 mm Hg, while the mean gradient was 2.8 ± 0.75 mm Hg. The annulus fibrosus size during tricuspid valve annuloplasty averaged 30.8 ± 2.5 (28–33) mm. There was a decrease in the right ventricle pressure from 44.0 ± 18.4 to 32.0 ± 7.3 mm Hg. In the mid-term follow-up, surviving patients were classified as NYHA classes I–II. Of 110 patients discharged from the clinic, we were able to trace the fate of 69 patients, which accounted for 62.7%. In the long-term period, 3 patients from group 1 died. Thus, long-term mortality in the general group was 2.72%.

Conclusions: Reconstructive surgery has significant advantages over tricuspid valve replacement using various artificial heart valve models: lower rates of in-hospital and long-term mortality and specific complications, higher quality of life. Compliance with principles and methods of pathogenetic treatment of electrode-induced IE guarantees a success in the cohort of severe patients. The technique of reconstruction and restoration of tricuspid valve structures and functions in case of active tricuspid valve IE with detachment of the chords and destruction of the leaflets demonstrated high surgical efficiency.

Keywords: tricuspid valve infective endocarditis, tricuspid valve reconstruction, tricuspid valve replacement

Cite this article as: Shamatolskiy AN, Bolshukhin GV, Gamzaev ABO, et al. Surgical treatment methods for tricuspid valve infective endocarditis. *Innovative Medicine of Kuban.* 2023;8(4):82–90. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-82-90>

Введение

За последние годы отмечен значительный рост заболеваемости инфекционным эндокардитом с поражением трикуспидального клапана (ИЭ ТК) как по причине увеличения числа инвазивных медицинских исследований и манипуляций, так и широкой распространенности внутривенной наркомании [1]. Отдельно к причинам увеличения риска заболеваемости ИЭ ТК стоит отнести длительные катетеризации центральных вен и рост числа имплантируемых устройств – электрокардиостимуляторов и кардиовертер-дефибрилляторов.

Несмотря на прогресс в развитии консервативных подходов в лечении ИЭ ТК, проведение эффективной антибиотикотерапии возможно только на ранних стадиях заболевания. При распространении инфекции на окружающие структуры с образованием фистул и абсцессов с последующим разрушением подклапаных структур тяжесть состояния больных возрастает в разы [2].

Выполнение реконструктивных операций, направленных на сохранение клапана, является приоритетным методом хирургической коррекции. При отсутствии обширного повреждения околоклапанных структур, поражение ТК удается локализовать, что позволяет оперативно удалить измененные ткани и восстановить нормальную работоспособность нативного клапана [3, 4].

Если при проведении операции отсутствует возможность сохранения собственного клапана из-за значительных разрушений, прибегают к имплантации искусственного клапана сердца (ИКС). В связи с этим представляем собственные результаты выполнения как клапано-сохраняющих операций, так и операций с замещением трехстворчатого клапана протезом.

Цель исследования

Анализ результатов реконструктивных клапано-сохраняющих операций и протезирования трехстворчатого клапана при хирургическом лечении ИЭ ТК.

Материалы и методы

На базе Специализированной кардиохирургической клинической больницы им. акад. Б.А. Королева (г. Нижний Новгород) были оперированы 110 пациентов по поводу ИЭ ТК. Показаниями к операции являлись: сильно выраженная дисфункция трикуспидального клапана, которая приводит к прогрессивному развитию недостаточности сердца; инфекционный эндокардит, вызванный высокой устойчивостью к антибиотикам; инфекционный эндокардит, при ко-

тором нативный клапан обладает подвижностью вегетации, величина которой более 0,2 см и присутствует рецидив в легочных эмболиях. Регургитация ТК диагностировалась на основании ряда критериев: размер площади струи в графическом цветовом доплере при проведении трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) составлял более 30% от величины правого предсердия; фиброзное кольцо ТК дилатировано более чем на 4 см или створки ТК сомкнуты не полностью; печеночные вены обладали позднесистолическим потоком ретроградного типа; регургитация по объему превышала 45 мл.

Первичное оперативное вмешательство было выполнено 97 больным, в 13 случаях потребовалась повторная операция. Пациенты были разделены на 2 группы, в зависимости от выбранного хирургического метода коррекции порока ТК.

1-я группа включала 62 пациента, порок которых корригировался при помощи установки ИКС. Мужчин было 34 (54,8%), женщин – 28 (45,2%). Средний возраст пациентов составил $34,3 \pm 5,2$ года. У 25 пациентов (40,3%) была выявлена хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIБ стадии по классификации Стражеско-Василенко, 18 больных (29,0%) были отнесены к IV функциональному классу (ФК) стенокардии напряжения по шкале NYHA. У 20 больных (32,3%) ИЭ ТК развился по причине внутривенного употребления наркотиков. В 22 (35,5%) случаях причиной ИЭ стала инфекция на имплантированных электродах ЭКС.

Во 2-ю группу вошли 38 пациентов, у которых была проведена клапаносохраняющая реконструктивная операция. Мужчин было 26 (68,4%), женщин – 12 (31,6%). Средний возраст – $30,5 \pm 3,1$ года. Согласно классификации Стражеско-Василенко, 18 больных (47,4%) имели ХСН IIБ, 7 больных (18,4%) – IV ФК по NYHA, у 16 больных (42,1%) ИЭ ТК развился по причине внутривенного употребления наркотических средств, 10 больных (26,3%) имели разрушение ТК инфекционной природы по причине тяжелого течения пневмонии. У 12 пациентов (31,6 %) ИЭ развился после имплантации системы ЭКС.

Тяжелое органическое поражение структур ТК имелось у всех пациентов, что значительно усложняло выполнение клапаносохраняющей операции. Данные по половой принадлежности и функциональному классу, которые были представлены как абсолютное число больных с указанием процента пациентов, не обладали достаточными различиями в рамках своих групп в соответствии с критерием дисперсионного анализа ANOVA (ANalysis Of VAriance). Кроме

Таблица 1

Сравнительная характеристика рассматриваемых групп пациентов

Table 1

Comparison of patients' characteristics in the groups studied

Критерии сравнения		1-я группа n (%)	2-я группа n (%)	p
Общее количество больных		62	38	0,018*
Пол	Мужчины	34 (54,8%)	26 (68,4%)	0,054
	Женщины	28 (45,2%)	12 (31,6)	0,071
Возраст		34,3 ± 5,2	30,5 ± 6,3	0,063
НК II Б		25 (40,3%)	18 (47,4%)	0,102
ФК IV NYHA		18 (29%)	7 (18,4%)	0,086
Внутривенная наркомания		20 (32,3%)	16 (42,1%)	0,059
Электрод-индуцированный эндокардит		22 (35,5%)	12 (31,6%)	0,069

того, не было обнаружено статистически значимых различий по возрасту больных. Сравнительная характеристика рассматриваемых групп представлена в таблице 1.

Все оперативные вмешательства выполнены с применением пластической операции на клапанном кольце, согласно Де Вега. При этом у 10 больных осуществлялся комплекс пластики Де Вега с использованием бicusпидализации ТК и методики Бойда. 2-м пациентам из группы была проведена триангулярная резекция выбранной створки в сочетании с транслокацией или хордовым протезированием. Кроме того, в процессе лечения 3-х пациентов применялись модифицированные методы: шовный метод анилистической аннулопластики, который можно применять как самостоятельную технологию лечения, и бicusпидализацию. При лечении двух пациентов хирургически был удален тромб в правом предсердии; у одного больного произведено иссечение повреждения в стенке, расположенного в правом предсердии; у одного пациента выполнялось вегетационное удаление с применением электродов; при лечении одного больного применялся метод триангулярной резекции на передней створке ТК при хордовой транслокации.

В случаях с электрод-индуцированным инфекционным эндокардитом также проводились удаление стимулирующей системы сердца с полным устранением внутрисердечного очага инфекции и реимплантация стимулирующей системы сердца (рис. 1).

Во время срединной стернотомии доступ к ТК осуществлялся путем Т-образного рассечения перикарда с последующим подключением аппаратного искусственного кровообращения (ИК). У 85 больных с целью защиты миокарда использовали комбинированную фармако-холодовую кардиopleгию раствором Custodiol (Германия). Как правило, введение кардиopleгического раствора осуществлялось через корень аорты. Однако в некоторых случаях, если имела место

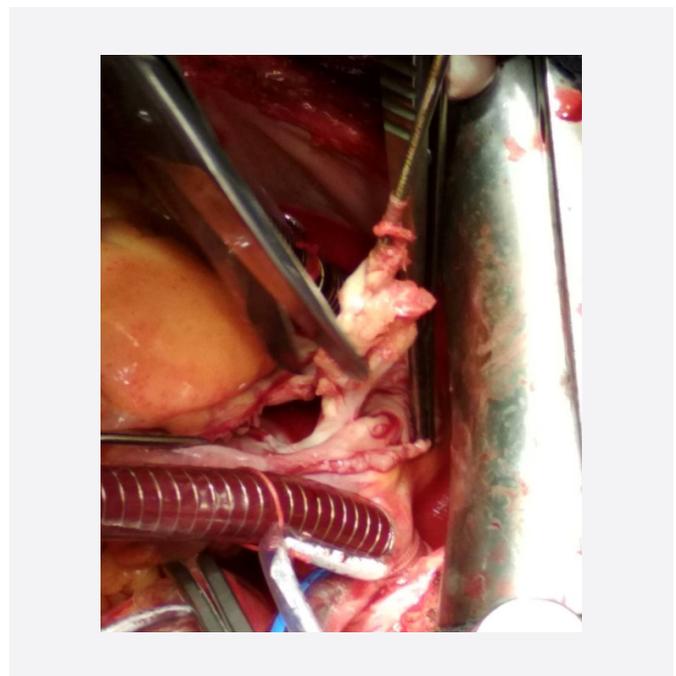


Рисунок 1. Удаление эндокардиального электрода с массивными вегетациями при электрод-индуцированном ИЭ

Figure 1. Removal of an endocardial electrode with large vegetations in case of electrode-induced infective endocarditis

выраженная гипертрофия, прибегали к ретроградному способу введения, через коронарный синус.

Данные о времени искусственного кровообращения и пережатия аорты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Основные показатели операционного периода

Table 2

Key operative parameters

Показатель	1-я группа	2-я группа	p-value
Время ИК (мин)	71,5 ± 7,6	80,8 ± 5,9	0,068
Время пережатия аорты (мин)	53,4 ± 5,2	59,2 ± 5,7	0,26

Основные показатели операционного периода (время ИК и время пережатия аорты) у больных двух групп сравнивались по критерию ANOVA, который не выявил статистических различий между группами.

У 15 пациентов коррекция патологии трехстворчатого клапана выполнялась на «сокращающемся сердце» в условиях параллельного ИК без кардиopleгии, продолжительность – $39,4 \pm 4,4$ мин. После выполнения основного этапа операции и стабилизации гемодинамики завершали ИК, послойно ушивали рану и переводили пациентов в отделение для проведения интенсивной терапии. В послеоперационном периоде проводили специфическую антибактериальную терапию, иммунотерапию, профилактику и интенсивную терапию синдрома полиорганной недостаточности.

Статистический анализ произведен при помощи программ Microsoft Excel 2003, Биостатистика (ver. 4.03) и Statistica 6. Результаты исследования были обработаны в соответствии с правилами вариационной статистики. Характер распределения данных оценивали с помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для данных, соответствующих закону о нормальном распределении, вычисляли среднее арифметическое (M) и ошибку средней арифметической (m). Для проверки достоверности отличий между средними величинами в исследуемых группах проводили дисперсионный анализ (ANOVA) с помощью сравнения дисперсий этих групп. Сравнительная оценка частоты развития послеоперационных осложнений у больных была проведена с помощью хи-квадрат критерия. Результаты всех тестов считали достоверными при значении $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

В раннем послеоперационном периоде в 1-й группе пациентов осложнений со стороны имплантированных клапанов не наблюдалось.

Характер ранних послеоперационных осложнений представлен в таблице 3.

Наиболее частым не летальным осложнением, развившимся в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов с хирургической коррекцией недостаточности ТК, являлась атриовентрикулярная блокада III степени. В 7 случаях для коррекции полной атриовентрикулярной блокады потребовалась имплантация эндокардиального ЭКС. Иные осложнения, проявившиеся после оперативного вмешательства: полиорганная недостаточность (у 3-х больных); сердечная тампонада (у 2-х больных); послеоперационное кровотечение (у одного больного выполнена рестернотомия); серозный медиастинит в средне-отдаленном периоде с последующим реостеосинтезом (в одном случае).

Сравнительная оценка частоты развития послеоперационных осложнений у больных не выявила статистически значимых различий у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й группой.

На этапе госпитализации погиб один пациент 1-й группы, во 2-й группе смертельных исходов не зарегистрировано. С точки зрения статистики, существенных различий по параметру «госпитальная летальность» в обеих группах не наблюдалось.

В соответствии с данными ЭхоКГ в послеоперационном периоде у больных 1-й группы было отмечено: параметр пикового градиента на протезе ТК – $9,4 \pm 1,8$ мм рт. ст., средняя составляющая – $5,8 \pm 1,75$ мм рт. ст. Также отмечено понижение показателя расчетного давления ПЖ с $54,0 \pm 16,2$ до $35,0 \pm 5,5$ мм рт. ст. Во 2-й группе регургитация на ТК не отмечалась у 27 пациентов, у 8 пациентов отмечен незначительный уровень регургитации, а ее умеренная степень – у 3-х больных. Параметр пикового градиента в процессе реконструкции ТК – $6,2 \pm 1,7$ мм рт. ст., средняя составляющая – $2,8 \pm 0,75$ мм рт. ст. Размер фиброзного кольца при пластике ТК зафиксирован на уровне $30,8 \pm 2,5$ мм. Также отмечено снижение показателя расчетного давления в ПЖ с $44,0 \pm 18,4$ до $32,0 \pm 7,3$ мм рт. ст. Данные, полученные в результате проведения ЭхоКГ, представлены в таблице 4.

Таблица 3
Послеоперационные осложнения
Table 3
Postoperative complications

Характер осложнения	1-я группа, кол-во больных (%)	2-я группа кол-во больных (%)
Атриовентрикулярная блокада III степени	4 (6,5%)	3 (7,9%)
Полиорганная недостаточность	2 (3,2%)	1 (2,6%)
Тампонада сердца	2 (3,2%)	1 (2,6%)
Кровотечение	1 (1,6%)	–
Серозный медиастинит	1 (1,6%)	–
Всего	10 (16,1%)	5 (13,2%)

Таблица 4
Результаты ЭхоКГ в исследуемых группах
Table 4
Transthoracic echocardiography findings in the groups studied

Параметры ЭхоКГ	1-я группа	2-я группа	p
Пиковый градиент на ТК (мм рт. ст.)	$9,4 \pm 1,8$	$6,2 \pm 1,7$	0,0032*
Средний градиент на ТК (мм рт. ст.)	$5,8 \pm 1,75$	$2,8 \pm 0,75$	0,0011*
Расчетное давление в ПЖ (мм рт. ст.)	$35,0 \pm 5,5$	$32,0 \pm 7,3$	0,121

Таблица 5

Параметры трикуспидальной регургитации на момент выписки из стационара

Table 5

Tricuspid regurgitation grades at the time of discharge

Степень регургитации	1-я группа (n = 62)		2-я группа (n = 38)	
	До операции	После операции	До операции	После операции
0	–	30	–	27
1	–	31	–	8
2	–	–	–	3
3	30	–	18	–
4	32	–	20	–

Прим.: один пациент 1-й группы погиб в раннем послеоперационном периоде и не вошел в общую группу оценки на госпитальном этапе

Note: One patient from group 1 died in the early postoperative period and was not included in the general assessment group at the hospital stage

Выявлен статистически значимый более низкий пиковый и средний градиент на трехстворчатом клапане у больных 2-й группы по сравнению с 1-й группой.

В плане измерения степени регургитации на ТК мы ориентировались на объем трансвальвулярного потока по методу PISA. Результаты резидуальной регургитации представлены в таблице 5.

В средне-отдаленном периоде наблюдений выжившие пациенты были отнесены к I–II ФК стенокардии по NYHA. Общее число больных, выписанных из клиники, составило 109 человек. Летальный исход в послеоперационном периоде зарегистрирован в 3 (2,72%) случаях у больных 1-й группы. После успешного завершения оперативного вмешательства, двое пациентов продолжили внутривенный прием наркотических веществ. В итоге из-за передозировки последовала смерть обоих больных спустя 14 и 26 мес. соответственно. Кроме того, спустя 3 года после оперативного вмешательства легочная артериальная тромбоэмболия привела к смерти еще одного человека. Общая выживаемость пациентов в сроки до 10 лет наблюдения представлена на рисунке 2.



Рисунок 2. Кривая кумулятивной выживаемости пациентов
Figure 2. Cumulative survival curve of patients



Рисунок 3. Кривая кумулятивной свободы от повторных операций у 1-й группы

Figure 3. Curve for cumulative freedom from reoperations in group 1

Шести пациентам (из 61 больного 1-й группы) с первичной имплантацией потребовалось проведение реимплантации по причине развития протезного эндокардита в период от 7,7 до 48 мес. Причиной большинства случаев послужил рецидив в употреблении наркотических средств. Два пациента отказались от операционного вмешательства. Один пациент получил отказ в проведении операционного вмешательства по причине выраженной сопутствующей патологии (множественное абсцедирование головного мозга и легких, гепатиты групп С и В, вирусный иммунодефицит человека). Свобода от повторных операций в 2-й группе представлена на рисунке 3.

Возникновение тромбоза биологического клапана сердца (БКС) обнаружено у одного пациента в отдаленном периоде после оперативного лечения. Два больных, которым повторно имплантировали БКС, подверглись повторной реимплантации:



Рисунок 4. Кривая кумулятивной свободы от повторных операций во 2-й группе
 Figure 4. Curve for cumulative freedom from reoperations in group 2

1-й больной – через 3 мес., 2-й больной – через 10 лет. В первом случае развился эндокардит протеза ИК, причиной второго послужила биодегенерация биологического протеза клапана сердца. Из 38 пациентов, которым сохранили собственный ТК, повторная операция была проведена 4 пациентам. Свобода от повторных вмешательств среди пациентов 2-й группы представлена на рисунке 4.

Обсуждение

Литературные источники свидетельствуют о наступлении рецидивов регургитации разных степеней, вне зависимости от типа используемых протезов и вида хирургического вмешательства [4].

В ряде научных работ предлагается производить вальвэктомии без протеза ТК, что является паллиативным хирургическим лечением ИЭ ТК у пациентов с наркозависимостью [5, 6]. Данный подход обладает негативными последствиями. Так, более чем у 1/5 из числа оперированных пациентов выявлялось прогрессирующее развитие недостаточности ПЖ.

Импантируемые протезы постоянно подвержены мощному току крови, что важно учитывать при определении свойств и компонентов протеза. Сегодня для установки протеза в правом атриовентрикулярном клапане зачастую применяют БКС, достоинствами которых являются: центральный кровоток, невысокий показатель транспротезного градиента.

Для установки протеза в правом атриовентрикулярном клапане чаще всего используют механические БКС, достоинствами которых являются: высокий центральный кровоток, низкий показатель транспротезного градиента давления и тромбогенности сосудов различной природы, а также небольшой коэффициент нормализации гемодинамики. Кроме того, стоит отметить неравномерное течение крови по сосудам

с разной структурой, неравноперспективность трансрефлекторной вентиляции для уменьшения агрегации клеток.

В проведенном нами исследовании пластика ТК обладает рядом преимуществ перед имплантацией клапана: сравнительно низкое число выявленных осложнений в раннем послеоперационном периоде, низкое число тромбозов и осложнений инфекционной природы, меньшее число госпитализаций и летальных исходов, высокие показатели жизни после операции.

В доступной литературе демонстрируется, что резекция пораженных участков створок ТК выступает безопасной манипуляцией, которая позволяет восстановить целостность клапана с использованием остаточной ткани [5]. Данный вариант применяют в следующих клинических ситуациях: когда поражению подвержены задние створки клапана; в случае небольшой тканевой перфорации или хордового разрыва. При совокупном комбинировании обширного створчатого разрушения и множественного хордового разрыва прибегают к замещению клапана. Применяя метод многокомпонентного реконструирования ТК, сохраняется собственный клапан сердца [7–12].

При сравнительном изучении результатов после реконструкции и протезирования не отмечалось существенных отличий относительно показателей выживаемости больных, однако выявлено, что больные, подвергшиеся реконструированию сердечного клапана, демонстрируют более высокий показатель выживаемости [10–12].

Сегодня имеются методики, при которых корректируют порок ТК в условиях «сокращающегося сердца» с параллельным ИК. При этом не применяется кардиоплегия. Несмотря на то что операции на «работающем сердце» не обладают широкой популярностью среди хирургов, следует подчеркнуть их неоспоримые преимущества: сравнительно редкое развитие нарушений сердечной проводимости, лучшая визуальная коррекция клапанного аппарата и, соответственно, нарушений гемодинамики.

Исходя из этого, возможности, которыми наделены многокомпонентные реконструкции ТК вместе со вспомогательными технологиями (параллельное ИК), способствуют отказу от проведения операции по замене клапана; при этом удается избежать потенциально возникающих осложнений.

Выводы

Проведение пластических операций на трехстворчатом клапане по сравнению с его протезированием обладает значимыми преимуществами в виде более низкого градиента на трехстворчатом клапане и значимой разницы в частоте реопераций (11,3 против 7,9%) в средне-отдаленном периоде.

Соблюдение принципов и методов патогенетического лечения электрод-индуцированного инфекционного эндокардита является гарантией успеха в данной когорте тяжелых пациентов.

Методика реконструкции и восстановления структур и функции ТК в случае активного ИЭ ТК с отрывом хорд и разрушением створок показала высокую хирургическую эффективность.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: В.В. Пичугин
Написание статьи: А.Н. Шаматовский, Г.В. Большухин
Проведение статистического анализа: М.В. Рязанов, С.А. Айвазьян,
Исправление статьи: Е.Б. Шахов, С.А. Федоров, В.Е. Вайкин.
Утверждение окончательной версии: А.Б. Гамзаев

Author contributions

Concept and design: Pichugin
Manuscript drafting: Shamatolskiy, Bolshukhin
Statistical analysis: Ryazanov, Aivazian
Manuscript revising: Shakhov, Fedorov, Vaikin
Final approval of the version to be published: Gamzaev

Литература/References

1. Yucel E, Bearnot B, Paras ML, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis in people who inject drugs: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(20):2037–2057. PMID: 35589166. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.349>
2. Belli E, Paulino L, Khayata M, Patel N. Simultaneous tricuspid and pulmonic valve replacement due to infective endocarditis. *Cureus*. 2022;14(11):e31902. PMID: 36579195. PMID: PMC9791947. <https://doi.org/10.7759/cureus.31902>
3. Akhtar YN, Walker WA, Shakur U, Smith G, Husnain SS, Adigun SF. Clinical outcomes of percutaneous debulking of tricuspid valve endocarditis in intravenous drug users. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;97(6):1290–1295. PMID: 33645916. <https://doi.org/10.1002/ccd.29584>
4. Анкудинов А.С., Зимина И.А., Федотова В.Н. и др. Проблемы диагностики инфекционного эндокардита. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2014;128(5):102–105.
Ankudinov AS, Zimina IA, Fedotova VN, et al. Problems in the diagnosis of infectious endocarditis. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2014;128(5):102–105. (In Russ.).
5. Berisha B, Ragnarsson S, Olaison L, Rasmussen M. Microbiological etiology in prosthetic valve endocarditis: a nationwide registry study. *J Intern Med*. 2022;292(3):428–437. PMID: 35373870. PMID: PMC9541636. <https://doi.org/10.1111/joim.13491>
6. Al Halees Z, Al Shahid M, Al Sane'i A, Sallehuddin A, Duran C. Up to 16 years follow-up of aortic valve reconstruction with pericardium: a stentless readily available cheap valve?. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;28(2):200–205. PMID: 16039963. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2005.04.041>
7. Муратов Р.М., Хаммуд Ф.А., Соболева Н.Н. и др. Пластика трикуспидального клапана при инфекционном эндокардите с реконструкцией створок ксеноперикардальной заплатой и созданием неоход из политетрафторэтилена. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2009;(1):57–60.
Muratov RM, Khammud FA, Soboleva NN, et al. Plastic repair of the tricuspid valve in infectious endocarditis, by reconstructing the leaflets with a xenopericardial flap and making the neochordae with polytetrafluoroethylene threads. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2009;(1):57–60. (In Russ.).
8. Alkan G, Emiroğlu M, Sert A, Kartal A, Öc M. Tricuspid valve infective endocarditis associated with aseptic meningitis: a rare presentation in a child. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(1):e22–e25. (In English, Spanish). PMID: 31984703. <https://doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e22>
9. Boudova S, Casciani T, Weida J. Percutaneous debulking of tricuspid vegetations due to infectious endocarditis in pregnancy: a case report. *AJOG Glob Rep*. 2023;3(2):100204. PMID: 37213793. PMID: PMC10196985. <https://doi.org/10.1016/j.xagr.2023.100204>
10. Пелиновская Л.И. Особенности современного течения протезного и электродного эндокардитов. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015;(1):104–109.
Pelinovskaya LI. Features of the modern trend of prosthetic and electrode endocarditis. *Siberian Medical Review*. 2015;(1):104–109. (In Russ.).
11. Рязанов М.В., Медведев А.П., Жильцов Д.Д. и др. Современная стратегия комплексного лечения электрод-индуцированного инфекционного эндокардита. *Анналы аритмологии*. 2019;16(2):64–70. <https://doi.org/10.15275/annaritm.2019.2.1>
Ryazanov MV, Medvedev AP, Zhil'tsov DD, et al. Modern strategy of complex treatment of electrode-induced infective endocarditis. *Annaly aritmologii*. 2019;16(2):64–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.15275/annaritm.2019.2.1>
12. Журко С.А., Федоров С.А., Чигинев В.А. и др. Современный подход к хирургическому лечению инфекционного эндокардита трикуспидального клапана. *Медицинский альманах*. 2017;(3):95–98.
Zhurko SA, Fedorov SA, Chiginev VA, et al. Modern approach to surgical treatment of infectious endocarditis of a tricuspid valve. *Medical Almanac*. 2017;(3):95–98. (In Russ.).

Сведения об авторах

Шаматовский Александр Николаевич, врач сердечно-сосудистый хирург, НИИ – Специализированная клиническая кардиохирургическая больница им. акад. Б.А. Королева; соискатель кафедры рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения ФДПО, Приволжский исследовательский медицинский университет (Нижегород, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2453-9257>

Большухин Георгий Владимирович, врач сердечно-сосудистый хирург, НИИ – Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. акад. Б.А. Королева; аспирант кафедры госпитальной хирургии им. акад. Б.А. Королева, Приволжский исследовательский медицинский университет (Нижегород, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3159-3326>

Гамзаев Алишир Баги оглы, д. м. н., профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева, Приволжский исследовательский медицинский университет; врач сердечно-сосудистый хирург, НИИ – Специализированная клиническая кардиохирургическая больница им. акад. Б.А. Королева (Нижегород, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7617-9578>

Рязанов Михаил Валерьевич, к. м. н., доцент кафедры госпитальной хирургии им. акад. Б.А. Королева, Приволжский исследовательский медицинский университет; заведующий отделением, НИИ – Специализированная клиническая кардиохирургическая больница им. акад. Б.А. Королева (Нижегород, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3923-7174>

Пичугин Владимир Викторович, д. м. н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии,

Приволжский исследовательский медицинский университет; врач анестезиолог-реаниматолог, НИИ – Специализированная клиническая кардиохирургическая больница им. акад. Б.А. Королева (Нижний Новгород, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7724-0123>

Шахов Евгений Борисович, д. м. н., доцент кафедры рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, Приволжский исследовательский медицинский университет; специалист по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, НИИ – Специализированная клиническая кардиохирургическая больница им. акад. Б.А. Королева (Нижний Новгород, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4967-3252>

Федоров Сергей Андреевич, к. м. н., врач сердечно-сосудистый хирург, НИИ – Специализированная клиническая кардиохирургическая больница им. акад. Б.А. Королева (Нижний Новгород, Россия), <http://orcid.org/0000-0002-5930-3941>

Вайкин Виктор Евгеньевич, врач сердечно-сосудистый хирург, НИИ – Специализированная клиническая кардиохирургическая больница им. акад. Б.А. Королева (Нижний Новгород, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6217-9593>

Айвазян Сергей Артемович, к. м. н., врач сердечно-сосудистый хирург, Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России (Нижний Новгород, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9642-9754>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Alexandr N. Shamatskiy, Cardiovascular Surgeon, Scientific Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev; External PhD Candidate, Department of Image-Guided Diagnosis and Treatment, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2453-9257>

Georgii V. Bolshukhin, Cardiovascular Surgeon, Scientific Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev; Postgraduate Student, Hospital Surgery Department named after B.A. Korolev, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3159-3326>

Alishir B.O. Gamzaev, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Hospital Surgery Department named after B.A. Korolev, Privolzhsky Research Medical University; Cardiovascular Surgeon, Scientific Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7617-9578>

Mikhail V. Ryazanov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Hospital Surgery Department named after B.A. Korolev, Privolzhsky Research Medical University; Division Head, Scientific Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3923-7174>

Vladimir V. Pichugin, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Anesthesiology, Resuscitation, and Transfusiology, Privolzhsky Research Medical University; Anesthesiologist-Intensivist, Scientific Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7724-0123>

Evgenii B. Shakhov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Image-Guided Diagnosis and Treatment, Privolzhsky Research Medical University; Interventional Radiologist, Scientific Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4967-3252>

Sergey A. Fedorov, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Scientific Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5930-3941>

Victor E. Vaykin, Cardiovascular Surgeon, Scientific Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6217-9593>

Sergei A. Aivazian, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Volga District Medical Center of the Federal Medical-Biological Agency of the Russian Federation (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9642-9754>

Conflict of interest: none declared.



Моделирование осложненного некротического энтероколита в эксперименте *in vivo*

©В.А. Липатов, В.П. Гаврилюк, Д.А. Северинов*, Е.С. Мишина, О.В. Падалкина

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

* Д.А. Северинов, Курский государственный медицинский университет, 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3, dmitriy.severinov.93@mail.ru

Поступила в редакцию 25 июня 2023 г. Исправлена 20 августа 2023 г. Принята к печати 10 сентября 2023 г.

Резюме

Введение: В настоящее время отсутствует адекватная и легко воспроизводимая модель осложненного некротического энтероколита, которая позволит изучать этиопатогенетическую феноменологию состояния, тестировать различные варианты хирургического воздействия при данном заболевании в эксперименте.

Цель исследования: Разработка способа моделирования осложненного некротического энтероколита из лапароскопического доступа в эксперименте *in vivo*.

Материалы и методы: Исследование выполнено на базе лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии НИИ экспериментальной медицины КГМУ с соблюдением международных этических норм и правил гуманного обращения с животными. Пятнадцати неполовозрелым кроликам-самцам под ингаляционным наркозом производилась лапароскопия, а затем – субсерозное введение повреждающих растворов (33%-го раствора H_2O_2 , 10%-го раствора $CaCl_2$, 4%-го раствора KCl , 70%-го раствора C_2H_5OH , 10%-го раствора CH_2O) в стенку кишки. Через сутки животным выполнялась лапаротомия, визуальная оценка патологических изменений и резекция участка кишечной трубки в области введения повреждающего раствора, после чего накладывался однорядный межкишечный анастомоз по типу «конец-в-конец». Из биоптата изготавливались гистологические препараты. Выполнялась морфологическая оценка возникших изменений.

Результаты: Наиболее выраженные макроскопические и микроскопические изменения обнаружены у животных, которым производили введение перекиси водорода. При оценке изменений в брюшной полости через сутки с момента моделирования отмечалась картина частичной кишечной непроходимости и серозного перитонита. Морфологическая картина характеризовалась явлениями острого расстройства кровообращения в стенке кишки с наличием язвенно-некротических дефектов и перфоративных отверстий.

Выводы: С учетом морфологических проявлений разработан способ моделирования осложненного некротического энтероколита из лапароскопического доступа, который легко воспроизводим в эксперименте *in vivo*, приближен к клинической ситуации, позволяет моделировать типичные морфологические изменения тяжелого течения заболевания.

Ключевые слова: моделирование, эксперимент, животные, перфорация, некротический энтероколит, лапароскопия

Цитировать: Липатов В.А., Гаврилюк В.П., Северинов Д.А., Мишина Е.С., Падалкина О.В. Моделирование осложненного некротического энтероколита в эксперименте *in vivo*. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;8(4):91–97. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-91-97>

In Vivo Modeling of Complicated Necrotizing Enterocolitis

©Viacheslav A. Lipatov, Vassili P. Gavriliouk, Dmitriy A. Severinov*, Ekaterina S. Mishina, Olga V. Padalkina

Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

* Dmitriy A. Severinov, Kursk State Medical University, ulitsa K. Marksa 3, Kursk, 305041, Russian Federation, dmitriy.severinov.93@mail.ru

Received: June 25, 2023. Received in revised form: August 20, 2023. Accepted: September 10, 2023.

Abstract

Introduction: There is no adequate and easily reproducible model of complicated necrotizing enterocolitis (NEC) that allows to study its etiopathogenesis and test various surgical treatment options in an experiment.

Objective: To devise a method for *in vivo* modeling of complicated NEC using laparoscopy.

Materials and methods: Our study was conducted at the premises of the Laboratory of Experimental Surgery and Oncology (Scientific Research Institute of Experimental Medicine, Kursk State Medical University) in compliance with international ethical standards and guidelines for humane animal treatment. Fifteen immature male rabbits underwent laparoscopy under inhalation anesthesia and then subserosal injection of damaging solutions (33% H_2O_2 , 10% $CaCl_2$, 4% KCl , 70% C_2H_5OH , 10% CH_2O) into the intestinal wall. In 24 hours, we performed laparotomy, assessed pathological changes visually, and resected the section of the intestinal tube at the injection site. Then we performed a single-layer end-to-end intestinal anastomosis. Histological samples were made from a biopsy specimen. Morphological assessment of the changes was performed.



Results: The most pronounced macro- and microscopic changes were found in the animals injected with hydrogen peroxide. We assessed changes in the abdominal cavity 24 hours since the start of modeling and observed a pattern of partial intestinal obstruction and serous peritonitis. The morphological pattern was characterized by acute circulatory disorder in the intestinal wall with ulcerative necrotic defects and perforations.

Conclusions: Based on morphological manifestations we devised a method for modeling complicated NEC using laparoscopy. It is easily reproducible in an *in vivo* experiment, close to the clinical situation, and allows to simulate typical morphological changes during severe NEC.

Keywords: modeling, experiment, animals, perforation, necrotizing enterocolitis, laparoscopy

Cite this article as: Lipatov VA, Gavrioliouk VP, Severinov DA, Mishina ES, Padalkina OV. *In vivo* modeling of complicated necrotizing enterocolitis. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;8(4):91–97. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-91-97>

Введение

В настоящее время отмечается широкое внедрение в практическую деятельность высокотехнологичных методов обследования и лечения пациентов. Детская и неонатальная хирургия, анестезиология и реаниматология детского возраста являются интенсивно развивающимися отраслями [1]. Это позволяет оказывать квалифицированную специализированную помощь наиболее тяжелой категории пациентов – новорожденным, результативность выхаживания которых за последние 50 лет шагнула на качественно новый уровень благодаря достижениям и разработкам как российских, так и зарубежных коллег [2].

Несмотря на это одной из актуальных проблем остается лечение пациентов с некротическим (некротизирующим) энтероколитом (НЭК). Патогенез НЭК отличается мультифакториальным характером и включает признаки ишемии кишечной стенки, неадекватную энтеральную нагрузку (как правило, молочными смесями), влияние гипотермии и пр. Современные исследователи активно разрабатывают терапевтические алгоритмы, варианты хирургической коррекции заболевания [3, 4]. Причем эти работы ведутся не только в клинике «у постели больного», но и в лабораториях, где моделируют НЭК в эксперименте *in vivo*, *in vitro* [5].

Известны варианты моделирования данного заболевания как на клеточном уровне (культуры клеток, органоиды), так и с включением в эксперимент лабораторных животных (мыши, крысы, кролики), кадаверного материала [6, 7]. Причем отличаются и подходы экспериментаторов, часть из которых старается повторить воздействие указанных выше факторов на организм новорожденного животного, а другие – воздействуют на питающие кишечную стенку сосуды или непосредственно стенку кишки, формируя НЭК-подобные морфологические изменения в ней [8].

Однако данные модели обладают рядом недостатков, отличающих их от развития и течения НЭК в реальной клинической практике [9]. Тем более, учитывая стадийность течения НЭК (от явлений выраженного пареза желудочно-кишечного тракта новорожденного до, в случае прогрессирования заболевания, перфорации участка кишечной трубки и развития перитонита), важным является моделиро-

вание его на различных этапах заболевания. Поэтому для разработки и оценки вариантов хирургического лечения новорожденных детей с НЭК представляется важным дальнейшая разработка вариантов моделирования именно «хирургической» стадии осложненного (перфорацией и перитонитом, явлениями кишечной непроходимости при формировании инфильтрата брюшной полости) течения заболевания (Ша, Шб по Bell и соавт., 1978 г.) [10].

Цель исследования

Разработать способ моделирования осложненного некротического энтероколита из лапароскопического доступа в эксперименте *in vivo*.

Материалы и методы

Исследование проводили в асептических условиях операционной лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии НИИ экспериментальной медицины ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России с учетом международных и российских норм и правил, предъявляемых к гуманному обращению с лабораторными животными под контролем регионального этического комитета при КГМУ [11]. Лапароскопическое моделирование некротического энтероколита было произведено 15 неполовозрелым кроликам-самцам породы Советская шиншилла массой 2–2,5 кг, которых распределили на 5 групп равномерно (согласно числу вводимых растворов). Для обеспечения анестезиологического пособия использовали ингаляционный масочный наркоз изофлюраном. Животное фиксировали на операционном столе в положении на спине. Оперативное вмешательство выполняли с помощью видеоскопического комплекса. Обработывали и ограничивали операционное поле стандартным способом, в мезогастрii производили разрез длиной до 5 мм, открытым способом по Хассону устанавливали первый лапаропорт диаметром 5 мм для лапароскопа. Выполняли наложение карбоксиперитонеума с предварительно установленными параметрами инсuffляции: давление – 7 мм рт. ст., поток – 1 л/мин. После чего производили ревизию органов брюшной полости. Справа в мезогастрii вводили 3 мм троакар с эндоскопическим диссектором, которым захватывали и фиксировали петлю тонкой кишки. Затем

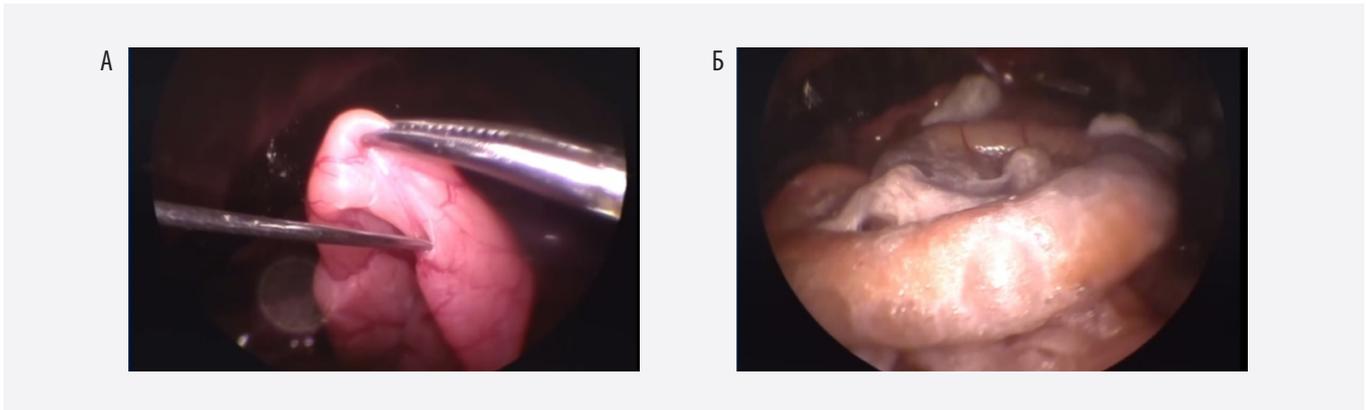


Рисунок 1. Интраоперационное фото (лапароскопия): А – субсерозная инъекция в кишечную стенку повреждающего раствора (1 мл 33%-й перекиси водорода), Б – через 5 мин после введения
 Figure 1. Intraoperative photograph (laparoscopy): A – subserosal injection into the intestinal wall (1 mL of 33% hydrogen peroxide), Б – 5 minutes after the injection

шприцем (с иглой длиной 40 мм диаметром 0,8 мм) после прокола передней брюшной стенки и введения иглы в брюшную полость субсерозно в кишку производили инъекцию 1 мл повреждающего раствора (рис. 1А). В качестве последних использовали следующие химически агрессивные вещества: 33%-й раствор H_2O_2 , 10%-й раствор $CaCl_2$, 4%-й раствор KCl , 70%-й раствор C_2H_5OH , 10%-й раствор CH_2O .

Затем выполняли десуфляцию, удаляли лапароскоп, инструмент, троакары, раны в местах стояния троакаров ушивали узловыми швами, обрабатывали растворами антисептиков. Учитывая высокую концентрацию растворов и их агрессивное воздействие на ткани, через сутки под общим обезболиванием выполняли лапаротомию и ревизию брюшной полости (оценивали макроскопические изменения), а после – резекцию участка кишечной трубки в области введения повреждающего раствора (маркировали единичным швом Монофил 4/0) для гистологического исследования. Затем накладывали однорядный межкишечный анастомоз по типу «конец-в-конец» (нить Викрил 4/0).

Полученный от каждого животного материал фиксировали в 10%-м забуференном нейтральном формалине в течение 7 сут. По стандартной методике изготавливали парафиновые блоки и микропрепараты, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Для морфологической оценки производили фотографирование микропрепаратов с помощью цифрового сканера микропрепаратов NanoZoomer-SQ С 13140-01 для светлого поля (производитель Hamamatsu, Япония) на увеличениях $\times 40$, $\times 100$, $\times 200$.

Результаты исследования

Макроскопическая картина

Интраоперационно отмечалось выраженное воздействие на стенку кишки раствора H_2O_2 , который распространялся субсерозно в проксимальном и дистальном направлении от места инъекции (протяженностью

до 10 см), после чего в течение 5 мин после описанной манипуляции петля кишки приобретала белесый цвет, перистальтика на данном участке практически не прослеживалась. Другие введенные растворы подобных изменений не вызывали (рис. 1Б).

При лапаротомии через сутки с момента введения повреждающего раствора во всех случаях отмечался спаечный процесс, наличие серозного выпота. Стоит отметить, что степень выраженности указанных явлений варьировала в зависимости от использованного раствора для моделирования.

В группе с введением этилового спирта отмечалась фиксация прядей сальника к области инъекции, которые были легко отделены инструментом; в зоне инъекции ткань кишечной стенки имела черно-багровый цвет, перфоративного отверстия не наблюдалось. В одном случае обнаружена фиксация расположенной рядом петли кишки к данной зоне (рис. 2).

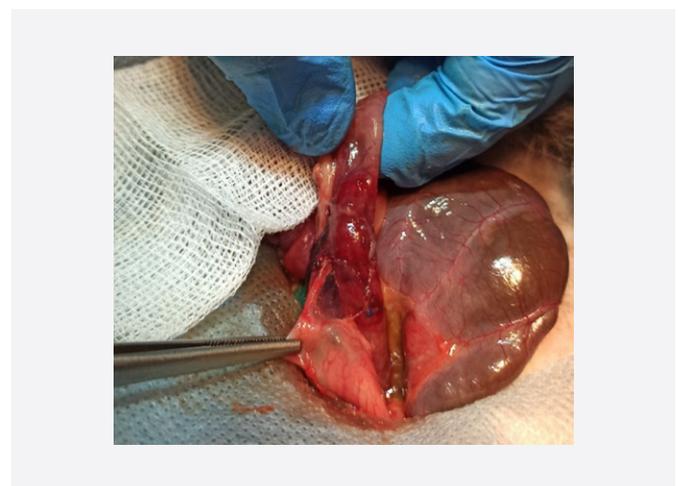


Рисунок 2. Интраоперационное фото (лапаротомия), этап отделения пряди сальника от петли кишки
 Figure 2. Intraoperative photograph: laparotomy, separation of the intestinal loop and omentum

При лапаротомии у животных других групп исследования (CaCl_2 , KCl , CH_2O) вид кишечной стенки визуально слабо отличался от вида здорового органа (рис. 3): имело место полнокровие сосудов, наличие нитей фибрина, просвет пальпаторно не был сужен, утолщения кишечной стенки не выявлено.

При вскрытии брюшной полости у животных, которым производилось введение 33%-го раствора H_2O_2 выявлено наличие мутного выпота, выраженная гиперемия брюшины, фиксация петель кишечника между собой рыхлыми воспалительными спайками; наблюдалась картина перитонита и частичной кишечной непроходимости. Петли кишечника проксимальнее кишки зоны инъекции повреждающего раствора перерастянуты, дистальнее – спавшиеся. Сама же патологически-измененная петля тонкой кишки

имела характерные для сегментарного поражения НЭЖ макроскопические изменения: аперистальтична, стенка истончена, серо-зеленого цвета (пропитана кишечным содержимым), отмечаются точечные перфоративные отверстия. Здесь же фиксированы петли тонкой кишки и пряди сальника, прикрывающие перфорации, что обуславливает отсутствие гнойного выпота в брюшной полости (рис. 4).

Учитывая столь явное воздействие на кишечную стенку концентрированного раствора перекиси водорода, была проведена дополнительная серия эксперимента (3 кролика) с выполнением лапаротомии после предшествующей лапароскопической инъекции H_2O_2 через 12 ч. Описанные выше изменения были выявлены уже на этом сроке, что подтверждает эффективность данной методики и использования в качестве повреждающего раствора 33%-го раствора H_2O_2 (заявка на выдачу патента РФ на изобретение № 2023116596 от 23.06.2023 г. «Способ лапароскопического моделирования НЭЖ»).

Микроскопическая оценка

При гистологическом исследовании фрагмента стенки кишки в группе с введением этилового спирта были выявлены некротически-язвенные изменения. Язвенный дефект локально распространялся до серозной оболочки (рис. 5А). На остальном протяжении визуализировалась десквамация покровного эпителия с дисциркуляторными изменениями. По всей глубине кишечной стенки определялся интерстициальный отек с диффузной полиморфноклеточной инфильтрацией (рис. 5Б).

В микропрепаратах животных групп с введением 10%-го раствора CaCl_2 , 4%-го раствора KCl и 10%-го раствора CH_2O архитектура стенки была сохранена. В группе с применением раствора CH_2O отмечались атрофия и булбовидное расширение ворсин (рис. 6В). На всем остальном протяжении во всех группах определялась умеренно выраженная круглоклеточная инфильтрация, неравномерное снижение числа бокаловидных клеток (рис. 6А, Б).

При гистологическом исследовании фрагмента стенки кишки в группе с введением 33%-го раствора H_2O_2 имела место картина острого расстройства кровообращения с наличием язвенно-некротических дефектов. В одном из язвенных дефектов определялось перфоративное отверстие с выраженной воспалительной реакцией (рис. 7А). На остальном протяжении морфологическая картина представлена обширными участками имбибированных кровью тканей и некротическими массами (рис. 7Б). В сохранных (дифференцируемых) участках тканей кишечной стенки наблюдались многочисленные расширенные кровеносные сосуды с эритростазом и выраженная полиморфноклеточная реакция.

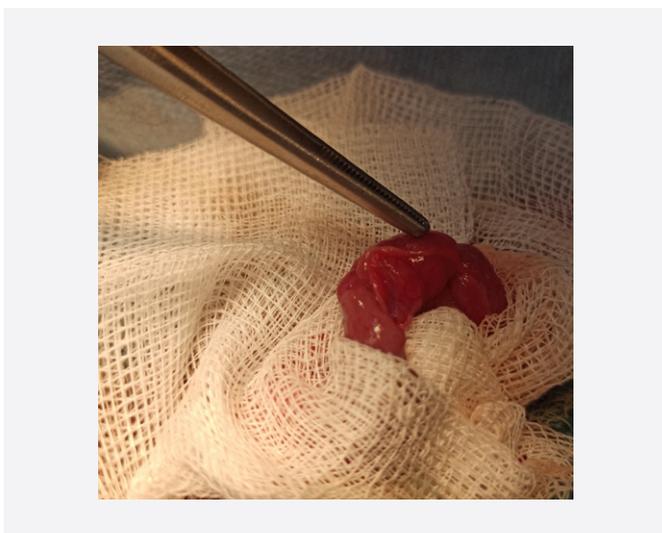


Рисунок 3. Интраоперационное фото: лапаротомия через 1 сут. после введения CaCl_2 , вид кишечной стенки
Figure 3. Intraoperative photograph: laparotomy a day after CaCl_2 injection, appearance of the intestinal wall



Рисунок 4. Интраоперационное фото: лапаротомия через 1 сут. после введения H_2O_2 , вид кишечной стенки
Figure 4. Intraoperative photograph: laparotomy a day after H_2O_2 injection, appearance of the intestinal wall

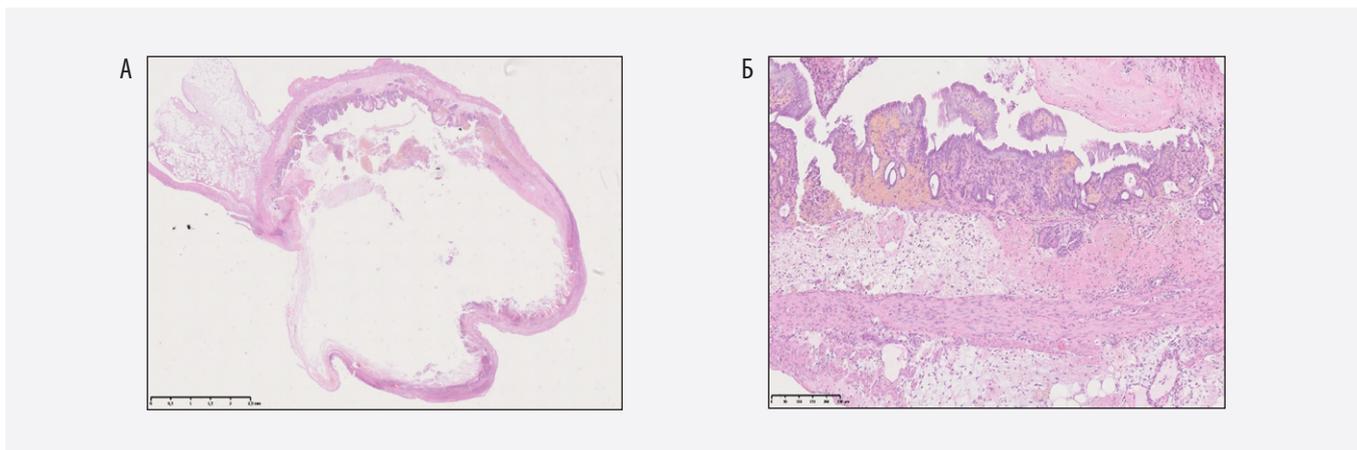


Рисунок 5. Микрофотография стенки кишки в группе с введением 70%-го раствора C_2H_5OH , окраска гематоксилином и эозином, увеличение: А $\times 40$, Б $\times 200$

Figure 5. Micrograph of the intestinal wall in the group injected with 70% C_2H_5OH solution, hematoxylin and eosin staining, A: magnification $\times 40$, Б: magnification $\times 200$

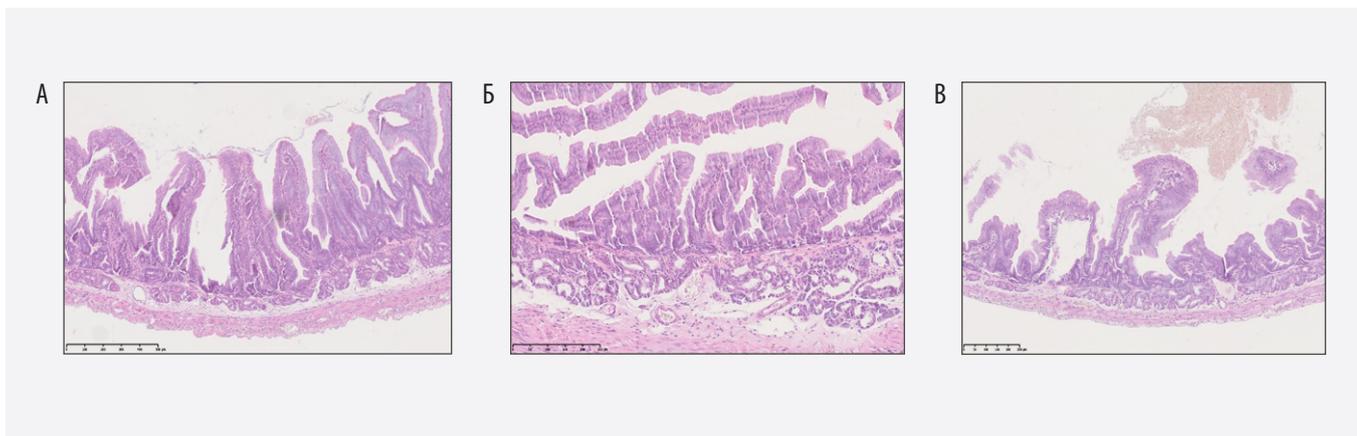


Рисунок 6. Микрофотография стенки кишки в группах с введением: А – $CaCl_2$, увеличение $\times 100$, Б – KCl , увеличение $\times 200$, В – CH_2O , увеличение $\times 100$, окраска гематоксилином и эозином

Figure 6. Micrograph of the intestinal wall in the groups injected with: А – $CaCl_2$, magnification $\times 100$; Б – KCl , magnification $\times 200$; В – CH_2O , magnification $\times 100$, hematoxylin and eosin staining

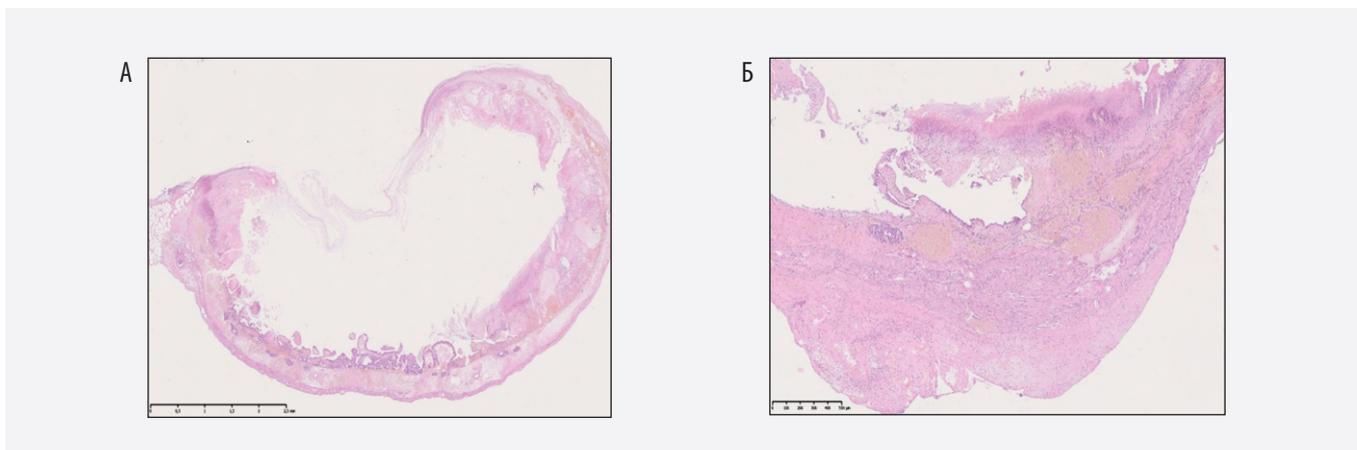


Рисунок 7. Микрофотография стенки кишки в группе с введением 33%-го раствора H_2O_2 , окраска гематоксилином и эозином, увеличение: А – $\times 40$, Б – $\times 200$

Figure 7. Micrograph of the intestinal wall in the group injected with 33% H_2O_2 , hematoxylin and eosin staining, magnification: А – $\times 40$, Б – $\times 200$

Обсуждение

Предложенный нами способ моделирования НЭК отличается от уже существующих простотой воспроизведения, доступностью (отсутствует необходимость использования редких дорогостоящих реагентов), а также краткосрочностью получения результата (12 ч). Описанные в литературе способы приводят к НЭК-подобным изменениям в стенке кишки через 1–3 сут., в зависимости от варианта моделирования (перевязка сосудов, охлаждение и выкармливание новорожденных крысят гиперосмолярной смесью и пр.) [12, 13]. Подобное ожидание также требует участия экспериментатора для поддержания определенных условий (в случае с моделированием внешнего воздействия на организм животного физическими факторами, такими как температура, осмолярность питательной смеси) и не гарантирует высокий процент воспроизводимости ожидаемого результата [14, 15].

Среди отечественных публикаций стоит отметить работы И.И. Бабича и соавт. (2020), которые описывают наиболее близкий к разработанному нами способ вариант моделирования локального некроза стенки кишки в эксперименте [16]. Его ключевым отличием является выполнение лапаротомии лабораторному животному и инъекция иного повреждающего раствора, а именно 70%-го раствора этилового спирта. Воздействие последнего приводит к значительному повреждению кишечной стенки, однако изменения не столь выражены и носят локальный характер (в зоне введения препарата), в отличие от таковых при введении концентрированной перекиси водорода, формирующей сегментарное поражение кишечной стенки с наличием перфоративных отверстий и картиной кишечной непроходимости и перитонита в брюшной полости на ранних сроках. Также макроскопические изменения подтверждаются микроскопическими данными («стертая» морфологическая картина ввиду обширного повреждения стенки кишки).

Заключение

Таким образом, предложенный способ лапароскопического моделирования осложненного некротического энтероколита легко воспроизводим в эксперименте *in vivo*, приближен к клинической ситуации (патологический процесс развивается при отсутствии обширного повреждения серозного покрова брюшной полости, что возникает при лапаротомии). Помимо этого, описанная методика характеризуется высокой степенью стандартизованности эксперимента, обусловленной минимальной инвазивностью доступа и повреждением тканей передней брюшной стенки лабораторного животного, одинаковым объемом вводимого раствора, вариантом выполнения инъекции (через брюшную стенку). Также данный способ дает

возможность моделировать наиболее типичные морфологические проявления тяжелого течения НЭК с помощью эндовидеохирургических технологий. Это позволит использовать полученные результаты для разработки новых методов лечения НЭК и последующего их внедрения в клиническую практику.

Информированное согласие

Законные представители пациентов дали письменное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию медицинских данных и фотографий.

Informed consent

Written informed consent to participate in this study and publish data and photographs was obtained from the patients' legal guardians.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: В.А. Липатов, В.П. Гаврилюк

Написание статьи: Все авторы

Исправление статьи: В.А. Липатов, Д.А. Северинов

Утверждение окончательной версии: В.А. Липатов, В.П. Гаврилюк

Author contributions

Concept and design: Lipatov, Gavrioliouk

Manuscript drafting: All authors

Manuscript revising: Lipatov, Severinov

Final approval of the version to be published: Gavrioliouk, Lipatov

Литература/References

1. Neu J, Modi N, Caplan M. Necrotizing enterocolitis comes in different forms: historical perspectives and defining the disease. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23(6):370–373. PMID: 30100524. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.07.004>
2. Gordon PV, Swanson JR. Necrotizing enterocolitis is one disease with many origins and potential means of prevention. *Pathophysiology.* 2014;21(1):13–19. PMID: 24370207. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2013.11.015>
3. Lopez CM, Sampah MES, Duess JW, et al. Models of necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol.* 2023;47(1):151695. PMID: 36599763. PMID: PMC10019037. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2022.151695>
4. Vongbhavit K, Underwood MA. Intestinal perforation in the premature infant. *J Neonatal Perinatal Med.* 2017;10(3):281–289. PMID: 28854518. <https://doi.org/10.3233/NPM-16148>
5. Тихонова Н.Б., Серебряков С.Н., Матевосян К.Ш. и др. Экспериментальные модели некротизирующего энтероколита новорожденных. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2014;(4):58–62.
6. Tikhonova NB, Serebriakov SN, Matevosian KSh, et al. Experimental models of neonatal necrotizing enterocolitis. *Clinical and Experimental Morphology.* 2014;(4):58–62. (In Russ.)
7. Ares GJ, Buonpane C, Yuan C, Wood D, Hunter CJ. A novel human epithelial enteroid model of necrotizing enterocolitis. *J Vis Exp.* 2019;(146):10.3791/59194. PMID: 31033943. PMID: PMC6814448. <https://doi.org/10.3791/59194>
7. Sulisty A, Rahman A, Biouss G, Antounians L, Zani A. Animal models of necrotizing enterocolitis: review of the literature and state of the art. *Innov Surg Sci.* 2018;3(2):87–92. PMID: 31579771. PMID: PMC6604570. <https://doi.org/10.1515/iss-2017-0050>

8. Карпова И.Ю., Молчанова Д.В., Ладыгина Т.М. Экспериментальное моделирование некротизирующего энтероколита: патогенез, предикторы заболевания, профилактика. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2020;13(3):293–300. <https://doi.org/10.18499/2070-478x-2020-13-3-293-300>

Karpova I, Molchanova D, Ladygina T. Experimental modeling of necrotizing enterocolitis: pathogenesis, predictors, prevention of the disease. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2020;13(3):293–300. (In Russ.). <https://doi.org/10.18499/2070-478x-2020-13-3-293-300>

9. Карпова И.Ю., Бугрова М.Л., Васягина Т.И., Карпеева Д.В. Постгипоксические изменения трансформации стенки кишки потомства крыс. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2021;14(4):265–271. <https://doi.org/10.18499/2070-478x-2021-14-4-265-271>

Karpova IY, Bugrova ML, Vasyagina TI, Karpeeva DV. Posthypoxic changes in rat offspring under the intestinal wall transformation. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2021;14(4):265–271. (In Russ.). <https://doi.org/10.18499/2070-478x-2021-14-4-265-271>

10. Clark DA, Thompson JE, Weiner LB, McMillan JA, Schneider AJ, Rokahr JE. Necrotizing enterocolitis: intraluminal biochemistry in human neonates and a rabbit model. *Pediatr Res*. 1985;19(9):919–921. PMID: 4047761. <https://doi.org/10.1203/00006450-198509000-00010>

11. Липатов В.А., Северинов Д.А., Крюков А.А., Саакян А.Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований in vivo. Часть II. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2019;27(2):245–257. <https://doi.org/10.23888/pavlovj2019272245-257>

Lipatov VA, Severinov DA, Kryukov AA, Saakyan AR. Ethical and legal aspects of in vivo experimental biomedical research of the conduct. Part II. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(2):245–257. (In Russ.). <https://doi.org/10.23888/pavlovj2019272245-257>

12. Zani A, Zani-Ruttenstock E, Peyvandi F, Lee C, Li B, Pierro A. A spectrum of intestinal injury models in neonatal mice. *Pediatr Surg Int*. 2016;32(1):65–70. PMID: 26552653. <https://doi.org/10.1007/s00383-015-3813-x>

13. Nolan LS, Wynn JL, Good M. Exploring clinically-relevant experimental models of neonatal shock and necrotizing enterocolitis. *Shock*. 2020;53(5):596–604. PMID: 31977960. PMCID: PMC7376956. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001507>

14. Gonçalves FL, Gallindo RM, Soares LM, et al. Validation of protocol of experimental necrotizing enterocolitis in rats and the pitfalls during the procedure. *Acta Cir Bras*. 2013;28 Suppl 1:19–25. PMID: 23381819. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502013001300005>

15. Bozeman AP, Dassinger MS, Birusingh RJ, Burford JM, Smith SD. An animal model of necrotizing enterocolitis (NEC) in preterm rabbits. *Fetal Pediatr Pathol*. 2013;32(2):113–122. PMID: 22662963. <https://doi.org/10.3109/15513815.2012.681426>

16. Бабич И.И., Мельников Ю.Н. Определение уровня резекции кишки при осложненных формах кишечной непроходимости у детей. *Детская хирургия*. 2020;24(2):78–82. <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-2-78-82>

Babich II, Melnikov YN. How to define the level of intestinal resection in complicated forms of intestinal obstruction in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2020;24(2):78–82. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-2-78-82>

Сведения об авторах

Липатов Вячеслав Александрович, д. м. н., профессор, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, заведующий лабораторией экспериментальной хирургии и онкологии научно-исследовательского института экспериментальной медицины, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6121-7412>

Гаврилюк Василий Петрович, д. м. н., доцент, заведующий кафедрой детской хирургии и педиатрии Института непрерывного образования, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4792-1862>

Северинов Дмитрий Андреевич, к. м. н., доцент кафедры детской хирургии и педиатрии Института непрерывного образования, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4460-1353>

Мишина Екатерина Сергеевна, к. м. н., доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3835-0594>

Падалкина Ольга Владиславовна, студентка 5-го курса педиатрического факультета, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0009-0004-1959-2306>

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-10004 в рамках регионального конкурса при поддержке Министерства образования и науки Курской области.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Viacheslav A. Lipatov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor at the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Head of the Laboratory of Experimental Surgery and Oncology, Scientific Research Institute of Experimental Medicine, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6121-7412>

Vassili P. Gavrieliouk, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery and Pediatrics, Institute of Continuing Education, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4792-1862>

Dmitriy A. Severinov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pediatric Surgery and Pediatrics, Institute of Continuing Education, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4460-1353>

Ekaterina S. Mishina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Histology, Embryology, Cytology, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3835-0594>

Olga V. Padalkina, 5th Year Student, Faculty of Pediatrics, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0004-1959-2306>

Funding:

The study was funded by Russian Science Foundation grant No. 23-25-10004 within the framework of a regional competition with the support of the Ministry of Education and Science of the Kursk Region.

Conflict of interest: none declared.



Оценка влияния метода фиксации и зоны установки импланта на спайкообразование, деформацию и ретракцию эндопротеза при внутрибрюшном размещении у крупных животных

©В.П. Армашов^{1*}, А.М. Белоусов², П.А. Потапов³, Н.Л. Матвеев¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

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

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

* В.П. Армашов, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, armashovvp@mail.ru

Поступила в редакцию 27 февраля 2023 г. Исправлена 12 апреля 2023 г. Принята к печати 14 мая 2023 г.

Резюме

Актуальность: Существует мнение, что при интраперитонеальной герниопластике на качество интеграции и спайкообразование влияет не только структура импланта, но и комплекс других факторов. Целью данного исследования явилась оценка зависимости параметров спайкообразования, деформации и ретракции эндопротеза от метода фиксации и зоны установки импланта на брюшной стенке.

Материалы и методы: У каждой из 3-х свиней лапароскопически на брюшину (метод ИРОМ) устанавливали 6 различных вариантов эндопротезов (по два в эпи-, мезо- и гипогастрии). Для фиксации случайным образом выбирали рассасывающиеся спирали из поли-D, L-лактида или нерассасывающиеся из нержавеющей стали с головкой из полиэфирэфиркетона. Через 45 сут. выполняли релaparоскопию, через 90 сут. – выводили из эксперимента. Показатели рассчитывали для имплантов с рассасывающимися и нерассасывающимися фиксаторами, а также для эндопротезов, установленных в эпи-, мезо- и гипогастрии.

Результаты: По параметрам деформации и ретракции импланта достоверных различий при применении различных фиксаторов не отмечено. Спайкообразование при использовании рассасывающихся фиксаторов по большинству показателей на всех этапах оказалось выше. Разница достигла максимума на 90-е сут., когда количество имплантов со спайками составило 66,7% против 11,1% ($p = 0,05$), а интегральный показатель 5 (0–6) против 0 (0–0) ($p = 0,01$) для рассасывающейся и нерассасывающейся фиксации соответственно. Выраженность деформации и ретракции достоверно не зависела от этажа брюшной полости. В то же время большая часть показателей спайкообразования зависела от локализации эндопротеза. Начиная от гипогастрия, выраженность адгезии постепенно возрастала в краниальном направлении и была максимальной в эпигастрии. Наибольшая разница отмечена на 45-е сут., когда количество имплантов со спайками составило 100, 50 и 16,7% ($p = 0,014$), а интегральный показатель – 6 (5–7), 2 (0–4) и 0 (0–0) ($p = 0,007$) для эпи-, мезо- и гипогастрия соответственно.

Заключение: Метод фиксации и интраперитонеальная локализация эндопротеза для герниопластики ИРОМ не оказывают влияния на его деформацию и ретракцию, но значимо влияют на спайкообразование.

Ключевые слова: грыжа, интраперитонеальная герниопластика ИРОМ, метод фиксации сетки, локализация сетки, спайки, ретракция

Цитировать: Армашов В.П., Белоусов А.М., Потапов П.А., Матвеев Н.Л. Оценка влияния метода фиксации и зоны установки импланта на спайкообразование, деформацию и ретракцию эндопротеза при внутрибрюшном размещении у крупных животных. *Инновационная медицина Кубани.* 2023;8(4):98–109. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-98-109>



Evaluation of the Fixation Method and the Intraperitoneal Mesh Location Effect on Adhesion Formation, Deformation, and Shrinkage of the Mesh in Large Animals

©Vadim P. Armashov^{1*}, Aleksandr M. Belousov², Pavel A. Potapov³, Nikolay L. Matveev¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

* Vadim P. Armashov, Pirogov Russian National Research Medical University, ulitsa Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russian Federation, armashovvp@mail.ru

Received: February 27, 2023. Received in revised form: April 12, 2023. Accepted: May 14, 2023.

Abstract

Background: The quality of mesh integration and adhesion formation in the intraperitoneal onlay mesh hernia repair (IPOM) is considered to depend not only on the mesh structure but also on a complex of other factors. This study aims to evaluate the correlation between the adhesion formation, mesh deformation, and shrinkage on the fixation method and the mesh location in the abdominal cavity.

Materials and methods: During laparoscopy (IPOM), 6 different meshes (2 each in the epi-, meso-, and hypogastric regions) were installed in the intraperitoneal position in each of 3 pigs. For mesh fixation, absorbable poly-D, L-lactide or non-absorbable stainless steel and polyetheretherketone (PEEK) tacks were randomly selected. Relaparoscopy was performed after 45 days, autopsy after 90 days. The results were calculated for meshes with absorbable and non-absorbable tacks and for meshes placed in the epi-, meso-, and hypogastrum.

Results: The fixation methods did not significantly affect the deformation and shrinkage of the mesh. Absorbable tacks were associated with higher adhesion formation for most indicators at all stages of the study. The difference between absorbable and non-absorbable fixation reached a maximum by day 90, when the number of mesh pieces with adhesions was 66.7% vs 11.1% ($P=.05$), and the adhesion scores were 5 (0-6) vs 0 (0-0) ($P=.01$). The mesh location on the abdominal wall did not significantly affect its deformation and shrinkage. At the same time, most of the adhesion indicators depended on the mesh location. Starting from hypogastrum, the extent and the type of adhesions increased and were maximal in epigastrum. The greatest difference between the epi-, meso-, and hypogastrum was noted by day 45, when the number of mesh pieces with adhesions was 100%, 50%, and 16.7% ($P=.014$), and the adhesion scores were 6 (5-7), 2 (0-4), and 0 (0-0) ($P=.007$).

Conclusions: The fixation method and the intraperitoneal mesh location do not affect its deformation and shrinkage but significantly affect the adhesion formation.

Keywords: hernia, intraperitoneal onlay mesh (IPOM), mesh fixation method, mesh location, abdominal adhesions, mesh shrinkage

Cite this article as: Armashov VP, Belousov AM, Potapov PA, Matveev NL. Evaluation of the fixation method and the intraperitoneal mesh location effect on adhesion formation, deformation, and shrinkage of the mesh in large animals. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;8(4):98–109. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-98-109>

Введение

Применение современных композитных имплантов с антиадгезивным покрытием при интраперитонеальной герниопластике IPOM (Intraperitoneal Onlay Mesh) приводит к значительному снижению спайкообразования [1]. Однако их использование не позволяет полностью предотвратить указанное нежелательное явление [2, 3]. Однако все чаще появляются публикации, указывающие на тот факт, что не только структура слоев композитного импланта, но и ряд других факторов влияет на степень выраженности послеоперационных висцеро-париетальных сращений [4]. Помимо спайкообразования, на отдаленные результаты лечения оказывают влияние и другие процессы, такие как деформация и ретракция импланта. Известно, что они часто приводят к рецидиву грыжи, однако причины их возникновения не всегда возможно объяснить только качеством интеграции импланта [5].

Эта работа является продолжением анализа результатов экспериментального исследования по изучению процессов интеграции имплантов и разработке методов профилактики спайкообразования при вы-

полнении лапароскопической интраперитонеальной пластики. Ранее нами уже была опубликована первая часть исследований, посвященная оценке безопасности различных вариантов эндопротезов [6].

Цель исследования

Оценка зависимости параметров спайкообразования, деформации и ретракции эндопротеза от метода фиксации и зоны установки импланта в брюшной полости.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ООО «Центр доклинических исследований» (г. Пенза). Протокол исследования одобрен комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол 02/2021 от 29.01.2021 г.).

Эксперимент выполнен на 3-х свиньях обоего пола породы русская белая. Возраст животных составил 6 мес., средняя масса – $71,0 \pm 3,2$ кг. На начальном этапе под комбинированным эндотрахеальным

наркозом у каждого животного выполняли лапароскопию, интраперитонеальную установку 6 различных имплантов (по два, случайным образом выбранных эндопротеза, в эпи-, мезо- и гипогастрии). Использовали импланты из полиэфира с перманентным фторполимерным покрытием (Фторэкс, ООО «Линтекс», Россия) и дополнительным антиадгезивным слоем из карбоксиметилцеллюлозы (Фторэкс с покрытием из карбоксиметилцеллюлозы, ООО «Линтекс», Россия), облегченного полипропилена с перманентным антиадгезивным покрытием Реперен (Реперен-16-2, ООО «АйконЛабГмбх», Россия), а также монофиламентного полиэстера с коллагеновым покрытием (Symbotex, «Medtronic», США), полипропилена с покрытием из гиалуроновой кислоты и карбоксиметилцеллюлозы (Ventralight ST, «Bard», США), биологическую пластину из децеллюляризированной брюшины (ООО «Кардиоплант», Россия). Для фиксации эндопротезов случайным образом выбирали рассасывающиеся спирали из поли-D, L-лактида (SorbaFix, «Bard», США) или нерассасывающиеся из нержавеющей стали и полиэфирэфиркетона (CapSure, «Bard», США). Трансфасциальные швы не использовали. Количество имплантов с рассасывающейся или нерассасывающейся фиксацией было одинаковым.

Релапароскопию выполняли через 45 сут., через 90 сут. животных выводили из эксперимента. Участки брюшной стенки с имплантами иссекали едиными блоками с каждой стороны от средней линии живота. При релапароскопии и аутопсии проводили визуальный осмотр зоны каждого эндопротеза, учитывали наличие признаков воспаления, деформации и ретракции сетки. На 90-е сут. также выявляли миграцию фиксаторов и рассчитывали площадь ретракции имплантов. Спайкообразование оценивали на основании таких критериев, как количество имплантов с адгезией, вовлечение паренхиматозных и полых органов брюшной полости в спаечный процесс, локализация спаек на поверхности эндопротеза, площадь импланта, вовлеченная в спайки по P.A. Lucas и соавт., вид спаек по M.D. Muller и соавт., их прочность по H.V. Zühlke и соавт., также проводилась интегральная оценка спайкообразования по M.P. Diamond [6]. Указанные показатели рассчитывали для имплантов с рассасывающимися и нерассасывающимися фиксаторами, а также при установке в эпи-, мезо- и гипогастрии.

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech 2.8.8 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели, в зависимости от вида распределения, описывали с помощью средних величин ($M \pm SD$) или медиан ($Me (Q_1-Q_3)$). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение групп, в зависимости от их количества и типа

данных, выполняли с помощью U-критерия Манна-Уитни, критерия Краскела-Уоллиса, критерия Данна с поправкой Холма, однофакторного дисперсионного анализа, критерия Геймса-Хауэлла, точного критерия Фишера или критерия хи-квадрат Пирсона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Влияние метода фиксации импланта

При применении различных фиксаторов на всех этапах наблюдения достоверных различий по таким показателям, как признаки воспаления, деформация или ретракция импланта не отмечено (табл. 1). Несмотря на это, количество эндопротезов с ретракцией на 90-е сут. исследования было в 2 раза больше в группе, где применялась рассасывающаяся фиксация (66,7 против 33,3%, $p = 0,347$). Шансы развития ретракции в этом случае оказались выше в 4 раза, однако результаты также не были достоверными (95% ДИ: 0,563–28,396). Подобные недостоверные изменения в пользу нерассасывающихся фиксаторов отмечены и по такому параметру, как площадь ретракции.

Несмотря на наличие миграции фиксаторов у 1/3 имплантов на 90-е сут., не выявлено зависимости этого показателя от метода фиксации. Шансы возникновения миграции при применении исследуемых вариантов фиксаторов также были одинаковы (ОШ = 1,0 при 95% ДИ: 0,141–7,099).

При подсчете количества имплантов со спайками установлено, что на 45-е сут. при использовании рассасывающихся фиксаторов их количество оказалось в 2,33 раза больше (77,8 против 33,3%, $p = 0,153$), а шансы возникновения спаек – в 7 раз выше (95% ДИ: 0,861–56,895). Изменения оказались достоверными на 90-е сут. исследования (рис. 1). Количество имплантов с адгезией при применении рассасывающихся фиксаторов составило 66,7%, нерассасывающихся – 11,1% ($p = 0,050$), а шансы образования спаек различались в 16 раз (95% ДИ: 1,315–194,623).

На 45-е сут. при применении нерассасывающихся фиксаторов возникающие спайки были представлены единичной «швартой» (2 импланта) или локализовались по краям эндопротеза (1 имплант). При использовании рассасывающихся фиксаторов они чаще локализовались по краям и в центре (4 импланта), реже по краям (2 импланта), еще реже представляли единичную «шварту» (1 имплант). На 90-е сут. при применении нерассасывающихся фиксаторов только на 1 импланте выявлена единичная «шварта», а при использовании рассасывающихся спиралей – на 6 эндопротезах спайки занимали края и центр.

Метод фиксации достоверно не влиял на частоту вовлечение паренхиматозных и полых органов брюшной полости в спаечный процесс. Однако сращения печени и селезенки с брюшной стенкой в зоне

Таблица 1
Зависимость изучаемых параметров от метода фиксации импланта
Table 1
Outcomes by fixation method

№	Параметр	Единицы измерения	45 сут.				90 сут.			
			Нерассасывающиеся фиксаторы (n = 9)	Рассасывающиеся фиксаторы (n = 9)	Значимость различий (p)	Соотношение шансов (OR)	Нерассасывающиеся фиксаторы (n = 9)	Рассасывающиеся фиксаторы (n = 9)	Значимость различий (p)	Соотношение шансов (OR)
1	Воспаление	Импланты Абс. (%)	1 (11,1)	0 (0,0)	1,0	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-	
2	Миграция фиксаторов	Импланты Абс. (%)	-	-	-	-	3 (33,3)	3 (33,3)	1,0 (95% ДИ: 0,141-7,099)	
3	Деформация	Импланты Абс. (%)	2 (22,2)	0 (0,0)	0,471	-	4 (4,44)	5 (55,6)	1,0 (95% ДИ: 0,243-10,031)	
4	Ретракция	Импланты Абс. (%)	1 (11,1)	0 (0,0)	1,0	-	3 (33,3)	6 (66,7)	0,347 (95% ДИ: 0,563-28,396)	
5	Площадь ретракции	Проценты Ме (Q1 – Q3)	-	-	-	-	0 (0-11)	14 (0-19)	0,370	
6	Импланты со спайками	Импланты Абс. (%)	3 (33,3)	7 (77,8)	0,153	7,0 (95% ДИ: 0,861 – 56,895)	1 (11,1)	6 (66,7)	0,050* (95% ДИ: 1,315-194,623)	
7	Охват спайками поверхности импланта	Импланты Абс. (%)	2 (66,7)	1 (14,3)	-	-	1 (100,0)	0 (0,0)	-	
			1 (33,3)	2 (28,6)	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-	
			0 (0,0)	4 (57,1)	-	-	0 (0,0)	6 (100,0)	-	
8	Площадь импланта, вовлеченная в спайки (P.A. Lucas и соавт.)	Баллы Ме (Q1 – Q3)	0 (0-1)	1 (1-2)	0,032*	-	0 (0-0)	1 (0-2)	0,013*	
9	Вид спаек (M.D. Muller и соавт.)	Баллы Ме (Q1 – Q3)	0 (0-1)	2 (1-2)	0,037*	-	0 (0-0)	1 (0-2)	0,029*	
10	Прочность спаек (H.V. Zühlke и соавт.)	Баллы Ме (Q1 – Q3)	0 (0-2)	2 (1-2)	0,146	-	0 (0-0)	2 (0-2)	0,019*	
11	Вовлечение органов в спаечный процесс	Импланты Абс. (%)	0 (0,0)	2 (22,2)	0,471	-	0 (0,0)	2 (22,2)	0,471	
12	Интервальная оценка спайкообразования (M.P. Diamond)	Баллы Ме (Q1 – Q3)	0 (0-4)	5 (3-6)	0,064	-	0 (0-0)	5 (0-6)	0,010*	

Прим.: * – статистически значимые различия

Note: * – statistically significant differences

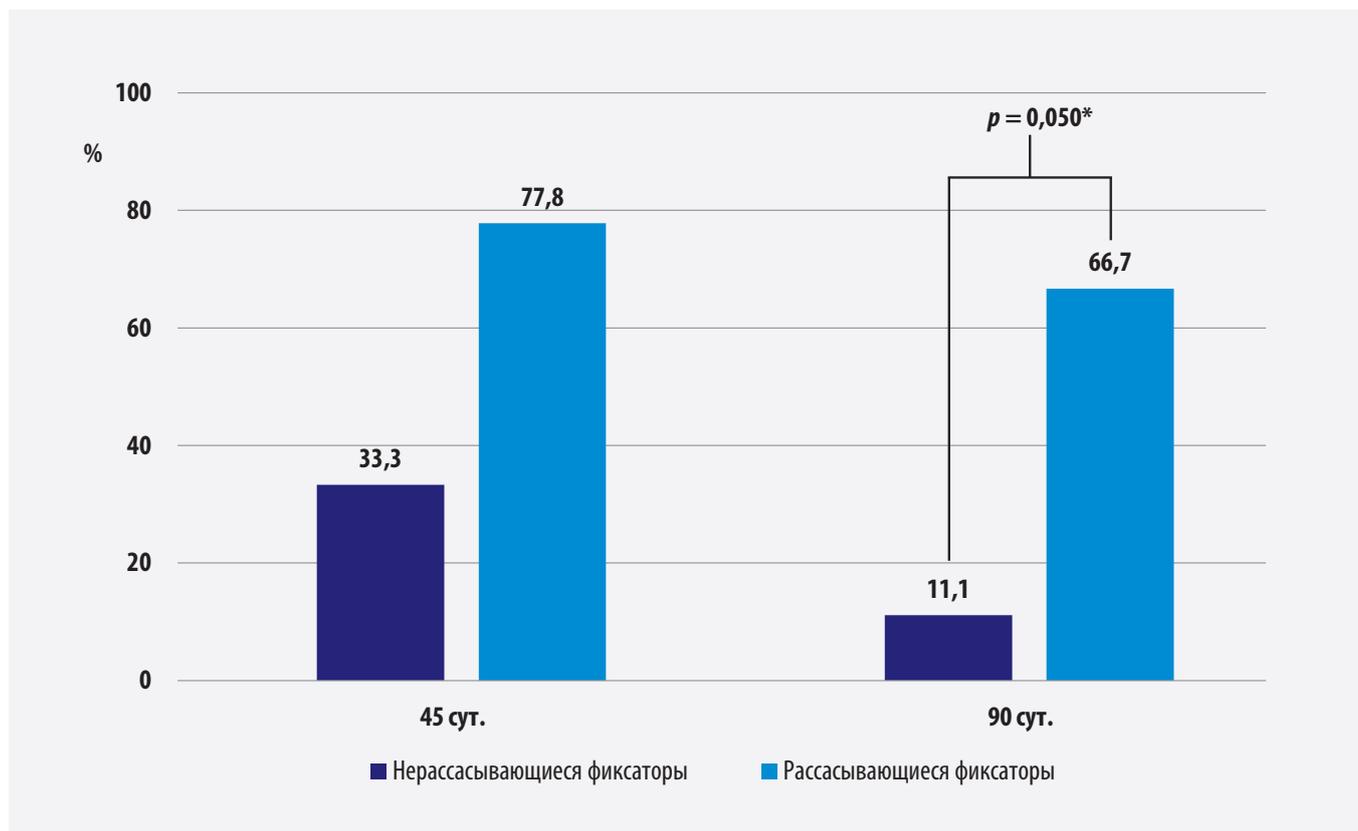


Рисунок 1. Влияние метода фиксации на количество имплантов со спайками

Прим.: * – статистически значимые различия

Figure 1. The correlation between the number of mesh pieces with adhesions and the fixation type

Notes: * – statistically significant differences

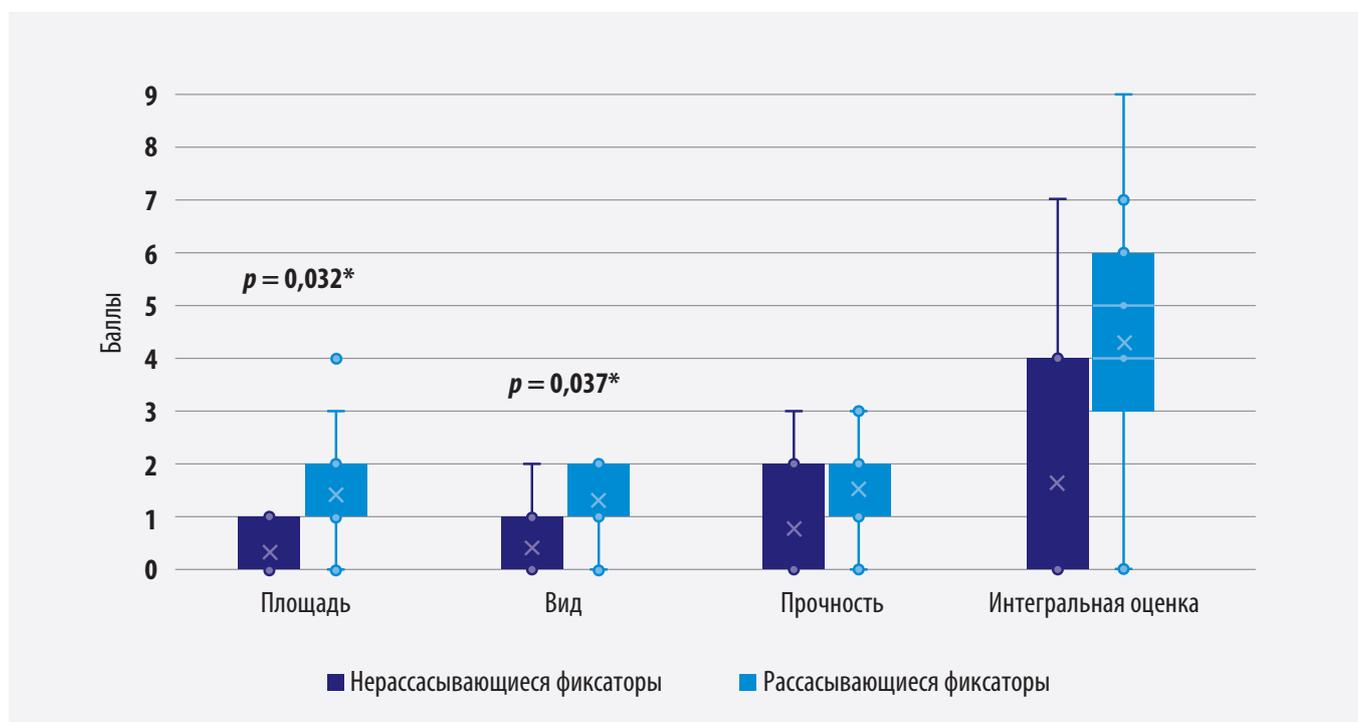


Рисунок 2. Влияние метода фиксации импланта на показатели спайкообразования на 45-е сут. эксперимента

Прим.: * – статистически значимые различия

Figure 2. The correlation between the adhesion formation and the fixation method by day 45

Note: * – statistically significant differences

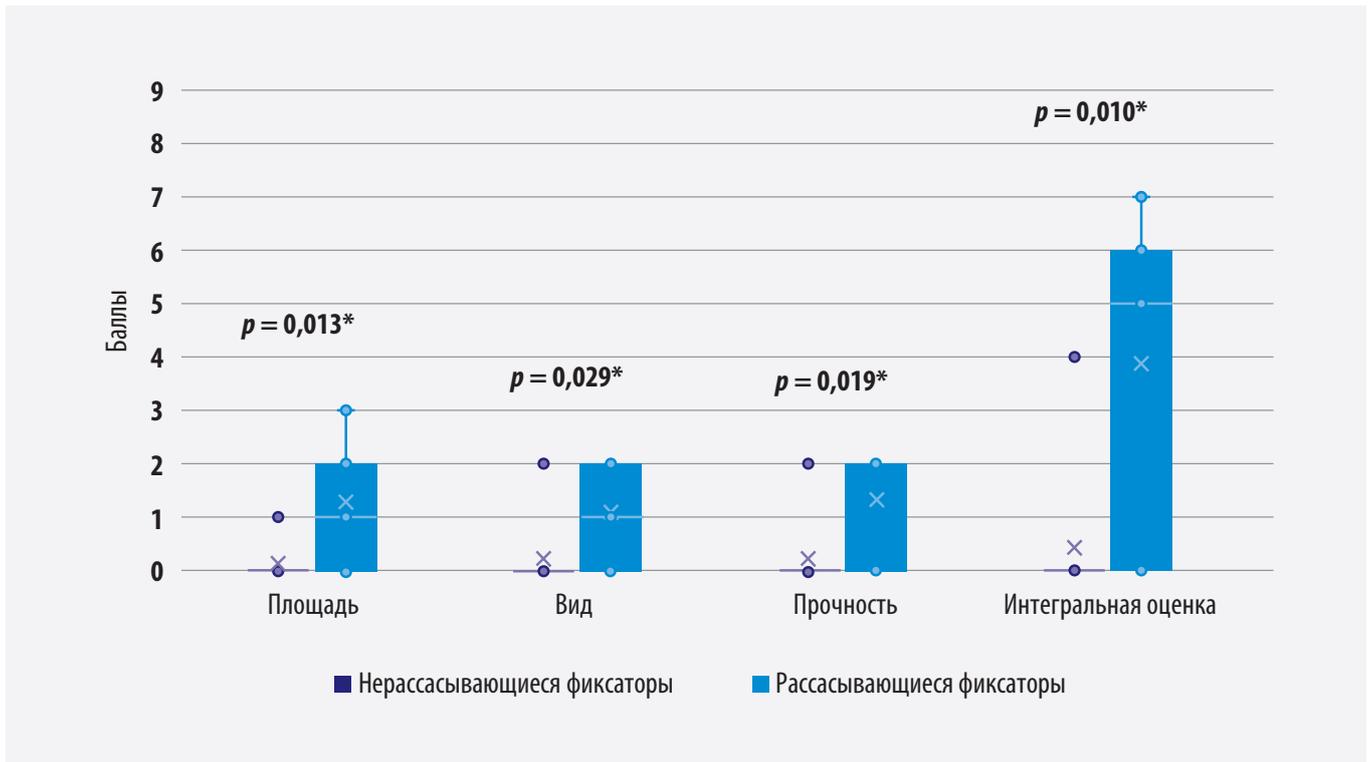


Рисунок 3. Влияние метода фиксации импланта на показатели спайкообразования на 90-е сут. эксперимента

Прим.: * – статистически значимые различия

Figure 3. The correlation between the adhesion formation and the fixation method by day 90

Note: * – statistically significant differences

импланта возникли только при использовании рассасывающихся фиксаторов.

Применение шкал с балльной оценкой показало, что нерассасывающаяся фиксация вызывала меньшее спайкообразование (табл. 1). Достоверные различия в пользу нерассасывающихся фиксаторов получены по таким параметрам, как площадь импланта, вовлеченная в спайки ($p = 0,032$ и $p = 0,013$ на 45- и 90-е сут. соответственно), внешний вид спаек ($p = 0,037$ и $p = 0,029$ на 45- и 90-е сут. соответственно), прочность спаек ($p = 0,019$ на 90-е сут.) и интегральная оценка спайкообразования ($p = 0,010$ на 90-е сут.). Результаты, не имеющие достоверной разницы, также были в пользу нерассасывающихся фиксаторов (рис. 2, 3).

Влияние локализации импланта

При изучении показателей воспаления, деформации и ретракции не отмечено достоверной зависимости возникающих изменений от этажа брюшной полости (табл. 2). Количество имплантов с явлениями деформации и ретракции на 90-е сут. было несколько выше в мезогастрии (4 против 3 в эпи- и 2 – в гипогастрии). Число эндопротезов с миграцией фиксаторов на 90-е сут., оказавшееся выше в эпигастрии (3 импланта), постепенно уменьшалось книзу живота (2 в мезо- и 1 – в гипогастрии), достоверных различий при этом не наблюдалось.

Количество имплантов со спайками на всех этапах исследования имело достоверную зависимость от зоны установки (рис. 4). На 45-е сут. этот показатель для эпигастрии составил 100,0%, мезогастрия – 50,0%, гипогастрия – 16,7% ($p = 0,014$). Разница оказалась выше при сравнении результатов в эпи- и гипогастрии ($p = 0,010$). На 90-е сут. показатель уменьшился, однако различия оставались достоверными. В эпигастрии он составил 66,7%, в мезогастрии – 50,0%, в гипогастрии имплантов со спайками не выявлено ($p = 0,048$). Разница, как и на этапе 45 сут., была выше для параметров в эпи- и гипогастрии ($p = 0,043$).

На 45-е сут. 2 из 6 имплантов в эпигастрии имели единичные «шварты», 2 – спаечные сращения по краям, 2 – спайки по краям и в центре. 1 из 3-х имплантов со спайками в мезогастрии имел адгезию по краям и 2 – по краям и в центре. Единственный эндопротез со спайками в гипогастрии имел единичную «шварту». На 90-е сут. менее распространенные спайки или подвергались лизису, или распространялись на большую площадь. В эти сроки все 4 импланта со спайками в эпигастрии и 2 эндопротеза в мезогастрии имели сращения по краям и в центре. Еще один имплант в мезогастрии имел единичную «шварту». В гипогастрии на этом этапе эндопротезов со спайками не выявлено.

Таблица 2
Зависимость изучаемых параметров от зоны установки импланта
Table 2
Outcomes by mesh location

№	Параметр	Единицы измерения	45 сут.			90 сут.			Значимость различий (p)
			Эпигастрий (n = 6)	Мезогастрий (n = 6)	Гипогастрий (n = 6)	Эпигастрий (n = 9)	Мезогастрий (n = 9)	Гипогастрий (n = 6)	
1	Воспаление	Импланты Абс. (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
2	Миграция фиксаторов	Импланты Абс. (%)	–	–	–	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)	0,472
3	Деформация	Импланты Абс. (%)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (16,7)	3 (50,0)	4 (66,7)	2 (33,3)	0,513
4	Ретракция	Импланты Абс. (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	3 (50,0)	4 (66,7)	2 (33,3)	0,513
5	Площадь ретракции	Проценты Ме (Q1 – Q3)	–	–	–	3 (0–12)	14 (3–18)	0 (0–14)	0,696
6	Импланты со спайками	Импланты Абс. (%)	6 (100,0)	3 (50,0)	1 (16,7)	4 (66,7)	3 (50,0)	0 (0,0)	0,048* 0,043**
7	Охват спайками поверхности импланта	Едиичная шварта	2 (33,3)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	–
		Края	2 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
		Края и центр	2 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)	4 (100,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	
8	Площадь импланта, вовлеченная в спайки (P.A. Lucas и соавт.)	Баллы Ме (Q1 – Q3) или М ± SD (95% ДИ)	1 (1–2)	0 (0–1)	0 (0–0)	2 ± 1 (0–3)	1 ± 1 (0–2)	0 ± 0 (0–0)	> 0,05
9	Вид спаек (M.D. Muller и соавт.)	Баллы Ме (Q1 – Q3)	2 (2–2)	0 (0–1)	0 (0–0)	2 (0–2)	0 (0–2)	0 (0–0)	0,063
10	Прочность спаек (H.V. Zühlke и соавт.)	Баллы Ме (Q1 – Q3)	2 (2–3)	0 (0–1)	0 (0–0)	2 (0–2)	1 (0–2)	0 (0–0)	0,057
11	Вовлечение органов в спаечный процесс	Импланты Абс. (%)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,105
12	Интегральная оценка спайкообразования (M.P. Diamond)	Баллы Ме (Q1 – Q3) или М ± SD (95% ДИ)	6 (5–7)	2 (0–4)	0 (0–0)	4 ± 3 (1–7)	2 ± 3 (0–5)	0 ± 0 (0–0)	> 0,05

Прим.: * – статистически значимые различия; ** – статистически значимые различия в эпи- и гипогастррии

Note: * – statistically significant differences; ** – statistically significant differences in epi- and hypogastrrium

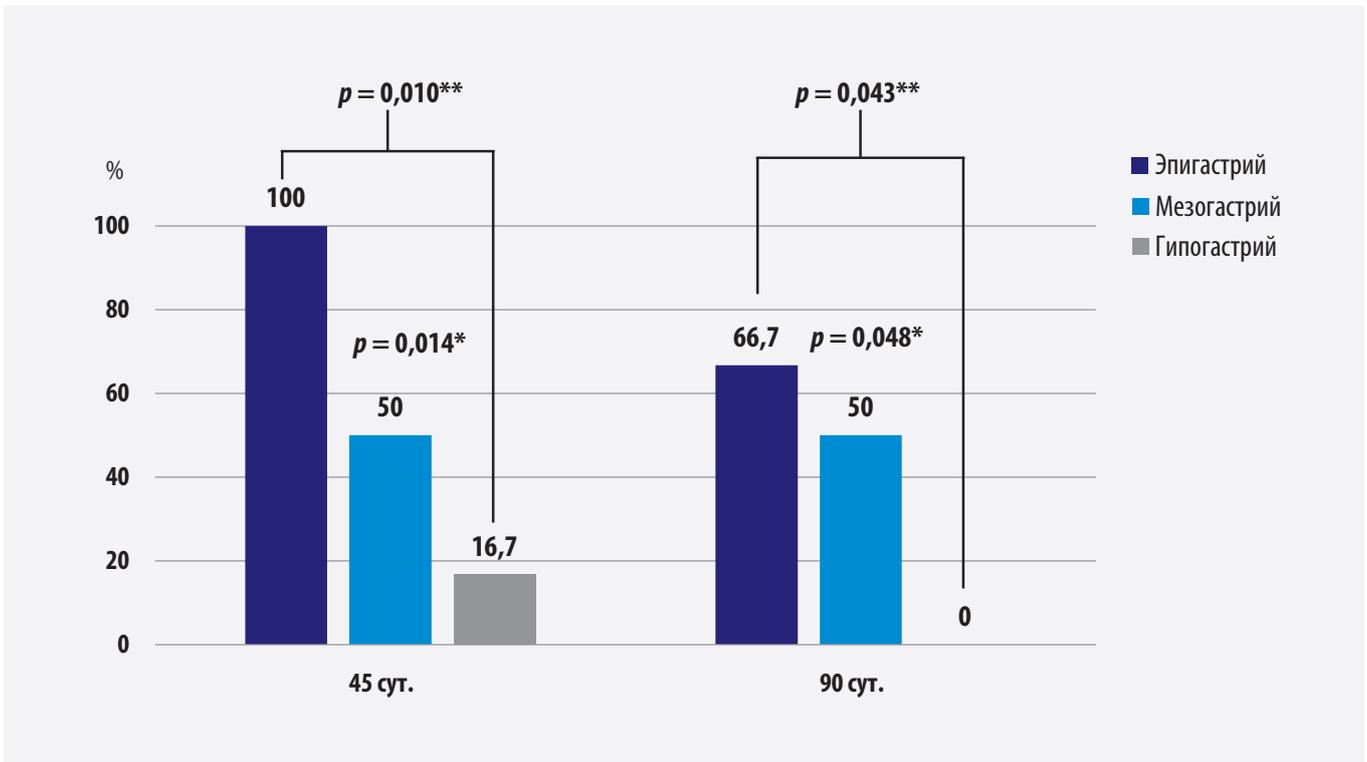


Рисунок 4. Влияние зоны установки на количество имплантов со спайками

Прим.: * – статистически значимые различия; ** – статистически значимые различия в эпи- и гипогастрии

Figure 4. The correlation between the number of mesh pieces with adhesion and the mesh location

Note: * – statistically significant differences; ** – statistically significant differences in epi- and hypogastrium

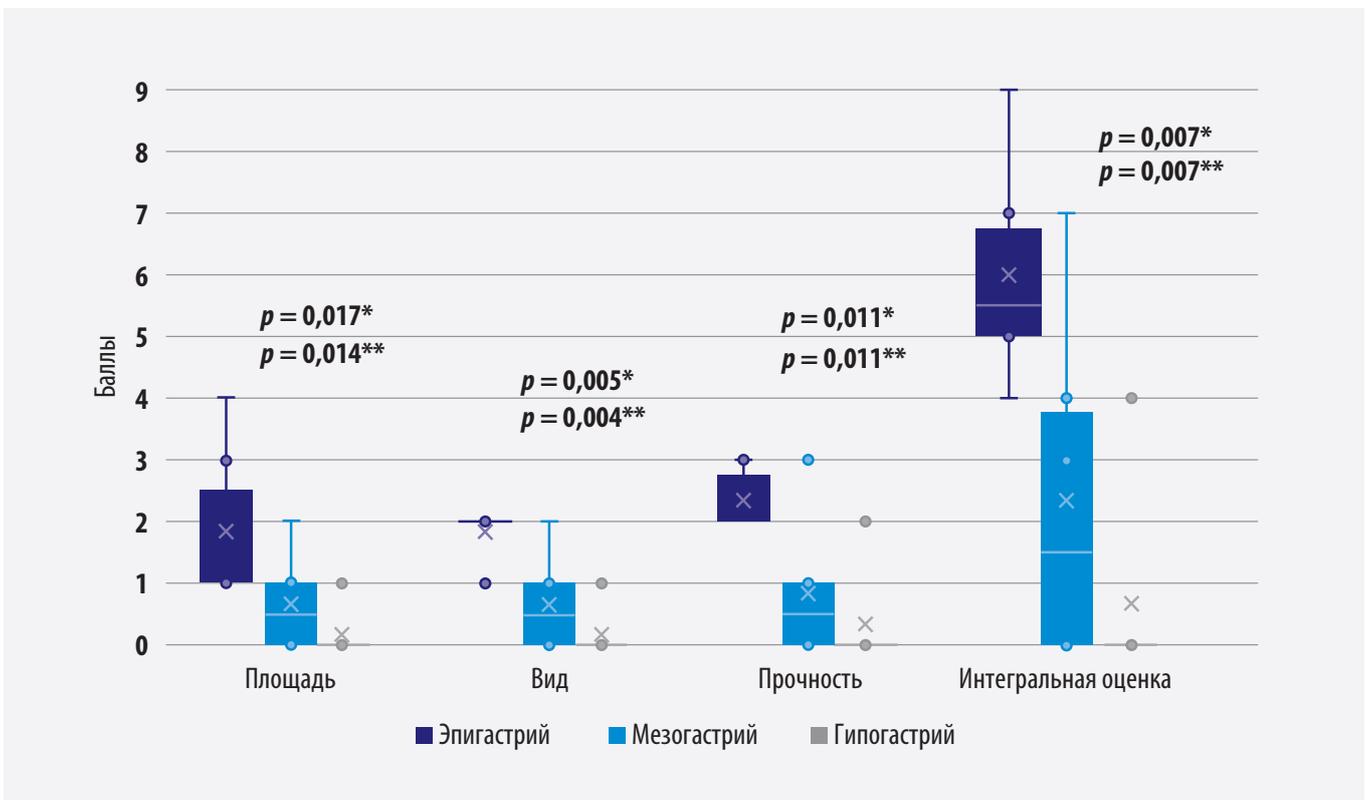


Рисунок 5. Влияние зоны установки импланта на показатели спайкообразования на 45-е сут. эксперимента

Прим.: * – статистически значимые различия; ** – статистически значимые различия в эпи- и гипогастрии

Figure 5. The correlation between the adhesion formation and the mesh location by day 45

Note: * – statistically significant differences; ** – statistically significant differences in epi- and hypogastrium

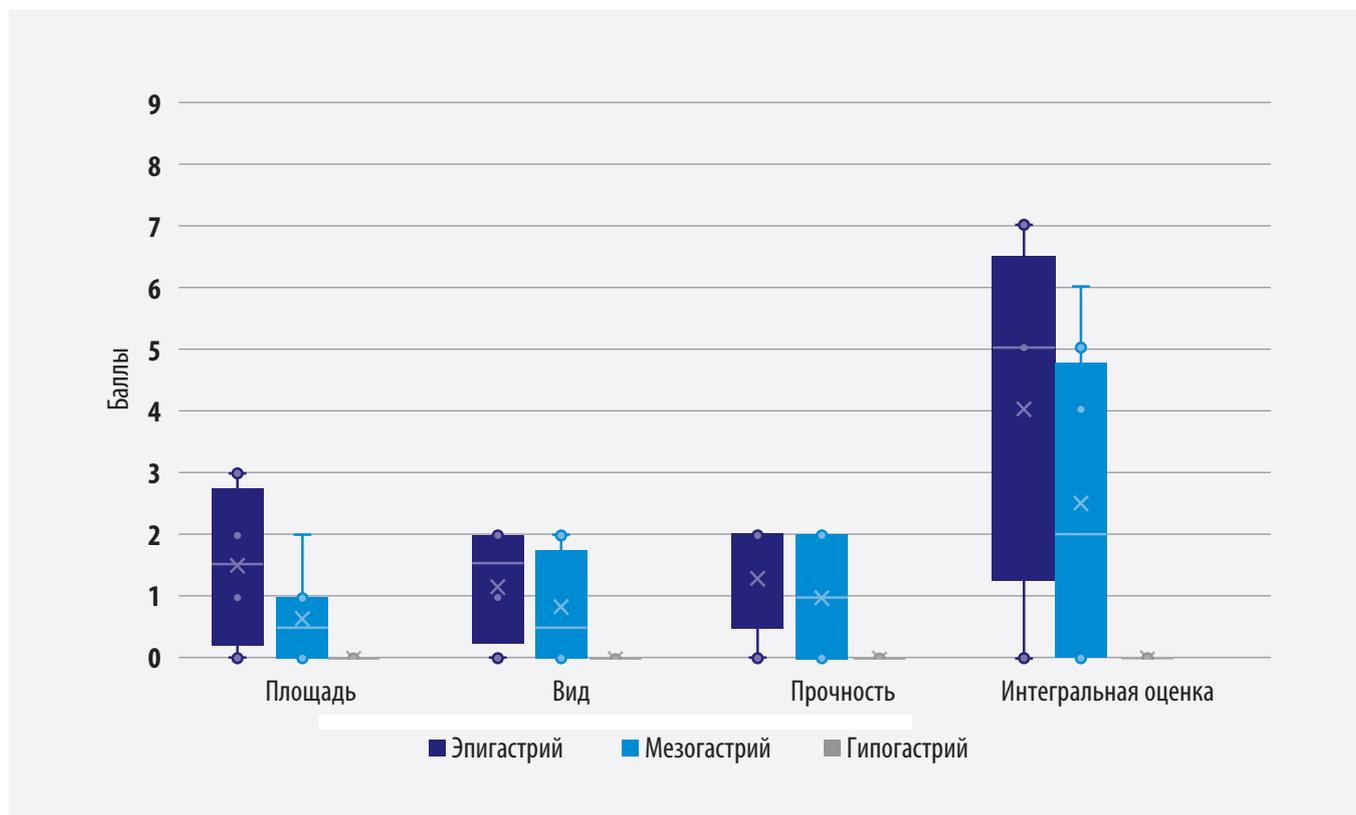


Рисунок 6. Влияние зоны установки импланта на показатели спайкообразования на 90-е сут. эксперимента
 Figure 6. The correlation between the adhesion formation and the mesh location by day 90

Частота вовлечения паренхиматозных и полых органов в спаечный процесс не имела достоверной зависимости от этажа брюшной полости. Подобные сращения наблюдались только в эпигастрии. У 2-х из 6 эндопротезов, установленных в указанной зоне, на всех этапах эксперимента отмечены спайки с печенью или селезенкой.

На 45-е сут. все шкалы бальной оценки показали достоверную зависимость спайкообразования от локализации эндопротеза. Показатели, имеющие наибольшее значение в эпигастрии, уменьшались к нижнему этажу брюшной полости (рис. 5). Наиболее наглядно это прослеживалось при использовании интегральной шкалы M.P. Diamond, где медиана в эпигастрии составила 6 (5–7), в мезогастрii – 2 (0–4), в гипогастрii – 0 (0–0) при $p = 0,007$. На 90-е сут. на фоне уменьшения спайкообразования эта тенденция сохранялась, однако зависимость уже не имела достоверного характера (рис. 6).

Обсуждение

Влияние метода фиксации импланта

В той или иной степени деформация и ретракция сетки наблюдаются при использовании любых видов фиксаторов. Одни авторы свидетельствуют об отсутствии достоверного влияния фиксации на ретракцию [5, 7, 8], другие, наоборот, отмечают четкую зависимость [9, 10]. Выраженное влияние на этот

параметр оказывает полное отсутствие трансфасциальных швов [11, 12].

Полученные нами данные не выявили различий по количеству деформированных имплантов, в то время как показатели ретракции со временем увеличивались. На 90-е сут. количество эндопротезов с ретракцией и площадь ретракции при использовании рассасывающихся спиралей оказались выше, чем при применении нерассасывающихся спиралей. Нельзя исключить, что даже небольшое увеличение размера выборки могло бы способствовать получению достоверных данных.

Несмотря на то что к окончанию эксперимента миграция фиксаторов отмечалась у трети эндопротезов, показатель оказался одинаковым для обоих вариантов спиралей. То, что это не приводило к смещению и значительной ретракции имплантов можно объяснить тем фактом, что процесс миграции фиксаторов в середине эксперимента, скорее всего, был выражен меньше и этого оказалось достаточно для адекватной интеграции эндопротеза [13]. Более поздняя же миграция фиксаторов могла быть связана с ростом животного.

Результаты исследований, изучающих влияние фиксаторов на спайкообразование в зоне эндопротеза, неоднозначны. Это обусловлено как их малым количеством, так и низким методологическим качеством. В систематическом обзоре В.П. Армашова и соавт. (2021) по изучению зависимости спайкообразования

от метода фиксации импланта при ИРОМ пластике на основе 22 экспериментальных исследований показано, что 86,4% работ имеют высокий риск систематической ошибки [14].

Наши данные и ряд экспериментальных исследований не подтверждают общепринятое суждение, что адгезия чаще возникает в местах фиксации импланта. Как правило, спайки равномерно захватывают поверхность эндопротеза, вследствие чего через несколько месяцев визуально определить, что явилось их причиной в большинстве случаев не представляется возможным. Исследование М.Н. Schreinemacher и соавт. (2014) показало, что структура эндопротеза в процессе спайкообразования играет значительно большую роль, чем фиксация [15]. В эксперименте авторы установили, что отсутствие импланта приводит к уменьшению спайкообразования при применении фиксаторов из титана с 100 до 11%, из полимолочной кислоты – с 83 до 20%.

В большей части работ, сравнивающих спайкообразование при применении абсорбируемых и неабсорбируемых фиксаторов, достоверная разница отсутствует [8, 16–18]. В одном из исследований меньшая адгезия была выявлена при использовании рассасывающихся фиксаторов [19]. Наши данные не совпали с результатами других работ, так как применение рассасывающихся фиксаторов вызвало более выраженное спайкообразование. Еще одним интересным фактом являлось то, что спаечные сращения с печенью и селезенкой образовывались только при применении рассасывающихся фиксаторов.

По нашему мнению, механизмы, усиливающие спайкообразование при применении рассасывающихся фиксаторов могут быть сходны с механизмами, происходящими в зоне установки частично рассасывающихся имплантов, влияние которых на спайкообразование изучено достаточно хорошо. Выраженные спайки при наличии биоразлагаемого материала в сетках часто связывают с более продолжительным временем острой фазы воспаления [19, 20]. Если при нахождении сетки в тканях брюшной стенки это может быть даже благоприятным для интеграции фактором, то при интраперитонеальном положении увеличивает риск возникновения спаечного процесса. Однако не все авторы соглашаются с подобной позицией, утверждая, что выраженность спаечного процесса при применении нерассасывающихся и частично рассасывающихся имплантов не имеет достоверной разницы [21].

Еще одной причиной большего спайкообразования при применении рассасывающихся фиксаторов может являться ишемия тканей, возникающая из-за устройства самого фиксатора. Если титановые фиксаторы представляют из себя спираль, то биорезорбируемые по форме больше напоминают шуруп. При нахождении в тканях они занимают больший объем и, соответствен-

но, вызывают более выраженную ишемию. Последняя по мнению К.А. LeBlanc и соавт. (2003) часто является пусковым механизмом спайкообразования [22].

Нельзя исключить, что более низкие показатели адгезии в ответ на использование нерассасывающихся фиксаторов обусловлены применением в нашем исследовании не традиционных титановых спиралей, а фиксаторов с «шляпкой» из полимера. Устройство последних позволяет уменьшить экссудацию из раны за счет плотного прилегания «шляпки» к брюшной стенке. На подобный механизм указывают А. Majumder и соавт. (2016), которые сравнили параметры спайкообразования при использовании титановых спиралей и фиксаторов из стали и полиэфирэфиркетона в эксперименте [23].

Влияние локализации импланта

Проведенное исследование не показало достоверного влияния зоны установки на показатели деформации и ретракции эндопротезов или миграцию фиксаторов. Однако последний показатель в эпигастрии оказался несколько выше. Несмотря на однонаправленную динамику, зависимости степени спайкообразования от миграции фиксаторов не отмечено.

Исследования, оценивающие влияние зоны локализации импланта на параметры спайкообразования, единичны. Встречаются работы, где зависимость не прослеживается [10], еще в ряде – отмечено появление более выраженной адгезии в верхнем этаже брюшной полости [5, 9]. Проведенное исследование подтверждает позицию последних авторов и позволяет предположить, что значимое влияние в этом случае оказывает близкий контакт эндопротезов с паренхиматозными органами. Обоснованием подобного предположения можно считать тот факт, что во всех случаях выявления наиболее выраженной адгезии в эпигастрии и подреберьях в спаечные сращения вовлекалась или печень, или селезенка.

Ранее в ряде работ уже указывалось на возникновение более выраженных сращений с паренхиматозными органами [5, 9]. Например, по данным J.R. Eriksen и соавт. (2008), выраженность спаек в зоне имплантов в верхних отделах живота оказалась достоверно выше, чем в нижних (1 (0–4) против 0 (0–4), при $p = 0,0001$) [4]. К сожалению, механизмы образования спаек с паренхиматозными органами в указанных исследованиях не изучались.

Если перенести полученные данные на человека, то спаечный процесс в эпигастрии, как правило не дает такого количества клинических проявлений, как сращения в мезо- или гипогастрии, где они часто являются причиной непроходимости или бесплодия. Однако проблемой может явиться то, что спайки усложняют проведение повторных оперативных вмешательств в этой сложной анатомической зоне [24].

Заключение

Проведенное исследование показало, что при ИПОМ, помимо такого общепризнанного фактора, влияющего на процессы интеграции и спайкообразования, как структура импланта, имеются и другие причины, способные повлиять на эти параметры. К ним относятся метод фиксации эндопротеза и его локализация в брюшной полости. Если на деформацию и ретракцию имплантов они не оказывают достоверного влияния, то параметры спайкообразования напрямую зависят от них.

Нерассасывающиеся композитные спиральные фиксаторы с покрытием «шляпки» из полимера при профилактике спаек имеют преимущество по сравнению с рассасывающимися фиксаторами. При локализации эндопротеза в гипогастрии адгезия практически отсутствует, в мезогастрии – умеренно выражена, в эпигастрии – имеет максимальные проявления. Взаимосвязь адгезии с зоной установки импланта может привести к необходимости пересмотра результатов ряда ранее проведенных исследований, где этому фактору не придавалось особого значения.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: В.П. Армашов, Н.Л. Матвеев

Написание статьи: В.П. Армашов, А.М. Белоусов, П.А. Потапов

Проведение статистического анализа: В.П. Армашов, А.М. Белоусов, П.А. Потапов

Исправление статьи: В.П. Армашов, А.М. Белоусов, Н.Л. Матвеев

Утверждение окончательной версии: Н.Л. Матвеев

Author contributions

Concept and design: Armashov, Matveev

Manuscript writing: Armashov, Belousov, Potapov

Statistical analysis: Armashov, Belousov, Potapov

Manuscript revising: Armashov, Belousov, Matveev

Final approval of the version to be published: Matveev

Литература/References

- Liu H, van Steensel S, Gielen M, et al. Comparison of coated meshes for intraperitoneal placement in animal studies: a systematic review and meta-analysis. *Hernia*. 2020;24(6):1253–1261. PMID: 31659548. PMCID: PMC7701080. <https://doi.org/10.1007/s10029-019-02071-y>
- Schug-Pass C, Sommerer F, Tannapfel A, Lippert H, Köcklerling F. The use of composite meshes in laparoscopic repair of abdominal wall hernias: are there differences in biocompatibility?: experimental results obtained in a laparoscopic porcine model. *Surg Endosc*. 2009;23(3):487–495. PMID: 18806942. <https://doi.org/10.1007/s00464-008-0085-8>
- Chelala E, Baraké H, Estievenart J, Dessily M, Charara F, Allé JL. Long-term outcomes of 1326 laparoscopic incisional and ventral hernia repair with the routine suturing concept: a single institution experience. *Hernia*. 2016;20(1):101–110. PMID: 26093891. <https://doi.org/10.1007/s10029-015-1397-y>
- Eriksen JR, Bech JI, Linnemann D, Rosenberg J. Laparoscopic intraperitoneal mesh fixation with fibrin sealant (Tisseel) vs. titanium tacks: a randomised controlled experimental study

in pigs. *Hernia*. 2008;12(5):483–491. PMID: 18483783. <https://doi.org/10.1007/s10029-008-0375-z>

5. Белоусов А.М., Армашов В.П., Шкарупа Д.Д. и др. Безопасность сетчатых эндопротезов с фторполимерным покрытием: результаты пилотного исследования. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2023;(2):43–58. PMID: 36748870. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202302143>

Belousov AM, Armashov VP, Shkarupa DD, et al. Safety of mesh with fluoropolymer coating during intra-abdominal placement in large animals: results of the pilot study. *Khirurgiia (Mosk)*. 2023;(2):43–58. (In Russ.). PMID: 36748870. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202302143>

6. Zinther NB, Wara P, Friis-Andersen H. Shrinkage of intraperitoneal onlay mesh in sheep: coated polyester mesh versus covered polypropylene mesh. *Hernia*. 2010;14(6):611–615. PMID: 20532932. <https://doi.org/10.1007/s10029-010-0682-z>

7. Kapoulas S, Papalois A, Papadakis G, et al. Safety and efficacy of absorbable and non-absorbable fixation systems for intraperitoneal mesh fixation: an experimental study in swine. *Hernia*. 2022;26(2):567–579. PMID: 33400026. <https://doi.org/10.1007/s10029-020-02352-x>

8. Clarke T, Katkhouda N, Mason RJ, et al. Fibrin glue for intraperitoneal laparoscopic mesh fixation: a comparative study in a swine model. *Surg Endosc*. 2011;25(3):737–748. PMID: 20680350. <https://doi.org/10.1007/s00464-010-1244-2>

9. Harsløf S, Zinther N, Harsløf T, Danielsen C, Wara P, Friis-Andersen H. Mesh shrinkage depends on mesh properties and anchoring device: an experimental long-term study in sheep. *Hernia*. 2017;21(1):107–113. PMID: 27515807. <https://doi.org/10.1007/s10029-016-1528-0>

10. van't Riet M, de Vos van Steenwijk PJ, Kleinrensink GJ, Steyerberg EW, Bonjer HJ. Tensile strength of mesh fixation methods in laparoscopic incisional hernia repair. *Surg Endosc*. 2002;16(12):1713–1716. PMID: 12098028. <https://doi.org/10.1007/s00464-001-9202-7>

11. LeBlanc KA. Laparoscopic incisional and ventral hernia repair: complications-how to avoid and handle. *Hernia*. 2004;8(4):323–331. PMID: 15235939. <https://doi.org/10.1007/s10029-004-0250-5>

12. Majercik S, Tsikitis V, Iannitti DA. Strength of tissue attachment to mesh after ventral hernia repair with synthetic composite mesh in a porcine model. *Surg Endosc*. 2006;20(11):1671–1674. PMID: 17001442. <https://doi.org/10.1007/s00464-005-0660-1>

13. Армашов В.П., Этингер А.П., Ломаиа Д.Б., Макаров С.А., Матвеев Н.Л. Влияние метода фиксации импланта на спайкообразование при герниопластике ИПОМ: систематический обзор. *Доказательная гастроэнтерология*. 2021;10(4):38–56. <https://doi.org/10.17116/dokgastro20211004138>

Armaшов VP, Oettinger AP, Lomaia DB, Makarov SA, Matveev NL. Effect of implant fixation method on adhesions formation in IPOM hernia repair: a systematic review. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2021;10(4):38–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/dokgastro20211004138>

14. Duffy AJ, Hogle NJ, LaPerle KM, Fowler DL. Comparison of two composite meshes using two fixation devices in a porcine laparoscopic ventral hernia repair model. *Hernia*. 2004;8(4):358–364. PMID: 15290611. <https://doi.org/10.1007/s10029-004-0258-x>

15. Schreinemacher MH, van Barneveld KW, Peeters E, et al. Adhesions to sutures, tackers, and glue for intraperitoneal mesh fixation: an experimental study. *Hernia*. 2014;18(6):865–872. PMID: 24271880. <https://doi.org/10.1007/s10029-013-1192-6>

16. Byrd JF, Agee N, Swan RZ, et al. Evaluation of absorbable and permanent mesh fixation devices: adhesion formation and mechanical strength. *Hernia*. 2011;15(5):553–558. PMID: 21594698. <https://doi.org/10.1007/s10029-011-0826-9>

17. 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>

18. Hollinsky C, Kolbe T, Walter I, et al. Tensile strength and adhesion formation of mesh fixation systems used in laparoscopic incisional hernia repair. *Surg Endosc.* 2010;24(6):1318–1324. PMID: 20033724. <https://doi.org/10.1007/s00464-009-0767-x>

19. Rosch R, Junge K, Quester R, Klinge U, Klosterhalfen B, Schumpelick V. Vypro II mesh in hernia repair: impact of polyglactin on long-term incorporation in rats. *Eur Surg Res.* 2003;35(5):445–450. PMID: 12928603. <https://doi.org/10.1159/000072230>

20. Pascual G, Rodriguez M, Sotomayor S, Pérez-Köhler B, Bellón JM. Inflammatory reaction and neotissue maturation in the early host tissue incorporation of polypropylene prostheses. *Hernia.* 2012;16(6):697–707. PMID: 22744412. <https://doi.org/10.1007/s10029-012-0945-y>

21. Utiyama EM, Rosa MB, Andres Mde P, et al. Polypropylene and polypropylene/polyglactone (Ultrapro®) meshes in the repair of incisional hernia in rats. *Acta Cir Bras.* 2015;30(6):376–381. PMID: 26108024. <https://doi.org/10.1590/S0102-865020150060000001>

22. LeBlanc KA, Stout RW, Kearney MT, Paulson DB. Comparison of adhesion formation associated with Pro-Tack (US Surgical) versus a new mesh fixation device, Salute (ONUX Medical). *Surg Endosc.* 2003;17(9):1409–1417. PMID: 12802667. <https://doi.org/10.1007/s00464-002-8632-1>

23. Majumder A, Fayeizadeh M, Hope WW, Novitsky YW. Evaluation of a novel permanent capped helical coil fastener in a porcine model of laparoscopic ventral hernia repair. *Surg Endosc.* 2016;30(12):5266–5274. PMID: 27059967. PMID: PMC5112291. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-4874-1>

24. Wassenaar EB, Schoenmaeckers EJ, Raymakers JT, Ratic S. Subsequent abdominal surgery after laparoscopic ventral and incisional hernia repair with an expanded polytetrafluoroethylene mesh: a single institution experience with 72 reoperations. *Hernia.* 2010;14(2):137–142. PMID: 19806422. PMID: PMC2856851. <https://doi.org/10.1007/s10029-009-0568-0>

Сведения об авторах

Армашов Вадим Петрович, к. м. н., доцент кафедры экспериментальной и клинической хирургии медико-биологического факультета, Российский национальный исследовательский

медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5108-1400>

Белоусов Александр Михайлович, к. м. н., заместитель директора по медицинской части (хирургия и онкология), клиника высоких медицинских технологий, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2274-8170>

Потапов Павел Андреевич, аспирант кафедры факультетской хирургии № 2, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7304-4272>

Матвеев Николай Львович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой экспериментальной и клинической хирургии медико-биологического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9113-9400>

Финансирование

Исследование проведено при поддержке ООО «Линтекс».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Vadim P. Armashov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Experimental and Clinical Surgery, Biomedical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5108-1400>

Aleksandr M. Belousov, Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for the Medical Department (Surgery and Oncology), N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2274-8170>

Pavel A. Potapov, Postgraduate Student, Faculty Surgery Department No. 2, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7304-4272>

Nikolay L. Matveev, Dr. Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Experimental and Clinical Surgery, Biomedical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9113-9400>

Funding: *The study was supported by Lintex LLC.*

Conflict of interest: *none declared.*



Внутрисосудистое лечение диссекции экстракраниального отдела внутренней сонной артерии

©В.В. Ефимов*, А.Н. Федорченко, А.И. Белый, Е.С. Сулов

Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия
* В.В. Ефимов, ГБУЗ НИИ – ККБ № 1, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, vitaliy_efimov_84@mail.ru

Поступила в редакцию 5 сентября 2022 г. Исправлена 22 октября 2022 г. Принята к печати 20 ноября 2022 г.

Резюме

Цель: Оценить эффективность и безопасность эндоваскулярного лечения диссекции экстракраниального отдела внутренней сонной артерии, а также псевдоаневризмы, которая ассоциирована с диссекцией.

Клинические случаи: В настоящей статье мы сообщаем о результатах эндоваскулярного лечения двух пациентов с ятрогенной и спонтанной диссекцией шейного сегмента внутренней сонной артерии.

Заключение: Диссекция (расслоение) внутренней сонной артерии может привести к значительному сужению просвета сосуда, окклюзии или формированию псевдоаневризмы с последующим гемодинамическим или эмболическим инсультом, несмотря на антикоагулянтную терапию. В ряде случаев эндоваскулярное стентирование диссекции является безопасным и эффективным методом восстановления целостности просвета сосуда с хорошим клиническим исходом.

Ключевые слова: внутренняя сонная артерия, диссекция, субинтимальная гематома, псевдоаневризма, эндоваскулярное лечение
Цитировать: Ефимов В.В., Федорченко А.Н., Белый А.И., Сулов Е.С. Внутрисосудистое лечение диссекции экстракраниального отдела внутренней сонной артерии. *Инновационная медицина Кубани.* 2023;8(4):110–117. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-110-117>

Intravascular Treatment of Extracranial Internal Carotid Artery Dissection

©Vitaliy V. Efimov*, Alexey N. Fedorchenko, Anton I. Belyi, Evgeniy S. Suslov

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

* Vitaliy V. Efimov, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, ulitsa 1 Maya 167, Krasnodar, 350086, Russian Federation, vitaliy_efimov_84@mail.ru

Received: September 5, 2022. Revised: October 22, 2022. Accepted: November 20, 2022.

Abstract

Objective: To evaluate the efficacy and safety of endovascular treatment of extracranial dissection of the internal carotid artery, as well as pseudoaneurysm associated with dissection.

Clinical cases: In this article we report the results of endovascular treatment of 2 patients with iatrogenic and spontaneous dissection of the cervical segment of the internal carotid artery.

Conclusions: Internal carotid artery dissection can lead to significant narrowing of the vessel lumen, occlusion or pseudoaneurysm followed by hemodynamic or embolic stroke despite anticoagulant therapy. In some cases, endovascular stenting for dissection is a safe and effective method of restoring vessel lumen integrity with a good clinical outcome.

Keywords: internal carotid artery, dissection, subintimal hematoma, pseudoaneurysm, endovascular treatment

Cite this article as: Efimov VV, Fedorchenko AN, Belyi AI, Suslov ES. Intravascular treatment of extracranial internal carotid artery dissection. *Innovative Medicine of Kuban.* 2023;8(4):110–117. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-110-117>

Введение

Диссекция (расслоение) внутренней сонной артерии (ВСА) является одной из малоизвестных причин ишемического инсульта, особенно в молодом возрасте, а также источником острого нарушения мозгового кровообращения в 20% случаев в структуре инсульта у пациентов в возрасте до 45 лет [1, 2]. По происхождению расслоение может быть спонтанным, травматическим или ятрогенным. Пациенты обычно обращаются с болью в области шеи, синдромом Горнера

(миоз, птоз, энофтальм) или ишемией головного мозга, которые возникают в течение первой недели заболевания [3].

Диссекция развивается при разрыве интимы, в результате кровь из сосудистого русла проникает в стенку артерии, накапливается в ней (субинтимальная гематома), приводя к стенозу (рис. 1). В некоторых случаях субинтимальная гематома полностью закрывает просвет ВСА, что может привести к ишемическому инульту по гемодинамическому типу [4].



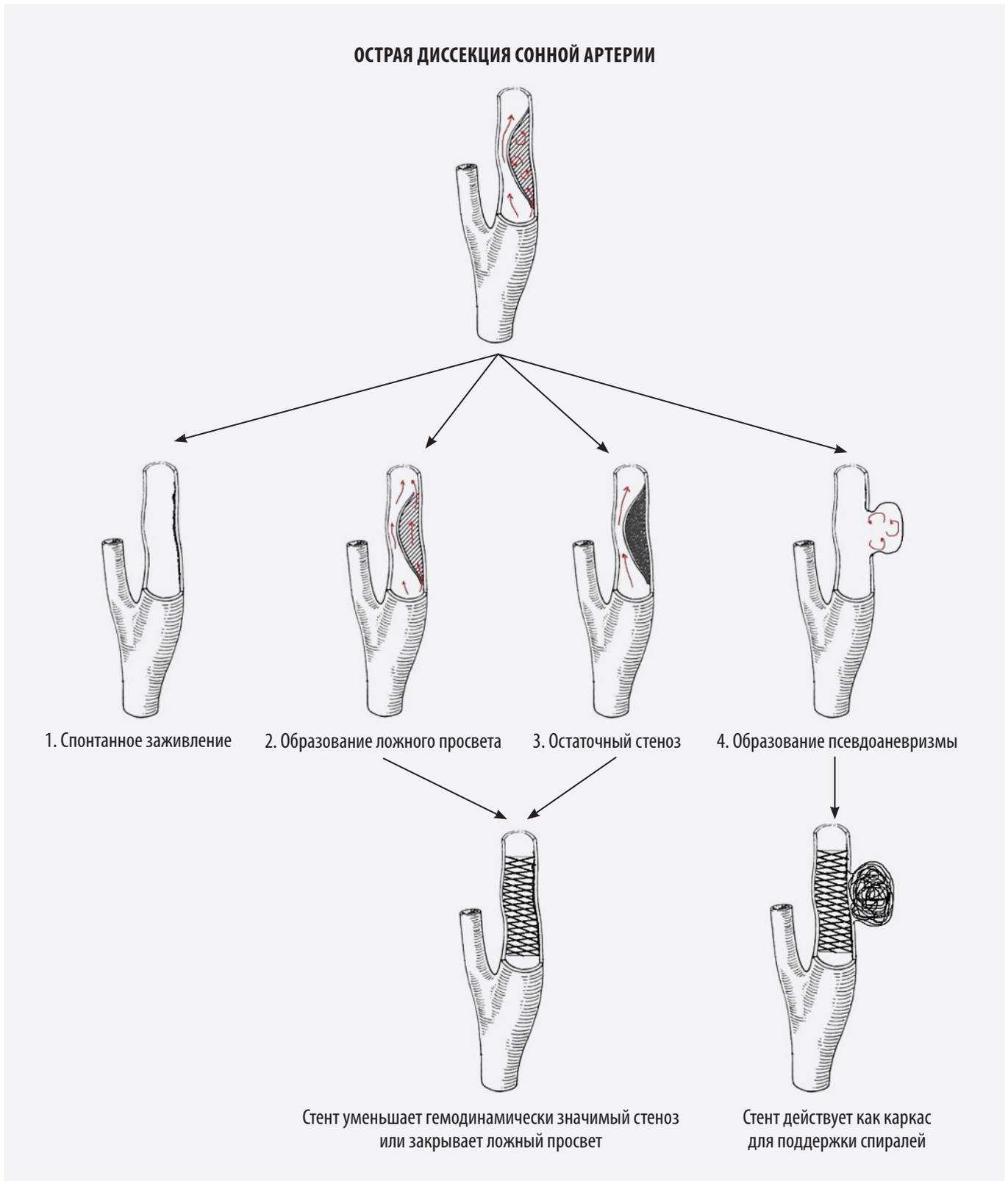


Рисунок 1. Упрощенное схематическое изображение патофизиологического процесса расслоения внутренней сонной артерии, протекающего от острой стадии до спонтанного заживления (1), образования ложного просвета (2), остаточного стеноза различной степени или полной окклюзии (3) и формирования псевдоаневризмы (4). Стент используется в случаях, когда медикаментозная терапия не помогла либо для уменьшения гемодинамически значимого стеноза, для окклюзии ложного просвета и в качестве каркаса для обеспечения эмболизации псевдоаневризмы с широкой шейкой при помощи спиралей

Figure 1. Simplified schematic representation of the pathophysiology of internal carotid artery dissection from the acute stage to spontaneous healing (1), false lumen formation (2), residual stenosis of varying degrees or complete occlusion (3), and pseudoaneurysm formation (4). The stent is used when drug therapy has failed or to reduce hemodynamically significant stenosis, to occlude the false lumen and to support embolization of wide-neck pseudoaneurysms using coils

Формирование ложного канала и нарушение эндотелиального слоя создают условия для локального образования тромбов, которые затем могут мигрировать дистально и приводить к эмболическому инсульту [1]. В ряде случаев диссекция почти полностью повреждает стенку артерии, и только более жесткая наружная часть сосуда (адвентиция) предотвращает разрыв. Обычно такая ситуация приводит к развитию диссекционной аневризмы или псевдоаневризмы [5].

Консервативное лечение диссекции ВСА с помощью медикаментозной терапии может применяться у пациентов с отсутствием клинической симптоматики. В таких случаях лечение включает назначение антикоагулянтов или антиагрегантов [6]. На сегодняшний день ни одно рандомизированное исследование не определило схему оптимального консервативного лечения [7]. Стоит отметить, что антикоагулянтная терапия, хотя и имеет решающее значение для предотвращения тромбоэмболических осложнений на начальных стадиях заболевания, но может оказаться недостаточной или быть противопоказана из-за риска разрыва псевдоаневризмы. Пациентам с симптомным течением диссекции ВСА назначают системную антикоагулянтную терапию гепарином, а затем, при необходимости, варфарином [8]. Если, несмотря на медикаментозную терапию, симптомы сохраняются или прогрессируют, показано срочное вмешательство. Хирургическое вмешательство возможно, но часто затруднено из-за типичного дистального расположения диссекции в шейном сегменте ВСА с возможным распространением в интракраниальную часть артерии. Открытые хирургические операции связаны с высокой частотой осложнений и представлены лигированием (перевязкой) сосуда, шунтированием или реконструкцией ВСА с резекцией псевдоаневризмы [9]. Эндоваскулярное

лечение с ангиопластикой и установкой стента вытеснило хирургическое вмешательство и в настоящее время является операцией выбора при симптомных расщелениях, которые не поддаются лечению антикоагулянтами [10]. Имплантированный стент «придавливает» диссекцию к стенке сосуда и тем самым устраняет стеноз (рис. 1). Стенты также могут обеспечивать механическую поддержку при эмболизации спиралями псевдоаневризмы с широкой шейкой, которые связаны с расщелением (рис. 1). В настоящей статье сообщаем о результатах эндоваскулярного лечения двух пациентов с ятрогенной и спонтанной диссекцией шейного сегмента ВСА.

Клиническое наблюдение № 1

36-летний мужчина заболел утром после пробуждения, когда возникло головокружение, двоение в глазах. Двоение в глазах исчезло в течение 5 мин. Ввиду сохраняющегося головокружения самостоятельно обратился в приемный покой ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского». Проведена компьютерная томография головного мозга с внутривенным контрастированием: выявлена аневризма офтальмического сегмента левой ВСА. Для детального изучения анатомии аневризмы и принятия тактики дальнейшего лечения выполнена церебральная ангиография: определялась аневризма офтальмического сегмента левой ВСА, овальной формы, размерами 9×11,5 мм, шейка – 3,5 мм (рис. 2). Выполнена эмболизация аневризмы при помощи отделяемых микроspirалей с хорошим ангиографическим и клиническим результатом вмешательства (рис. 3а, б).

Спустя 3 дня после вмешательства у пациента временно развилась дизартрия. Выполнена контрольная

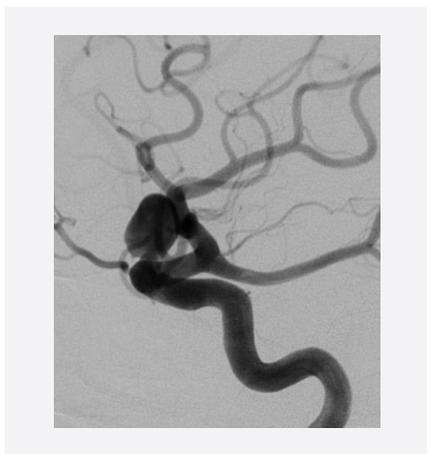


Рисунок 2. Аневризма офтальмического сегмента левой внутренней сонной артерии
 Figure 2. Aneurysm of the ophthalmic segment of the left internal carotid artery



Рисунок 3. Ангиограммы после эмболизации аневризмы офтальмического отдела левой внутренней сонной артерии. А – боковая проекция. Б – прямая проекция
 Figure 3. Angiograms after embolization of an aneurysm of the ophthalmic segment of the left internal carotid artery. А – lateral projection. Б – anteroposterior projection



Рисунок 4. Ангиограммы показывают диссекцию шейного сегмента левой внутренней сонной артерии с формированием псевдоаневризмы

Figure 4. Angiograms show dissection of the cervical segment of the left internal carotid artery with pseudoaneurysm formation

ангиография левой ВСА, которая продемонстрировала выключение из кровотока аневризмы и проходимость офтальмического сегмента левой ВСА. Однако в шейном сегменте левой ВСА визуализирована аневризма размером 11×6 мм. В проекции аневризмы и далее до перехода в каменистый отдел артерия была сужена на 80% (рис. 4). Ранее данных изменений не определялось. Мы предположили, что аневризма имеет диссекционный характер, а просвет ВСА сужен за счет образования субинтимальной гематомы. Ретроспективно оценив предыдущий эндоваскулярный этап лечения пациента, пришли к выводу, что имело место точечное повреждение стенки левой ВСА в области нахождения дистального кончика проводникового катетера при выполнении эмболизации аневризмы (рис. 5).



Рисунок 6. А – имплантация саморасширяемого стента в место субинтимальной гематомы ВСА. Б – эмболизация псевдоаневризмы при помощи микроспиралей

Figure 6. А – self-expandable stent implantation in the site of subintimal hematoma of the ICA. Б – embolization of the pseudoaneurysm using microcoils

Учитывая симптомность данной диссекции, возможные опасные исходы при назначении антикоагулянтной терапии ввиду наличия псевдоаневризмы, нами принято решение лечить данные изменения в шейном сегменте левой ВСА эндоваскулярным путем. Левая ВСА была катетеризована с помощью направляющего катетера 8F. При помощи микропроводника 0,014” микрокатетером Excelsior SL-10 псевдоаневризма катетеризована. Затем в проекцию аневризмы и в место протяженного гемодинамически значимого стеноза ВСА имплантирован саморасширяемый нитиноловый стент Wallstent 7×30 мм. Далее полость аневризмы выключена из кровотока при помощи отделяемых микроспиралей (рис. 6). Пациент выписан на 3-и сутки после вмешательства без неврологического дефицита.



Рисунок 5. Динамика точечного повреждения левой внутренней сонной артерии

Figure 5. Dynamics of the left internal carotid artery point injury

Клиническое наблюдение № 2

35-летнюю женщину в течение недели беспокоила сильная головная боль, преимущественно в правой половине, и кратковременная слабость в левых конечностях. Примерно за одну неделю до появления вышеуказанных жалоб перенесла вирусную инфекцию с очень сильным кашлем. Самостоятельно в частной клинике выполнила компьютерную томографию головного мозга с контрастным усилением. Было выявлено выраженное неравномерное пролонгированное сужение просвета правой ВСА в шейном сегменте (рис. 7а), в 1,5 см от входа артерии в сонный канал визуализирована псевдоаневризма (рис. 7б). Ввиду сохраняющейся головной боли и наличия патологических изменений правой ВСА обратилась на прием к сосудистому хирургу поликлиники ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского». Была госпитализирована в стационар. Объективные данные при поступлении: общее состояние удовлетворительное, анамнез излагала последовательно, речевых нарушений не наблюдалось. Обращало на себя внимание сужение глазной щели справа ($S > D$). Мышечная сила в конечностях сохранена. Язык незначительно уклонялся влево, в остальном черепные нервы без особенностей.

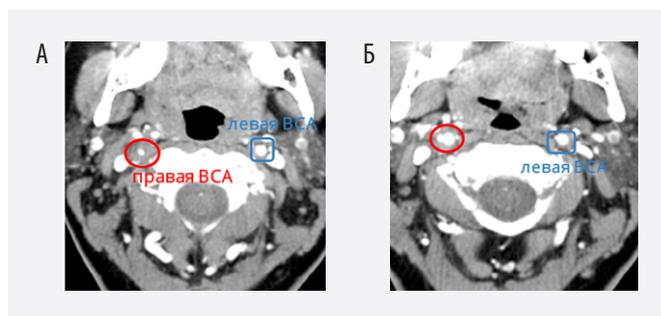


Рисунок 7. А – КТ-ангиография, аксиальный срез. Правая ВСА (красный овал): выраженный стеноз истинного просвета артерии. Левая ВСА (синий овал) – нормальный диаметр артерии. Б – Правая ВСА (красный овал) сформированная псевдоаневризма

Figure 7. A – CT angiography, axial slice. Right ICA (red oval): pronounced stenosis of the true lumen of the artery. Left ICA (blue oval): normal diameter of the artery. Б – Right ICA (red oval): formed pseudoaneurysm

Оценив топографическое взаимоотношение шиловидного отростка и правой ВСА, учитывая сильный кашель, предшествующий возникновению головной боли и слабости в левых конечностях, мы предположили, что с большой вероятностью причиной спонтанной диссекции ВСА мог быть ориентированный



Рисунок 8. Ангиограмма показывает протяженную диссекцию в шейном сегменте правой внутренней сонной артерии с формированием псевдоаневризмы
Figure 8. The angiogram shows a long dissection in the cervical segment of the right internal carotid artery with pseudoaneurysm formation



Рисунок 9. КТ-ангиография правой ВСА (3D-реконструкция). Топографические соотношения правой ВСА и верхушки шиловидного отростка
Figure 9. CT angiography of the right ICA (3D reconstruction). Topographic relations of the right ICA and the styloid process apex



Рисунок 10. Ангиограмма правой ВСА после имплантации стента
Figure 10. Angiogram of the right ICA after stent implantation

в направлении артерии отросток пирамиды височной кости (рис. 8). Учитывая формирование диссекционной аневризмы, непредсказуемость исхода при консервативной терапии, невозможность выполнения открытого реконструктивного вмешательства ввиду протяженности диссекции до каменистого отдела ВСА, было принято решение в пользу проведения эндоваскулярного вмешательства.

Накануне операции пациентка была нагружена клопидогрелем и аспирином в стандартной дозировке для выполнения периферических вмешательств. Трансфеморальным доступом правая ВСА катетеризирована с помощью направляющего катетера 7F. Для протекции интракраниального русла устройство защиты от эмболии FilterWire EZ было заведено и раскрыто в горизонтальной части каменистого отдела правой ВСА (рис. 9). Затем в проекцию пролонгированной диссекции имплантирован саморасширяемый нитиноловый стент Wallstent 7×50 мм. Выполнена дополнительная дилатация стента баллонным катетером 5,0×20 мм под давлением 10–12 атм. После вмешательства определялось восстановление просвета артерии, отсутствовало контрастирование псевдоаневризмы (рис. 10).

Пациентка была выписана на 3-и сутки после вмешательства без неврологического дефицита. Отмечалось уменьшение интенсивности головной боли. Рекомендована консультация оториноларинголога и челюстно-лицевого хирурга для решения вопроса о необходимости удаления шиловидного отростка.

Обсуждение

Диссекция стенки ВСА (спонтанная, травматическая или ятрогенная по происхождению) может иметь различные ангиографические проявления, в зависимости от того, какие слои артерии повреждены. Субинтимальные расслоения, как правило, вызывают сужение просвета артерии, тогда как субадвентициальные расслоения приводят к формированию псевдоаневризмы.

Это заболевание исторически было известно как редкая причина инсульта, и до использования современных диагностических методов в конце 1970-х годов диагноз, как правило, ставился посмертно [11]. В настоящее время на основании сосудистых методов визуализации частота спонтанного расслоения ВСА составляет около 3 случаев на 100 тыс. населения в год [12]. Несмотря на то что нарушение мозгового кровообращения при расслоении ВСА составляет всего 2% от всех ишемических инсультов, диссекции являются важной причиной инсульта у молодых пациентов. В возрасте до 45 лет на долю диссекции как причины ишемического инсульта приходится 20% [1, 2]. Большинство инсультов имеют эмболическую природу, хотя немалую долю составляют

инсульты, связанные с гемодинамически значимым стенозом (субинтимальной гематомой) [1].

Спонтанная диссекция ВСА в результате шило-каротидного конфликта (синдром Игла, шило-каротидный синдром) была описана еще в конце прошлого века [13]. В 1937 г. W.W. Eagle описал пару случаев, когда удлинение шиловидного отростка сопровождалось лицевой болью [14]. С тех пор было признано, что иногда боли в лице и шее могут быть связаны с удлинением шиловидного отростка. В настоящее время считается, что синдром Игла имеет два клинических подтипа: классическая форма возникает в результате воздействия шиловидного отростка на черепные нервы, а второй тип имеет место, когда отросток компримирует расположенную рядом ВСА или вызывает ирритацию периабортального симпатического сплетения. Симптоматика при втором варианте многообразна: от бессимптомного течения, нетипичных болей в лице и шее, синкопальных состояний, системного головокружения, до случаев каротидной диссекции с развитием транзиторных ишемических атак (ТИА) или инсультов [15, 16]. Опубликованные случаи диссекции ВСА при шило-каротидном синдроме возникали у пациентов после резкого поворота шеи. В одном случае 45-летнюю женщину в течение нескольких месяцев беспокоили рецидивирующие эпизоды шейно-лицевой боли, а после резкого поворота шеи у нее остро появилась очаговая неврологическая симптоматика, обусловленная диссекцией ВСА [15]. В другом примере инсульт на фоне двусторонней диссекции ВСА развился у 60-летнего мужчины после активных движений головой во время танцев, при этом он имел увеличенные шиловидные отростки [17]. Результатом шило-каротидного конфликта может быть формирование псевдоаневризмы ВСА. Во втором клиническом примере у молодой женщины возникла ТИА и боли в правой половине головы после эпизода сильного и продолжительного кашля.

Относительно мало сообщений в литературе о расслоениях, осложняющих церебральную ангиографию или интракраниальные вмешательства. H.J. Cloft и соавт. (2000) сообщили, что за 4-летний период было выполнено 2437 диагностических церебральных ангиографий и 675 внутрисосудистых интервенций [18]. Распространенность диссекции составила 0,4% для всех лечебных манипуляций, а частота диссекций при церебральной ангиографии – 0,3%. Авторы пришли к заключению, что ятрогенные диссекции чаще возникают во время проведения церебральных внутрисосудистых интервенций, чем во время диагностической церебральной ангиографии. Повышенный риск ятрогенной диссекции связан с увеличением количества внутрисосудистых манипуляций (например, замена катетеров, коаксиальная установка микрокатетера) и необходимостью более дистального

размещения катетеров по сравнению с диагностической ангиографией.

Клиническим проявлением диссекции ВСА является триада симптомов: ишемический инсульт или проходящее нарушение мозгового кровообращения, боль в голове, лице или шее на стороне диссекции, симптом Горнера (миоз, птоз, энтофтальм) [19]. Триада симптомов наблюдается менее чем в одной трети случаев, однако наличие двух симптомов может предполагать диагноз диссекции [20]. Головная боль является первым клиническим проявлением и предшествует симптомам очаговой ишемии мозга [20]. Очаговый неврологический дефицит появляется тогда, когда диссекция ВСА приводит к гемодинамически значимому стенозу или окклюзии просвета артерии. Неврологическая симптоматика в первую очередь определяется локализацией и размером очага ишемии головного мозга, которые, в свою очередь, зависят от скорости развития диссекции, ее распространенности, степени стенозирования и состояния виллизиева круга. Возникновение симптома Горнера связано с повреждением периадериального симпатического сплетения шейного сегмента ВСА интрамуральной гематомой и наблюдается примерно в 25–50% случаев [21].

Лечение диссекций шейного сегмента ВСА окончательно не определено. С 70-х гг. прошлого столетия обсуждается вопрос назначения антикоагулянтов, антиагрегантов с целью предотвращения тромбоза стенозированной просвета артерии или образования артерио-артериальных эмболий [22]. В настоящее время рандомизированные исследования по оценке эффективности лечения антитромботическими препаратами отсутствуют, продолжительность консервативной терапии не определена, но многие центры рекомендуют проводить ее в течение 3–6 мес. [23]. При развитии повторных нарушений мозгового кровообращения, несмотря на консервативное лечение, показано хирургическое или эндоваскулярное лечение [23]. Хирургическое лечение расслоения сонных артерий связано с высокой частотой осложнений. W.I. Schievink и соавт. (1994) сообщили о 9%-й общей частоте послеоперационных инсультов у 22 пациентов [24]. В.Т. Müller и соавт. (2000) сообщили об аналогичной частоте послеоперационных инсультов в 10% при лечении 50 расслоений сонных артерий [9]. Эндоваскулярное лечение с ангиопластикой и установкой стента вытеснило хирургическое вмешательство и в настоящее время является методом выбора при симптомных расслоениях, не поддающихся лечению антикоагулянтами [10]. Преимущество эндоваскулярного лечения заключается в том, что оно позволяет идентифицировать истинный и ложный просветы с помощью суперселективной катетеризации и ангиографии, а также реканализировать полностью окклюзированные сосуды с по-

мощью микрокатетерной техники. Кроме того, дает возможность избежать необходимости окклюзии кровотока, которая требуется во время хирургического вмешательства. Наконец, эндоваскулярный подход позволяет проводить одновременное лечение ассоциированных с диссекцией псевдоаневризм путем эмболизации с помощью электролитически отделяемых микроспиралей.

Выводы

В свете относительно благоприятных отдаленных результатов естественного течения большинства диссекций сонных артерий важно с осторожностью подходить к инвазивным методам лечения. Риски и преимущества медикаментозного, хирургического и эндоваскулярного лечения должны определяться индивидуально для каждого пациента.

Эндоваскулярное стентирование является методом выбора для пациентов с острым заболеванием и неэффективностью медикаментозной терапии. Наша текущая практика заключается в лечении пациентов с симптомами, если у них есть стеноз и/или псевдоаневризма, которые ассоциированы с диссекцией. В представленных клинических примерах ангиопластика и установка стента были эффективны в уменьшении стеноза артерии, а также в облитерации псевдоаневризмы.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: В.В. Ефимов, Е.С. Суслов, А.И. Белый

Написание статьи: В.В. Ефимов, Е.С. Суслов, А.И. Белый

Проведение статистического анализа: В.В. Ефимов

Исправление статьи: А.Н. Федорченко, В.В. Ефимов

Утверждение окончательной версии: А.Н. Федорченко, В.В. Ефимов

Author contributions

Concept and design: Efimov, Suslov, Beliy

Manuscript writing: Efimov, Suslov, Beliy

Statistical analysis: Efimov

Manuscript revising: Fedorchenko, Efimov

Final approval of the version to be published: Fedorchenko, Efimov

Литература/References

- Lucas C, Moulin T, Deplanque D, Tatu L, Chavot D. Stroke patterns of internal carotid artery dissection in 40 patients. *Stroke*. 1998;29(12):2646–2648. PMID: 9836779. <https://doi.org/10.1161/01.str.29.12.2646>
- Chabrier S, Lasjaunias P, Husson B, Landrieu P, Tardieu M. Ischaemic stroke from dissection of the craniocervical arteries in childhood: report of 12 patients. *Eur J Paediatr Neurol*. 2003;7(1):39–42. PMID: 12615173. [https://doi.org/10.1016/s1090-3798\(02\)00138-1](https://doi.org/10.1016/s1090-3798(02)00138-1)
- Bioussé V, D'Anglejan-Chatillon J, Touboul P-J, Amarenco P, Bousser M-G. Time course of symptoms in extracranial carotid artery dissections. A series of 80 patients. *Stroke*. 1995;26(2):235–239. PMID: 7831694. <https://doi.org/10.1161/01.str.26.2.235>

4. Desfontaines P, Despland PA. Dissection of the internal carotid artery: aetiology, symptomatology, clinical and neurosurgical follow-up, and treatment in 60 consecutive cases. *Acta Neurol Belg.* 1995;95(4):226–234. PMID: 8553796.
5. Ast G, Woimant F, Georges B, Laurian C, Haguenu M. Spontaneous dissection of the internal carotid artery in 68 patients. *Eur J Med.* 1993;2(8):466–472. PMID: 8258047.
6. Schievink WI. The treatment of spontaneous carotid and vertebral artery dissections. *Curr Opin Cardiol.* 2000;15(5):316–321. PMID: 11128183. <https://doi.org/10.1097/00001573-200009000-00002>
7. Kalb R. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med.* 2001;345(6):467. PMID: 11496865. <https://doi.org/10.1056/nejm200108093450616>
8. Engelter ST, Lyrer PA, Kirsch EC, Steck AJ. Long-term follow-up after extracranial internal carotid artery dissection. *Eur Neurol.* 2000;44(4):199–204. PMID: 11096217. <https://doi.org/10.1159/000008236>
9. Müller BT, Luther B, Hort W, Neumann-Haefelin T, Aulich A, Sandmann W. Surgical treatment of 50 carotid dissections: indications and results. *J Vasc Surg.* 2000;31(5):980–988. PMID: 10805889. <https://doi.org/10.1067/mva.2000.104586>
10. Bush RL, Lin PH, Dodson TF, Dion JE, Lumsden AB. Endoluminal stent placement and coil embolization for the management of carotid artery pseudoaneurysms. *J Endovasc Ther.* 2001;8(1):53–61. PMID: 11220470. <https://doi.org/10.1177/152660280100800109>
11. Hart RG, Easton JD. Dissections of cervical and cerebral arteries. *Neurol Clin.* 1983;1(1):155–182. PMID: 6680158. [https://doi.org/10.1016/s0733-8619\(18\)31177-0](https://doi.org/10.1016/s0733-8619(18)31177-0)
12. Giroud M, Fayolle H, André N, et al. Incidence of internal carotid artery dissection in the community of Dijon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57(11):1443. PMID: 7964839. PMID: 1073215. <https://doi.org/10.1136/jnnp.57.11.1443>
13. Zuber M, Meder JF, Mas JL. Carotid artery dissection due to elongated styloid process. *Neurology.* 1999;53(8):1886–1887. PMID: 10563650. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.8.1886>
14. Eagle WW. Elongated styloid processes: report of two cases. *Arch Otolaryngol.* 1937;25(5):584–587. <https://doi.org/10.1001/archotol.1937.00650010656008>
15. Cano LM, Cardona P, Rubio F. Eagle syndrome and carotid dissection. *Neurologia.* 2010;25(4):266–267. (In Spanish). PMID: 20609304. [https://doi.org/10.1016/s2173-5808\(10\)70050-x](https://doi.org/10.1016/s2173-5808(10)70050-x)
16. Faivre A, Abdelfettah Z, Rodriguez S, Nicoli F. Bilateral internal carotid artery dissection due to elongated styloid processes and shaking dancing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(10):1154–1155. PMID: 19762905. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.159954>
17. Martins WD, Ribas Mde O, Bisinelli J, França BH, Martins G. Eagle's syndrome: treatment by intraoral bilateral resection of the ossified stylohyoid ligament. A review and report of two cases. *Cranio.* 2013;31(3):226–231. PMID: 23971163. <https://doi.org/10.1179/crn.2013.033>
18. Cloft HJ, Jensen ME, Kallmes DF, Dion JE. Arterial dissections complicating cerebral angiography and cerebrovascular interventions. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21(3):541–545. PMID: 10730648. PMID: PMC8174991.
19. Калашникова Л.А., Кадьков А.С., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В. Расслаивающая гематома (диссекция) стенки внутренней сонной артерии и ишемические нарушения мозгового кровообращения. *Неврологический журнал.* 2000;5(6):9–12.
- Kalashnikova LA, Kadykov AS, Dobryнина LA, Krotenkova MV. Dissecting intramural hematoma (dissection) of the internal carotid artery and cerebral ischemia. *The Neurological Journal.* 2000;5(6):9–12. (In Russ.).
20. Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med.* 2001;344(12):898–906. PMID: 11259724. <https://doi.org/10.1056/nejm200103223441206>
21. Lee VH, Brown RD Jr, Mandrekar JN, Mokri B. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology.* 2006;67(10):1809–1812. PMID: 17130413. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000244486.30455.71>
22. Gonzales-Portillo F, Bruno A, Biller J. Outcome of extracranial cervicocephalic arterial dissections: a follow-up study. *Neurol Res.* 2002;24(4):395–398. PMID: 12069289. <https://doi.org/10.1179/016164102101200087>
23. Georgiadis D, Caso V, Baumgartner RW. Acute therapy and prevention of stroke in spontaneous carotid dissection. *Clin Exp Hypertens.* 2006;28(3–4):365–370. PMID: 16833047. <https://doi.org/10.1080/10641960600549652>
24. Schievink WI, Piepgras DG, McCaffrey TV, Mokri B. Surgical treatment of extracranial internal carotid artery dissecting aneurysms. *Neurosurgery.* 1994;35(5):809–816. PMID: 7838327. <https://doi.org/10.1227/00006123-199411000-00002>

Сведения об авторах

Ефимов Виталий Владимирович, специалист по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4392-7848>

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

Белый Антон Игоревич, специалист по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3385-9247>

Суслов Евгений Сергеевич, специалист по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5662-1864>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Vitaliy V. Efimov, Specialist in X-Ray-Guided Endovascular Diagnostics and Treatment, Unit of X-Ray-Guided Endovascular Diagnostics and Treatment, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4392-7848>

Alexey N. Fedorchenko, Dr. Sci. (Med.), Head of the Unit of X-Ray-Guided Endovascular Diagnostics and Treatment, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5589-2040>

Anton I. Belyi, Specialist in X-Ray-Guided Endovascular Diagnostics and Treatment, Unit of X-Ray-Guided Endovascular Diagnostics and Treatment, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3385-9247>

Evgeniy S. Suslov, Specialist in X-Ray-Guided Endovascular Diagnostics and Treatment, Unit of X-Ray-Guided Endovascular Diagnostics and Treatment, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5662-1864>

Conflict of interest: none declared.



Кубанская научная медицинская школа торакальной хирургии: история становления и развития

©А.Н. Редько^{2*}, И.С. Поляков^{1,2}, В.В. Романцов², К.О. Бедоева², Д.Д. Шевчук², В.А. Порханов^{1,2}

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

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* А.Н. Редько, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина 4, redkoan@ksma.ru

Поступила в редакцию: 29 августа 2023 г. Исправлена 24 сентября 2023 г. Принята к печати: 28 сентября 2023 г.

Резюме

Введение: Статья посвящена вопросам создания, становления и развития кубанской научной медицинской школы торакальной хирургии. Рассмотрены основные аспекты обобщенных знаний и опыта по хирургическому лечению органов грудной клетки и дальнейшему развитию в статусе научной медицинской школы сначала на региональном, затем на международном уровне.

Цель исследования: Анализ основных этапов возникновения и развития кубанской научной школы торакальной хирургии на основе изучения деятельности ученых, которые внесли существенный вклад в формирование исследовательской концепции школы, преемственность в передаче научного и медицинского опыта.

Материалы и методы: Методология исследования предполагала проведение историко-сравнительного анализа важнейших этапов развития научной медицинской школы торакальной хирургии, выполнение ретроспективной оценки вклада врачей-хирургов, участвовавших в преобразовании хирургического сообщества, а также комплексный анализ научно-исследовательского опыта. Были применены ретроспективный, биографический, аналитический и компаративный методы исследования.

Результаты: Установлены основополагающие тенденции развития кубанской научной медицинской школы торакальной хирургии, ключевые направления совершенствования методов диагностики и хирургического лечения патологии грудной клетки за 100 лет.

Обучение и подготовка кадров, формирование научной медицинского сообщества с интеграцией в международное пространство явились наглядной демонстрацией динамики преобразования научно-исследовательского потенциала Краснодарского края в вопросах торакальной хирургии.

Ключевые слова: научная медицинская школа, обучение и подготовка кадров, торакальная хирургия, история медицины Кубани, научная школа по торакальной хирургии

Цитировать: Редько А.Н., Поляков И.С., Романцов В.В., Бедоева К.О., Шевчук Д.Д., Порханов В.А. Кубанская научная медицинская школа торакальной хирургии: история становления и развития. *Инновационная медицина Кубани.* 2023;8(4):118–125. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-118-125>

Kuban School of Thought in Thoracic Surgery: History of Its Formation and Development

©Andrey N. Redko^{2*}, Igor S. Polyakov^{1,2}, Viktor V. Romantsov², Ksenia O. Bedoeva², Daniil D. Shevchuk², Vladimir A. Porhanov^{1,2}

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

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Andrey N. Redko, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, redkoan@ksma.ru

Received: August 29, 2023. Received in revised form: September 24, 2023. Accepted: September 28, 2023.

Abstract

Introduction: The article discusses formation and development of the Kuban school of thought in thoracic surgery. We reviewed the main aspects of the accumulation of knowledge and experience in thoracic surgery and formation of a scientific association of thoracic surgeons that further developed into a school of thought first regionally, then internationally.

Objective: To analyze the main stages of the development of the Kuban school of thought in thoracic surgery through the prism of scholars who made major contributions to the formation of the school's research concept, as well as through succession (transfer of scientific and medical experience).

Materials and methods: Our methodology involved a comparative historical analysis of the most important stages of the development of the school of thought in thoracic surgery, a retrospective evaluation of the contributions made by the surgeons who transformed the surgical community, and a comprehensive analysis of research materials on this subject. We used retrospective, biographical, analytical, and comparative research methods.



Results: We identified the fundamental trends in the development of the Kuban school of thought in thoracic surgery, key directions for improving the methods of chest pathology diagnosis and surgical treatment that have been forming in the Kuban over the past 100 years.

The education and training of staff, as well as formation of a scientific medical community and its international integration clearly demonstrated the transformation dynamics of the Krasnodar Krai's research potential in thoracic surgery.

Keywords: school of thought, staff education and training, thoracic surgery, history of Kuban medicine, school of thought in thoracic surgery

Cite this article as: Redko AN, Polyakov IS, Romantsov VV, Bedoeva KO, Shevchuk DD, Porhanov VA. Kuban school of thought in thoracic surgery: history of its formation and development. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;8(4):118–125. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-118-125>

Введение

Обучение (в том числе непрерывное последипломное) квалифицированных медицинских кадров призвано сформировать у студентов, ординаторов, аспирантов и практикующих врачей четкое понимание практических, теоретических, социокультурных и научно-исследовательских основ профессии. Это в значительной мере влияет на процессы самоопределения и ориентированности во врачебной деятельности [1, 2]. Особое значение имеет изучение медицинских школ как отдельных научных направлений, которые оказывают существенное влияние на научно-исследовательский потенциал и профессиональную культуру [3, 4].

Изучение работы научных медицинских школ на локальном уровне не теряет своей актуальности по причине возможности оценки развития конкретного исследовательского коллектива, как правило, под руководством крупного ученого и анализа их опыта трансформации знаний на уровне региона [5–7].

Одним из наиболее ярких медицинских научных сообществ Краснодарского края на сегодняшний день выступает школа торакальной хирургии по направлению «Современные технологии торакальной хирургии, регенеративной медицины и трансплантологии», окончательно сформировавшаяся под руководством академика РАН, Заслуженного врача Российской Федерации, Героя Труда Российской Федерации, профессора В.А. Порханова. Ее становлению предшествовали около 100 лет кропотливого научно-исследовательского труда выдающихся ученых-врачей, изучавших особенности хирургии органов грудной клетки (ОГК) [8].

Цель работы

Осветить основные этапы возникновения и развития кубанской научной школы торакальной хирургии на основе изучения деятельности ученых, которые внесли существенный вклад в формирование исследовательской концепции школы, на преемственность в передаче научного и медицинского опыта.

Материалы и методология

В работе использованы архивные данные государственного архива Краснодарского края, музея истории Кубанского государственного медицинского

университета, специализированная литература по тематике работы. Историко-медицинская направленность исследования предполагала применение ретроспективного, биографического, аналитического и компаративного методов исследования.

Предпосылки формирования научной школы

Время отсчета начала полноценного развития научных и практических знаний о хирургическом лечении органов грудной клетки на Кубани датируется 20-х гг. XX в. с создания в регионе высшего медицинского образовательного учреждения – Кубанского медицинского института (ныне Кубанский государственный медицинский университет), который впоследствии стал центром исследовательской медицинской деятельности [9]. Данный этап в региональном масштабе совпал с условным вторым (экспериментально-практическим) периодом формирования отечественной торакальной хирургии, характеризовавшимся активным внедрением в практику передовых для своего времени операций [10]. Среди основателей и организаторов особое место занимает заведующий кафедрой госпитальной хирургии, академик АМН СССР, выдающийся хирург, основоположник отечественной онкологии – Николай Николаевич Петров. При его непосредственном участии в Краснодаре была сформирована профильная клиническая база, размещавшаяся на территории Областной Кубано-Черноморской больницы. Именно здесь в дальнейшем активно проводились исследования, в том числе в области совершенствования оперативного лечения ОГК при различных новообразованиях и аномалиях строения аорты [11]. Следует отметить, что до этого времени вопрос на Кубани практически не рассматривался ввиду технических сложностей проведения подобных операций и отсутствия весомой теоретической базы [8, 12].

С 1922 г. в Краснодаре активно реализовывались исследования и экспериментальные операции по поиску новых и совершенствованию уже разработанных техник проведения оперативных вмешательств на легких и сердце. Например, работы по изучению легочного туберкулеза и способов его радикального лечения под руководством М.М. Дитерихса на базе Кубанского

медицинского института. Впоследствии они легли в основу исследовательской деятельности по вопросам резекции легкого у пациентов фтизиатрического профиля и при опухолях, а также по совершенствованию практики динамического наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде [13, 14].

Отдельно следует отметить научный вклад в развитие кубанской торакальной хирургии профессора Ф.М. Плоткина. В его работах подробно рассматривались актуальные для того времени проблемы оперативного лечения опухолей легких и органов средостения, вплоть до стадии их деструкции, латентной инфекции (в том числе и после резекции легких), ургентной хирургической помощи при травмах груди [15]. Одним из первых в СССР в начале 20-х гг. прошлого века Федор Михайлович успешно провел ушивание колото-резанной раны сердца и описал клинические особенности пациентов с ранениями сердца и органов средостения [16]. Труды Ф.М. Плоткина по неотложному хирургическому лечению ОГК были развиты в дальнейшем в работах таких кубанских хирургов, как В.К. Красовитов, Б.Н. Эсперов, Ю.Е. Удинцев и др. [16, 17].

Одним из известных в Краснодарском крае хирургов стал Г.Н. Лукьянов. С 1923 г. вокруг Г.Н. Лукьянова, как опытного хирурга и педагога, сформировалась команда талантливых молодых врачей. Под его руководством ассистентами на кафедре трудились И.А. Агеенко, В.К. Красовитов. Широкие познания в области анатомии, а также безупречное владение хирургической техникой, позволяли Георгию Николаевичу одинаково успешно проводить оперативные вмешательства на органах различных систем, в том числе и дыхательной. Ему принадлежит ряд работ, посвященных вопросам хирургического лечения патологий грудной клетки, в частности, по оперативной фиксации грудного отдела позвоночника при туберкулезе (1925), операций межлопаточно-грудной резекции (1938), технике тотальной эзофагопластики (1941) [18].

Важным этапом в истории является обособление торакальной хирургии на Кубани в самостоятельное хирургическое направление. Данному процессу способствовало множество факторов. Основным из них стала острая необходимость в создании профильных отделений, занимавшихся хирургическим лечением ранений грудной клетки в период Великой Отечественной войны. К тому времени в эвакуационных госпиталях Краснодарского края работало уже достаточно хирургов, которым в силу обстоятельств приходилось обучаться новым для них техникам оперирования грудной клетки [18–21]. Поступало множество раненых с повреждениями легких, сердца и магистральных сосудов, летальность среди которых была крайне высокой. И только благодаря «одержимости»

местных врачей удавалось спасти жизни, казалось бы, безнадежных пациентов [21]. Сыграло свою роль и то, что в предвоенные годы грудная хирургия выступала одной из основных тем исследовательской работы врачей и сотрудников Кубанского медицинского института.

Становление научной школы под руководством В.К. Красовитова

В послевоенные годы в стране отмечался период бурного развития торакальной хирургии как одного из самых передовых направлений в медицине [22]. В то же время начала формироваться самостоятельная региональная научная медицинская школа по данному профилю. В ее основу легли результаты научно-исследовательской работы одного из выдающихся отечественных хирургов с мировым именем, заведующего кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии Кубанского медицинского института – Владимира Константиновича Красовитова [23].

Во многих аспектах именно личность основателя школы повлияла на исторический путь ее развития. Решительный в вопросах лечения, чуткий к проблемам пациентов и строгий к ученикам В.К. Красовитов стал символом самозабвенного труда на благо больных. Являясь новатором в медицине, по решению комиссии он должен был получить досрочно звание доктора медицинских наук еще в 1941 г. за свою диссертационную работу на тему «Первичная пластика отторгнутыми и отслоенными лоскутами кожи» (метод известен во всем мире именно под авторством В.К. Красовитова), однако в условиях военного времени этого не случилось [24, 25]. В годы Великой Отечественной войны В.К. Красовитов участвовал в работе эвакуационных госпиталей, а также полевых госпиталей Закавказского и Северокавказского фронтов, где получил богатый практический опыт в выполнении различного рода операций, в том числе и на органах грудной клетки [20, 25–27].

В 1948 г. под руководством Владимира Константиновича при участии его ученика и начальника Краснодарского госпиталя для инвалидов Отечественной войны (ныне Краевой клинический госпиталь для ветеранов войн им. проф. В.К. Красовитова) И.В. Петрова сформировалось первое на Северном Кавказе отделение специализированной торакальной хирургии [23, 25]. Именно здесь располагалась клиническая база научной медицинской школы торакальных хирургов Кубани, выполнялись сложнейшие оперативные вмешательства на ОГК по удалению инфекционно-гнояных и туберкулезных очагов, различных инородных тел и злокачественных новообразований (более 800 в год). Изначально оперировали больных с применением масочного эфирно-хлороформного наркоза, что являлось весьма сложной задачей, однако

в 1956 г. учеником В.К. Красовитова Ф.П. Комаровичем (в присутствии учителя) была проведена первая в Краснодарском крае торакальная операция под эндотрахеальной анестезией [28].

Важно отметить, профессор В.К. Красовитов воспитал целую плеяду блестящих хирургов: О.В. Дубинкина, Э.И. Золотарева, М.А. Вильчинского, Л.Г. Марченко, Ю.П. Резниченко, В.С. Степанова, В.А. Порханова, А.Н. Черникова, В.В. Цыпленкова и многих других. Ими были внедрены в практику передовые методы пластики обширных дефектов перикарда (1965) и протезирования грудной стенки при расширенных резекциях легких (1968), а также остеосинтеза рукоятки и тела грудины при их несрастании (1968) [25].

Развитие научной школы под руководством В.А. Порханова

Крупнейший вклад в развитие кубанской научной медицинской школы торакальной хирургии внес академик РАН, профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета Владимир Алексеевич Порханов [30].

С 1971 г. в стенах Краснодарского краевого противотуберкулезного диспансера В.А. Порханов долгое время занимался изучением вопросов совершенствования фтизиохирургии при различных формах туберкулеза легких. Результаты данных исследований легли в основу диссертационной работы на соискание степени кандидата медицинских наук по теме «Повышение эффективности одномоментных резекций легких из трансстернального доступа у больных туберкулезом» (1986) [8].

В 1989 г. В.А. Порханов возглавил торакальное отделение Городской многопрофильной больницы № 2, которое стало главной клинической базой грудной хирургии в крае. Совместно с опытной командой хирургов В.А. Порханов занимался важными вопросами технического усовершенствования оперативных вмешательств при раке легкого, туберкулезной деструкции и воспалении плевры и легкого. Разрабатывались проблемы в области организации медицинской помощи пациентам с легочной патологией [31].

В 1996 г. Владимир Алексеевич представил материалы своей диссертационной работы на соискание степени доктора медицинских наук на тему «Торакальная и видеоконтролируемая торакальная хирургия легких и средостения». Данная работа стала первым в России фундаментальным научным трудом, выступившим отправной точкой в становлении нового направления в грудной хирургии.

В 1997 г. под руководством В.А. Порханова началось становление и развитие новой кафедры Кубанского государственного медицинского университета – кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии

ФПК и ППС. Приоритетным направлением научно-исследовательской деятельности стала видеоторако-скопическая хирургия. К 2002 г. возникла необходимость создания в регионе крупного специализированного учреждения по профилю грудной хирургии, рассчитанного на потребности не только населения края, но и Южного федерального округа. Так, под руководством Владимира Алексеевича в Краснодаре был организован новый передовой центр – «Краевая клиническая больница № 4 – Центр грудной хирургии». Данное учреждение стало новой практической и исследовательской базой для развития активно преобразовывающейся научной медицинской школы [31]. В 2002 г. на базе центра Владимиром Алексеевичем совместно с коллегами были проведены две уникальные в отечественной и мировой торакальной хирургии операции по лечению сложных патологий трахеи и легких. Значительной вехой стала разработка и внедрение в хирургическую практику технологии одномоментного хирургического лечения пациентов с различными сочетанными заболеваниями дыхательной и сердечно-сосудистой систем в условиях искусственного кровообращения [32].

Академик АМН СССР, впоследствии РАМН – Михаил Израилевич Перельман в своей книге «Гражданин доктор» (2008) отмечал: «...многие поездки в теплый и приветливый Краснодар на различные конференции связаны с именем Владимира Алексеевича Порханова. Он на наших глазах прошел трудный и тернистый путь... от выпускника вуза ... до профессора, от ординатора до руководителя одного из лучших центров кардиоторакальной хирургии в стране. Неумная любовь к труду, жажда к науке и всему новому, незаурядные административные способности выдвинули его в ряд известных в мире торакальных хирургов» [33].

В 2009 г. после слияния Центра грудной хирургии и Краевой клинической больницы № 1 им. проф. С.В. Очаповского под руководством профессора В.А. Порханова началась крупномасштабная исследовательская работа в области трансплантологии, а уже в 2010 г. Владимир Алексеевич осуществил первую в Краснодарском крае операцию по пересадке легкого [34]. Значительные по своему охвату исследования В.А. Порханова и его сотрудников, активно занимающихся разработкой современных методик хирургического лечения, трансплантологии и регенеративной медицины, стали основой для создания в 2014 г. на базе Краевой больницы № 1 научно-исследовательского института [35].

В круг его научно-практических интересов входят развитие научно-технологических и организационных инноваций в области оказания специализированной высокотехнологичной помощи больным с легочной патологией, проблемы ортотопической

трансплантации легких, оптимизация медицинской помощи при терминальных стадиях легочных заболеваний, совершенствование оперативных методик по поводу рака легкого, а также симультанного хирургического лечения патологий легких и сердца, восстановление дефектов стенки грудной клетки, лечение эмпиемы плевры при различных сопутствующих патологиях, развитие малоинвазивных методов лечения в торакальной хирургии. Разработан широкий ряд уникальных методик выполнения трахео- и бронхопластических операций.

С 2015 г. освоены оперативные вмешательства на легких и средостении с помощью робототехники, эта работа легла в основу кандидатской диссертации ученика В.А. Порханова по робот-ассистированным вмешательствам на легких, которую можно считать одной из первых в стране (2022). Поставлено на поток использование регенеративной терапии с применением клеточных технологий у пациентов с заживлением бронхиальных швов и анастомозов. Открыт современный центр диагностики методом ПЭТ/КТ, сочетающий в себе позитронно-эмиссионную и компьютерную томографию. При поддержке зарубежных коллег, в частности Жильбера Массарда, выполнено 6 трансплантаций легких.

В.А. Порхановым внедрена в практику современная концепция ведения и лечения больных, направленная на снижение заболеваемости и смертности при стенотических заболеваниях трахеи [8, 30]. Результаты работы нашли отражение в свыше чем 500 научных публикациях, среди которых 8 монографий и учебников, ряд национальных клинических рекомендаций. Под научным руководством В.А. Порханова защищено 18 кандидатских и 14 докторских диссертаций. В 2016 г. стал инициатором и главным редактором рецензируемого издания «Инновационная медицина Кубани», которое на сегодняшний день индексируется в МБД Scopus.

Заслуги В.А. Порханова и его научной медицинской школы торакальной хирургии признаны как в нашей стране, так и за рубежом. По его инициативе на базе учреждения систематически организуется Европейская школа торакальной хирургии (European Society of Thoracic Surgeons, ESTS), выступающей образовательной площадкой для обмена опытом с ведущими иностранными торакальными хирургами. Среди обсуждаемых тем – оказание помощи раненым с травмой груди в локальных вооруженных конфликтах и террористических актах, повреждения трахеи, крупных бронхов, а также сердца и магистральных сосудов при торакальной травме и многое другое. В анатомическом театре клиники проходят мастер-классы по хирургическому лечению повреждений грудной клетки, совместно с иностранными коллегами осуществляются оперативные

вмешательства на легком с применением робота Да Винчи.

В 2018 г. за научное обоснование и внедрение в клиническую практику новой концепции снижения заболеваемости и смертности у пациентов со стенотическими заболеваниями трахеи В.А. Порханову вручена Государственная премия Российской Федерации.

За фундаментальные и прикладные исследования в области торакальной и сердечно-сосудистой хирургии, развитие инновационных научно-технологических и организационных решений в оказании медицинской помощи, снижение заболеваемости и смертности среди населения в 2022 г. Владимир Алексеевич награжден золотой медалью имени Н.И. Пирогова – научной наградой Российской академии наук. Ее ежегодно присуждают за выдающиеся работы в области медицины одному российскому и одному зарубежному ученому. Из иностранных членов РАН медаль 2022 г. досталась французскому коллеге В.А. Порханова – торакальному хирургу профессору Жильберу Массару, почетному профессору Кубанского государственного медицинского университета.

Непревзойденный талант хирурга и ученого позволили Владимиру Алексеевичу не только развить идеи своего учителя В.К. Красовитова, но и создать концептуально новое направление в отечественной торакальной хирургии, укрепить позиции этой научной медицинской школы Кубани в Российской и мировой научной среде, качественно повлиять на процесс оказания медицинской помощи больным с патологией легких.

Заключение

На сегодняшний день кубанская медицинская школа торакальной хирургии является одним из ярчайших научных объединений страны. Длительный и тернистый путь развития научно-исследовательской мысли в регионе предвещал формирование современных уникальных и высокотехнологичных способов лечения органов грудной клетки. Заложенные известным отечественным деятелем хирургии – Н.Н. Петровым основы хирургического лечения легких бережно сохранялись и дополнялись кубанскими врачами – М.М. Дитерихсом, Ф.М. Плоткиным, Г.Н. Лукьяновым, В.К. Красовитовым и многими другими. Благодаря В.К. Красовитову удалось создать полноценную научную школу торакальной хирургии, признанную в стране. В свою очередь, преемственность научного опыта и технические возможности стали опорой для В.А. Порханова в организации современной профессиональной научной школы торакальных хирургов Краснодарского края и страны, получили всемирное признание. В таких условиях крайне важным является бережное сохранение и передача новым

поколениям исторического опыта, научных и практических знаний.

Вклад авторов

Концепт и дизайн исследования: В.А. Порханов, А.Н. Редько
Сбор, анализ и интерпретация данных: И.С. Поляков, А.Н. Редько, В.В. Романцов, К.О. Бедоева, Д.Д. Шевчук
Проведение историографического анализа: А.Н. Редько, В.В. Романцов, К.О. Бедоева
Подготовка и редактирование текста: В.А. Порханов, А.Н. Редько, И.С. Поляков, В.В. Романцов
Утверждение окончательного варианта: В.А. Порханов, А.Н. Редько

Author contributions

Concept and design: Porhanov, Redko
Acquisition, analysis, or interpretation of data: Polyakov, Redko, Romantsov, Bedoeva, Shevchuk
Historiographical analysis: Redko, Romantsov, Bedoeva
Manuscript drafting and revising: Porhanov, Redko, Polyakov, Romantsov
Final approval of the version to be published: Porhanov, Redko

Литература/References

- Каграманян И.Н., Тарасенко А.И., Купеева И.А., Янушевич О.О., Пашков К.А., Ефимова А.О. Исторические аспекты трансформации системы медицинского образования. *Национальное здравоохранение*. 2021;2(1):32–40. <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.1.32-40>
- Kagramanyan IN, Tarasenko AI, Kupeeve IA, Yanushevich OO, Pashkov KA, Efimova AO. Historical aspects of the medical education system transformation. *National Health Care (Russia)*. 2021;2(1):32–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.1.32-40>
- Павлов Ч.С., Ковалевская В.И., Киреева Н.В. и др. Образовательные приоритеты и программы развития исследовательских компетенций в науко-ориентированном медицинском образовании. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4S):11–19. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3481>
- Pavlov ChS, Kovalevskaya VI, Kireeva NV, et al. Educational priorities and programs for the development of research competencies in science-based medical education. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4S):11–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3481>
- Бергер Е.Е., Титорская М.С. Бои за историю медицины. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2021;29(4):998–1004. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2021-29-4-998-1004>
- Berger EE, Tutorskaya MS. The fighting for history of medicine. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2021;29(4):998–1004. (In Russ.). <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2021-29-4-998-1004>
- Алексеенко С.Н., Редько А.Н., Ковелина Т.А., Чередник И.Л., Веселова Д.В. Культурное развитие региона сквозь призму интеграции академической медицинской науки и системы высшего медицинского образования. *Культурная жизнь Юга России*. 2020;(4):117–125.
- Alekseenko SN, Redko AN, Kovelina TA, Cherednik IL, Veselova DV. Cultural development of the region through the prism of the integration of the academic medical science and the higher medical education system. *Cultural Studies of Russian South*. 2020;(4):117–125. (In Russ.).
- Редько А.Н. Научные школы и ведущие научные направления в Кубанском государственном медицинском университете в начале XXI века. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010;(5):85–91.
- Redko AN. Scientific schools and leading scientific directions at the Kuban State Medical University in XXI century beginning. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2010;(5):85–91. (In Russ.).
- Терешкина О.В. Роль регионального компонента истории медицины в воспитании молодого поколения врачей. *Вестник новых медицинских технологий*. 2015;22(1):121–127. <https://doi.org/10.12737/9092>
- Tereshkina OV. The role of the regional component of the history of medicine in the education of the younger generation of doctors. *Journal of New Medical Technologies*. 2015;22(1):121–127. (In Russ.). <https://doi.org/10.12737/9092>
- Яковенко В. История советской медицины. Обзор новейших исследований (2010–2020 гг.). *Cahiers du monde russe*. 2021;62(4):815–828. <https://doi.org/10.4000/monderusse.13019>
- Yakovenko V. History of Soviet medicine: a review of the newest studies (2010-2020). *Cahiers du monde russe*. 2021;62(4):815–828. (In Russ.). <https://doi.org/10.4000/monderusse.13019>
- Алексеенко С.Н., Редько А.Н., Филиппов Е.Ф. и др. *Медицина и медицинская культура Кубани: история, современность, вклад представителей академической науки*. Типография «Плехановец»; 2021.
- Alekseenko SN, Redko AN, Filippov EF, et al. *Medicine and Medical Culture of the Kuban: History, Modernity, Contribution of Academic Researchers*. Типография «Plekhanovets»; 2021. (In Russ.).
- Алексеенко С.Н. Медицинская наука на Кубани: этапы большого пути. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010;(5):5–8.
- Alekseenko SN. Medical science on Kuban: stages of the big way. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2010;(5):5–8. (In Russ.).
- Порханов В.А. Развитие торакальной хирургии в Российской Федерации за последние 20 лет. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017;21(3S):69–78. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2017-3s-69-78>
- Porkhanov VA. 20-year history of thoracic surgery in Russian Federation. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2017;21(3S):69–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2017-3s-69-78>
- Редько А.Н., Ковелина Т.А., Никулина Е.Л., Веселова Д.В., Кузьменко М.С. Николай Николаевич Петров: этос ученого и врача. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019;26(5):143–152. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-143-152>
- Redko AN, Kovelina TA, Nikulina EL, Veselova DV, Kuzmenko MS. Nikolay N. Petrov: ethos of a scientist and a doctor. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019;26(5):143–152. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-143-152>
- Отчёт о научной деятельности кафедры госпитальной хирургии Кубанского медицинского института за первые 5 лет работы. 1926; Д-9(11). Размещено в: Научно-вспомогательный фонд музея КубГМУ, Краснодар, Россия.
- Report on the scientific work of the Hospital Surgery Department of the Kuban Medical Institute for the first 5 years of work. 1926; Д-9(11). Located at: Auxiliary Scientific Collection of the Museum of the Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation. (In Russ.).
- Торжественный доклад к 30-летию научно-преподавательской и общественной деятельности М.М. Дитерихса 1928 г. 1928. Размещено в: Научно-вспомогательный фонд музея КубГМУ, Краснодар, Россия.

Solemn report on the 30th anniversary of scientific, teaching and social activities of M.M. Diterikhs 1928. 1928. Located at: Auxiliary Scientific Collection of the Museum of the Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation. (In Russ.).

14. Авакимян В.А., Коровин А.Я. Михаил Михайлович Дитерихс – яркая страница в истории вуза. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010;(5):40–42.

Avakimyan VA, Korovin AJ. Michael Mihajlovich Diterikhs – bright page in the history of Kuban Medical University. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2010;(5):40–42. (In Russ.).

15. Плоткин М.Ф. Фрагмент автобиографии заведующего кафедрой факультетской хирургии М.Ф. Плоткина. 1931; Д-18(39). Размещено в: Научно-вспомогательный фонд музея КубГМУ, Краснодар, Россия.

Plotkin MF. A fragment of the autobiography of M.F. Plotkin, Faculty Surgery Department head. 1931; Д-18(39). Located at: Auxiliary Scientific Collection of the Museum of the Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation. (In Russ.).

16. Авакимян В.А., Авакимян А.В., Авакимян С.В. *История кафедры госпитальной хирургии Кубанского государственного медицинского университета*. КубГМУ; 2015.

Avakimyan VA, Avakimyan AV, Avakimyan SV. *History of the Hospital Surgery Department of the Kuban State Medical University*. KubGMU; 2015. (In Russ.).

17. Карипиди Г.К., Авакимян В.А. Кафедра госпитальной хирургии – 90 лет. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010;(9):8–10.

Karipidi GK, Avakimyan VA. Department of Hospital Surgery is 90 years old. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2010;(9):8–10. (In Russ.).

18. Авакимян В.А. Георгий Николаевич Лукьянов – организатор специализированной хирургической помощи на Кубани. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(4):132–134. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-4-132-134>

Avakimyan VA. Georgiy Nikolaevich Lukanov, the organizer of specialized surgical care in Kuban. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018;25(4):132–134. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-4-132-134>

19. Документация отдела здравоохранения исполнительного комитета Краснодарского краевого Совета депутатов трудящихся. Ф.Р-1393 (Опись 1(1)). Размещено в: Государственный архив Краснодарского края, Краснодар, Россия.

Documentation of the health department of the executive committee of the Krasnodar Regional Council of Workers' Deputies. Ф.Р-1393 (Inventory 1(1)). Located at: State Archives of the Krasnodar Region, Krasnodar, Russian Federation. (In Russ.).

20. Никулина Е.Л. Кубанский медицинский институт, его сотрудники и выпускники в годы Великой Отечественной войны. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016;(2):165–168.

Nikulina EL. The participation of Kuban Medical Institute, its employees and graduating students in the Great Patriotic War. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2016;(2):165–168. (In Russ.).

21. Резниченко Ю.П., Турбина Л.С. *Владимир Константинович Красовитов (к 100-летию со дня рождения)*. ККГВВ; 2004:61.

Reznichenko YuP, Turbina LS. *Vladimir Konstantinovich Krasovitev (To the 100th Anniversary of Birth)*. ККГВВ; 2004:61. (In Russ.).

22. Перельман М.И. Торакальная хирургия и ее перспективы. *Пульмонология*. 1995;(2):6–16.

Perelman MI. Thoracal surgery and its perspectives. *Pulmonologiya*. 1995;(2):6–16. (In Russ.).

23. Петросян Э.А. Владимир Константинович Красовитов: его научная школа. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010;(5):55–58.

Petrosjan EA. Vladimir Konstantinovich Krasovitev: his scientific school. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2010;(5):55–58. (In Russ.).

24. Богданов С.Б., Аладина В.А., Куринный С.Н., Поляков А.В., Блаженко А.Н., Муханов М.Л. К юбилею пластики кожи по-Красовитову – от создания метода до актуальности в наши дни. *Инновационная медицина Кубани*. 2021;(2):72–77. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-22-2-72-77>

Bogdanov SB, Aladina VA, Kurinniy SN, Polyakov AV, Blazhenko AN, Mukhanov ML. To the anniversary of Krasovitev plastic surgery with detached skin flaps – from creating a method to current relevance. *Innovative Medicine of Kuban*. 2021;(2):72–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-22-2-72-77>

25. Личное дело профессора Красовитов Владимир Константинович. 1973; Ф.Р-1629. (Опись 3 (15)). Размещено в: Государственный архив Краснодарского края, Краснодар, Россия.

Personal file of Professor Vladimir Konstantinovich Krasovitev. 1973; Ф.Р-1629. (Inventory 3 (15)). Located at: State Archives of the Krasnodar Region, Krasnodar, Russian Federation. (In Russ.).

26. Дудников А.В., Байтингер В.Ф. История хирургии кисти в России. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2016;(4):64–75. <https://doi.org/10.17223/1814147/59/09>

Dudnikov AV, Baytinger VF. The history of hand surgery in Russia. *Voprosy rekonstruktivnoy i plasticheskoy khirurgii*. 2016;(4):64–75. (In Russ.). <https://doi.org/10.17223/1814147/59/09>

27. Красовитов В.К. Остеосинтез рукоятки и тела грудины при их несрастании. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 1968;29(4):78–79. PMID: 5738791.

Krasovitev VK. Osteosynthesis of the sternal manubrium and body during their non-union. *Ortop Travmatol Protez*. 1968;29(4):78–79. (In Russ.). PMID: 5738791.

28. Малышев Ю.П. Из истории анестезиологии и реаниматологии в Краснодарском крае. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2009;6(2):46–49.

Malyshev YuP. From the history of anesthesiology and resuscitation in the Krasnodar Krai. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2009;6(2):46–49. (In Russ.).

29. История госпиталя. 2006; Д-2. Размещено в: Архив Краевого клинического госпиталя для ветеранов войны имени В.К. Красовитова, Краснодар, Россия.

History of the hospital. 2006; Д-2. Located at: Archive of the Regional Clinical Hospital for War Veterans named after V.K. Krasovitev, Krasnodar, Russian Federation. (In Russ.).

30. Алексеенко С.Н., Редько А.Н., Чередник И.Л., Веселова Д.В., Ковелина Т.А., Никулина Е.Л. Вклад академической науки в развитие вуза – к 100-летию юбилею Кубанского государственного медицинского университета. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020;27(5):18–45. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-18-45>

Alekseenko SN, Red'ko AN, Cherednik IL, Veselova DV, Kovelina TA, Nikulina EL. Contribution of academic science to the development of a university: to the 100th anniversary of the Kuban State Medical University. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020;27(5):18–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-5-18-45>

31. К 70-летию Владимира Алексеевича Порханова. *Инновационная медицина Кубани*. 2017;5(1):76–78.

To 70th anniversary of Vladimir Alexeevich Porhanov. *Innovative Medicine of Kuban*. 2017;5(1):76–78. (In Russ.).

32. Порханов В.А., Барбухатти К.О., Кононенко В.Б. и др. Одномоментные операции на сердце и легком при ИБС

и злокачественной патологии легкого в условиях искусственного кровообращения. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2013;(1):17–22.

Porkhanov VA, Barbukhatty KO, Kononenko VB, et al. One-stage heart and lung operations at IHD and malignant lung pathology in conditions of artificial blood circulation. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2013;(1):17–22. (In Russ.).

33. Перельман М.И. *Гражданин доктор*. ГЭОТАР-Медиа; 2009.

Perelman MI. *Citizen Doctor*. GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.).

34. Поздравляем Владимира Алексеевича Порханова. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022; 24(2):148–149.

Congratulations to Vladimir Porkhanov. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2022;24(2):148–149. (In Russ.).

35. Неотложная медицина Кубани. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2017;6(2): 107–109.

Emergency medicine in Kuban. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2017;6(2):107–109. (In Russ.).

Сведения об авторах

Редько Андрей Николаевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины, проректор по научно-исследовательской работе, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3454-1599>

Поляков Игорь Станиславович, к. м. н., первый заместитель главного врача, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5912-8074>

Романцов Виктор Викторович, лаборант кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7218-6164>

Бедоева Ксения Олеговна, лаборант кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5715-4305>

Шевчук Даниил Дмитриевич, студент 6-го курса лечебного факультета, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5881-8767>

Порханов Владимир Алексеевич, академик РАН, д. м. н., профессор, главный врач, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта № МФИ-20.1/69.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Andrey N. Redko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Public Health, Health Care, and History of Medicine, Vice-Rector for Research, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3454-1599>

Igor S. Polyakov, Cand. Sci. (Med.), First Deputy Chief Physician, 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/0000-0001-5912-8074>

Viktor V. Romantsov, Department Assistant, Department of Public Health, Health Care, and History of Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7218-6164>

Ksenia O. Bedoeva, Department Assistant, Department of Public Health, Health Care, and History of Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5715-4305>

Daniil D. Shevchuk, 6th Year Student, Faculty of General Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5881-8767>

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>

Funding:

The study was supported by the Kuban Science Foundation under scientific project No. МФИ-20.1/69.

Conflict of interest: none declared.



Биологические маркеры прогрессирующего фиброзного фенотипа интерстициальных заболеваний легких

©Е.В. Болотова^{1*}, Ю.Г. Юркова^{1,2}

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

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

* Е.В. Болотова, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, 350063, ул. М. Седина, 4, bolotowa_e@mail.ru

Поступила в редакцию 2 июля 2023 г. Исправлена 4 октября 2023 г. Принята к печати 12 октября 2023 г.

Резюме

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), несмотря на адекватную терапию, могут иметь прогрессирующее течение с продолжающимся фиброобразованием в легочной ткани. Такая форма ИЗЛ в настоящее время получила наименование ИЗЛ прогрессирующим фиброзным фенотипом (ИЗЛ ПФФ). Сложность в установлении диагноза ИЗЛ ПФФ состоит в том, что в настоящее время отсутствуют общепринятые критерии прогрессирующего фиброзного фенотипа. Большинство авторов используют критерии, основанные на клинической картине и оценке в динамике функциональных и рентгенологических методов диагностики. Вместе с тем значимость измерения показателя форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) ограничена его вариабельностью, а сроки наблюдения составляют 1–2 года. Вышеуказанные особенности диагностики препятствуют назначению ранней адекватной терапии у пациентов с прогрессирующим течением ИЗЛ, что определяет необходимость поиска новых биомаркеров ПФФ. В статье представлен обзор наиболее изученных и информативных биомаркеров прогрессирования фиброза у пациентов с ИЗЛ.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, биомаркеры, лабораторная диагностика, прогрессирующий фиброзный фенотип

Цитировать: Болотова Е.В., Юркова Ю.Г. Биологические маркеры прогрессирующего фиброзного фенотипа интерстициальных заболеваний легких. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;8(4):126–133. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-126-133>

Biomarkers of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases

©Elena V. Bolotova^{1*}, Yulia G. Yurkova^{1,2}

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

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

* Elena V. Bolotova, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, bolotowa_e@mail.ru

Received: July 2, 2023. Received in revised form: October 4, 2023. Accepted: October 12, 2023.

Abstract

Despite adequate therapy, interstitial lung diseases (ILD) can cause progressive scarring of lung tissue. This type of ILD is known as progressive fibrosing ILD (PF-ILD). The challenge in diagnosing PF-ILD lies in the lack of uniformly accepted criteria for a progressive fibrosing phenotype. Most authors use criteria based on clinical features and assessment of functional imaging and radiological findings over time. However, forced vital capacity (FVC) measurement is limited by its variability, and the follow-up lasts 1-2 years. The above diagnostic challenges prevent from prescribing early adequate therapy in patients with progressive ILD, indicting the need to search for new biomarkers of the progressive fibrosing phenotype. We review the most studied and informative biomarkers of fibrosis progression in patients with ILD.

Keywords: interstitial lung diseases, biomarkers, laboratory diagnostics, progressive fibrosing phenotype

Cite this article as: Bolotova EV, Yurkova YuG. Biomarkers of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;8(4):126–133. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-126-133>



Введение

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся поражением легочного интерстиция, паренхимы и дистальных отделов дыхательных путей [1–3]. ИЗЛ могут являться идиопатическими или быть следствием неблагоприятного действия окружающей среды, курения, наличия системных заболеваний соединительной ткани [3, 4].

Хронические ИЗЛ характеризуются частым развитием прогрессирующей дыхательной недостаточности, что приводит к инвалидизации и высокой смертности пациентов [5]. В ряде случаев, несмотря на адекватную стандартную терапию, ИЗЛ приобретают прогрессирующее течение, что обусловлено продолжающимся фиброобразованием в легочной ткани. Такая форма ИЗЛ в настоящее время получила название ИЗЛ с прогрессирующим фиброзным фенотипом (ИЗЛ ПФФ) [6–8]. К наиболее частым вариантам прогрессирующих фиброзирующих ИЗЛ относятся идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), хронический гиперчувствительный пневмонит (ХГП), ИЗЛ, ассоциированные с системными заболеваниями соединительной ткани (ИЗЛ-СЗСТ), идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) и неклассифицируемая интерстициальная пневмония [9]. Под прогрессирующим фиброзирующим ИЗЛ понимают нарастание фиброзных изменений в легочной ткани по данным компьютерной томографии легких, снижение легочной функции и ухудшение газообмена, увеличение выраженности клинических симптомов, снижение переносимости физической нагрузки и ухудшение качества жизни [10].

Сложность в установлении диагноза ИЗЛ ПФФ состоит в том, что в настоящее время отсутствуют общепринятые критерии прогрессирующего фиброзного фенотипа [3, 11]. Большинство авторов используют критерии, которые представлены в исследовании INBUILD и основаны на клинической картине и оценке в динамике функциональных и рентгенологических методов диагностики за период наблюдения 24 мес. [12, 13]. В официальном руководстве по клинической практике Американского торакального общества от 2022 г. сохранились клинические, функциональные и рентгенологические критерии диагностики, однако срок оценки в динамике составил 12 мес. [14]. На прогноз данной категории больных влияют ранняя диагностика, раннее направление в референтный центр и раннее начало терапии [15, 16]. Поэтому в настоящее время продолжается поиск сывороточных биомаркеров, которые наряду с КТ и функциональными показателями могут быть использованы при диагностике, оценке активности и тяжести течения ИЗЛ ПФФ.

Биомаркеры прогрессирующего фиброзного фенотипа ИЗЛ

В основе патогенеза повышенного фиброобразования в легочной паренхиме лежат повреждение и апоптоз эпителиоцитов с последующей активацией воспалительных клеток и секрецией большого спектра биологически активных веществ, которые способствуют повышенной выработке коллагена [17]. Биомаркеры можно разделить в зависимости от механизмов патогенеза на маркеры эпителиальной клеточной дисфункции, маркеры ремоделирования и восстановления ВКМ (внеклеточного матрикса) и маркеры иммунологических нарушений [18].

Дисфункция эпителиальных клеток

Основными маркерами повреждения и регенерации клеток альвеолярного эпителия являются следующие биологически активные вещества: Krebs von den Lungen-6 (KL-6), субмолекула муцина, поверхностно-активный белок А (SP-A) и сурфактантный белок D (SP-D), хитиназа-3-подобный белок 1 (YKL-40) [5, 19].

Муцин 1 (MUC1) является рецептороподобным трансмембранным белком эпителиальных и кровяных клеток, опосредует экспрессию противовоспалительных агентов при заболеваниях бронхолегочной системы. KL-6 является растворимой MUC1-N-концевой субъединицей MUC1 и изучена в качестве сывороточного биомаркера при ИЗЛ [20]. KL-6 представляет собой муциноподобным гликопротеин, который секретируется регенерирующими альвеолярными пневмоцитами II типа и эпителиальными клетками бронхов в ответ на альвеолярное повреждение [2, 21]. Повышение концентрации KL-6 в сыворотке отмечается у большинства пациентов с ИЗЛ, по сравнению со здоровыми людьми, и у пациентов с другими болезнями легких [22]. В ряде исследований определена связь увеличения его экспрессии с повышением активности заболевания [11, 21, 22].

Вместе с тем на сегодняшний день имеются противоречивые данные об уровне сывороточного KL-6 у пациентов с прогрессирующим течением ИЗЛ. В ряде работ выявлено значительное повышение уровня KL-6 в сыворотке при прогрессировании ИЗЛ по сравнению со стабильным течением заболевания [22–24]. У пациентов, получающих антифибротическую терапию в течение года, обнаружено увеличение исходной концентрации KL-6 в подгруппе с прогрессирующим течением ИЗЛ по сравнению со стабильной подгруппой (1485 (1182–3743) Ед/мл против 965,5 (581,8–1533) Ед/мл; $p < 0,05$) [24]. Противоположные выводы сделаны в исследовании А.И. Mostafa и соавт. (2021), в котором у больных ГП без признаков фиброзирующего фенотипа средние уровни KL-6 в сыворотке крови были выше (1900 МЕ/мл),

по сравнению с группой с фиброзом (1200 МЕ/мл), и отмечена обратная корреляция между концентрацией KL-6 и дозой, а также продолжительностью терапии глюкокортикостероидами [21].

Поверхностно-активный белок А (SP-A) и сурфактантный белок D (SP-D) представляют собой гидрофильные гликопротеины, которые продуцируются пневмоцитами II типа и клетками дыхательных путей и являются частью системы врожденного иммунитета и стабилизаторами альвеолярного поверхностного натяжения [7]. Высокие уровни SP-A и SP-D связаны со снижением DLCO и ФЖЕЛ, в связи с чем могут служить диагностическими биомаркерами ИЛФ и быть полезными предикторами выживаемости у пациентов с ИЗЛ [24, 25].

Хитиназо-3-подобный белок 1 (YKL-40) продуцируется эпителиальными клетками дыхательных путей, макрофагами, нейтрофилами, моноцитами и хондроцитами, участвует в ремоделировании тканей и пролиферации и миграции клеток. Повышение уровня YKL-40 в сыворотке крови выявлен у большинства пациентов с ИЗЛ, такими как ИЛФ, ИЗЛ-СЗСТ, НСИП, саркоидоз и асбестоз [26]. Согласно данным отдельных исследований, увеличение концентрации YKL-40 в сыворотке крови и БАЛ определяет более низкие показатели выживаемости [5, 26].

Пролиферация фибробластов и ремоделирование внеклеточного матрикса

Развитие патологического фиброобразования в легочной паренхиме обусловлено повышенным оборотом ВКМ. К биомаркерам ремоделирования ВКМ относятся матриксные металлопротеиназы (ММР), лизилоксидазоподобный белок 2 (LOXL2), периостин, инсулиноподобный фактор роста (IGF), IGF-связывающие белки (IGFBPs) [11].

ММР представляют собой семейство внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, регулирующих процессы ремоделирования внеклеточного матрикса [11, 19]. Увеличение экспрессии матриксных металлопротеиназ, таких как MMP-1, MMP-7, MMP-9, отмечается у пациентов с различными видами хронических ИЗЛ. MMP-7 является наиболее изученной металлопротеиназой при фиброзирующем фенотипе ИЗЛ, повышенные уровни которой положительно коррелируют с прогрессирующим течением и могут служить биомаркерами прогрессирующего фиброза в дифференциальной диагностике ИЗЛ [27].

Лизилоксидазоподобные белки (LOXL) составляют группу ферментов, представленных 4 типами (LOXL1, LOXL2, LOXL3 и LOXL4), основной ролью которых является формирование поперечных связей полипептидных цепей коллагена, усиливающих механическую прочность фибрилл внеклеточного матрикса [19]. Вы-

явлена связь увеличения уровня LOXL2 в сыворотке крови с повышенным риском прогрессирования заболевания. Между тем, не подтверждена роль LOXL2 как возможной терапевтической мишени, так как недавнее исследование анти-LOXL2-таргетной терапии (симтузумаб) не выявило влияние ингибирования LOXL2 на прогрессирование заболевания у пациентов с ИЛФ [28].

Периостин, как секретируемый белок внеклеточного матрикса, представляет собой регулятор активации фибробластов и способствует эпителиально-мезенхимальному переходу [24]. Исследование уровня периостина в сыворотке крови выявило значительное повышение этого показателя у пациентов с ИЛФ по сравнению со здоровыми людьми. Также отмечена значительная корреляция повышенной экспрессии в сыворотке крови со снижением жизненно важных показателей, таких как ФЖЕЛ и DLCO [29]. Инсулиноподобный фактор роста (IGF) является полипептидным гормоном, который участвует в регуляции процессов роста, развития и дифференцировке клеток и тканей организма путем стимуляции пролиферации эпителиальных клеток и выработки ВКМ фибробластами [27].

Иммунная дисрегуляция

Биологические маркеры, патологические концентрации которых характеризуют иммунные нарушения в организме человека, представлены значительным многообразием. Основными группами биологически активных веществ данной категории являются цитокины и хемокины. Большой интерес для оценки скорости прогрессирования и развития фиброза при ИЗЛ представляют такие про- и противовоспалительные цитокины, как интерлейкины (IL-4, IL -6, IL-10, IL -13, IL -17A), интерферон γ (IFN γ), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор некроза опухоли α (TNF α) и профибротические цитокины, которые также являются маркерами пролиферации фибробластов: трансформирующий фактор роста β 1 (TGF- β 1) и тромбоцитарный фактор роста ВВ (PDGF-BB) [19].

Трансформирующий фактор роста β является белком, который выделяется клеткой во внеклеточную среду и существует в трх изоформах: TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3. TGF- β 1 является основным профибротическим цитокином, который участвует в передаче сигналов в фибробластах, способствует синтезу внеклеточного матрикса, миграции и дифференцировке фибробластов в миофибробласты, что приводит к увеличению синтеза компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген и фибронектин [17]. Уровень TGF- β 1 повышен при большинстве фиброзных заболеваний в организме, так как он представляет собой основной профибротический цитокин, контролирующей пролиферацию и дифференцировку клеток [18].

Несмотря на важную роль в процессах фиброобразования, изучение уровня TGF- β 1 при ИЗЛ затруднено в связи с его низкой специфичностью и техническими сложностями в точном количественном определении. Это делает данный показатель менее перспективным в качестве диагностического биомаркера по сравнению с другими профибротическими агентами [18].

Тромбоцитарный фактор роста ВВ (PDGF-BB) представляет собой пептид, который относится к семейству тромбоцитарных факторов роста и является митогенным фактором для клеток мезенхимального происхождения. PDGF-BB способствует активации фибробластов, стимуляции синтеза коллагена, гликозаминогликанов и усилению ангиогенеза, что формирует увеличение оборота внеклеточного матрикса [30]. Повышенные концентрации уровня PDGF-BB отмечаются у пациентов с фиброзирующим фенотипом ИЗЛ [19, 30].

Сигнальными белками, которые вырабатываются клетками для стимулирования процессов васкулогенеза и ангиогенеза, являются факторы роста эндотелия сосудов (VEGF-A) [19]. Проведенные в настоящее время исследования уровня VEGF-A показали повышение данного показателя у пациентов с ИЛФ и, наряду с другими сывороточными белками, такими как IGF, MCP-3 и IL-6, выявили связь с тяжестью и прогрессированием заболевания. Также установлено, что высокие значения уровня VEGF-A определяют ответ на терапию антифибротическими препаратами [31].

Цитокины, отвечающие за межклеточные взаимодействия между лейкоцитами, принято называть интерлейкинами (IL). Провоспалительные цитокины вырабатываются активированными макрофагами в ответ на повреждение тканей и представлены TNF α , IL1, IL6, IL8, IL12, IL23 и IFN γ . Противовоспалительные цитокины TGF β 1, IL4, IL10, PDGF препятствуют чрезмерной активации воспаления и усиливают ремоделирование тканей и внеклеточного матрикса [32].

При различных видах ИЗЛ выявлена связь уровня TNF α с дифференциальной выживаемостью в различных подтипах ИЗЛ [5, 11]. У пациентов с ГП уровни TNF- α в жидкости бронхоальвеолярного лаважа превышали таковые у пациентов с ПФФ, что подтверждает возможность его использования в диагностике воспалительных процессов или обострения хронических ИЗЛ [29]. Повышение концентраций уровня IL-6 связано с тяжестью и прогрессированием заболевания у пациентов с ИЛФ, а также их ответом на антифибротическую терапию [31]. У пациентов с ИЗЛ-ДЗСТ повышение IL-6 в сыворотке предсказывает снижение таких важных показателей, как DLCO и ФЖЕЛ, а также летальный исход [28]. Установлена роль повышенных значений уровня IL-8 в качестве биомаркера прогноза течения ИЛФ [28, 29].

Положительная корреляция уровня IL-4 с критериями прогрессирования фиброза по данным компьютерной томографии высокого разрешения определяет возможность рассмотрения данного биомаркера прогрессирования фиброза в дифференциальной диагностике различных видов ИЗЛ [7, 29]. Имеются данные о сильной корреляции повышения концентраций IL-4, IL-6 и IL-10 в сыворотке крови с прогрессирующим течением у пациентов с ИЗЛ, ассоциированным с дерматомиозитом [33].

К наиболее изученным хемокинам у пациентов с хроническими ИЗЛ относятся макрофагальный белок воспаления 1 β (MIP-1 β), моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1), СС-хемокин лиганд 18 (CCL18), хемокин с мотивом С-Х-С (CXCL), кальций-связывающие белки S100 (S100A8, или кальгранулин А; S100A9, или кальгранулин В, и S100A12), секреторный белок клеток Клары 16 (CC16) [34, 35]. В настоящее время при различных ИЗЛ изучаются уровни онкомаркеров СА-19-9 и СА-125, которые являются маркерами повреждения эпителия и секретируются из метапластического эпителия [11, 14, 36].

Диагностические биомаркеры

Значительное разнообразие биомаркеров плазмы, сыворотки крови и бронхоальвеолярной жидкости характеризует отличия данных показателей у пациентов с ИЗЛ от здоровых людей, однако, учитывая различные пути патогенеза определенных видов ИЗЛ между собой, это затрудняет поиск универсальных маркеров прогрессирования фиброза легких [5, 11]. В настоящее время проведена значительная работа по изучению данной области, имеются обширные метаанализы, обобщающие результаты большого количества исследований [26].

Самый большой пул исследований представлен биомаркерами при ИЛФ [1, 4]. Наиболее изученными являются матричные металлопротеиназы (ММР-1, ММР-7 и другие) [29]. У пациентов с ИЛФ обнаружены значительно более высокие уровни ММР-1, ММР-7 и других ММР в сыворотке крови и бронхоальвеолярной жидкости, чем у здоровых людей [25]. Также в сыворотке крови пациентов с ИЛФ отмечается повышение концентрации хемокина с мотивом С-Х-С (CXCL). Повышенные уровни СС-хемокина лиганд 18 в сыворотке крови определяются у пациентов с ИЛФ по сравнению со здоровыми людьми [24]. Концентрации кальций-связывающих белков S100 также повышены у пациентов с ИЛФ и отличаются методом забора биологических жидкостей: уровень S100A8 повышен в плазме крови, в то время как уровень S100A9 повышен в жидкости БАЛ [11]. Повышенные значения СА-19-9 и СА-125 также определяются у больных с прогрессирующим течением ИЗЛ [19].

Имеются неоднозначные данные относительно уровня VEGF в различных биологических жидкостях. Выявлено повышение уровня VEGF в сыворотке крови у пациентов с ИЛФ, в то время как уровни VEGF в жидкости БАЛ снижены у пациентов с ИЛФ по сравнению с контрольной группой [19]. Также повышенные уровни IGF-связывающего белка 2 (IGFBP-2) определяются в сыворотке крови и мокроте пациентов с ИЛФ [11].

Более неоднозначные данные получены при исследовании биомаркеров при других хронических ИЗЛ ПФФ. Повышение концентрации KL-6 выявлено в сыворотке крови и жидкости БАЛ у пациентов с ГП, НСИП, ИЗЛ-СЗСТ, легочным саркоидозом и асбестозом [11, 22]. Однако в ряде исследований у пациентов с ГП с признаками фиброза уровни KL-6 были ниже, чем у пациентов с ГП без фиброза [21].

Увеличение концентрации MMP зарегистрировано при различных ИЗЛ. Так, повышение уровня MMP-1 и MMP-7 выявлено у пациентов с саркоидозом и ИЗЛ-СЗСТ [34]. При НСИП уровни MMP-2 в жидкости БАЛ выше, чем у пациентов с ИЛФ. Повышение уровня MMP-12 отмечается у пациентов с саркоидозом по сравнению со здоровыми пациентами [5, 11].

Высокие уровни SP-A и SP-D у пациентов с НСИП связаны со снижением таких функциональных показателей, как DLCO и ФЖЕЛ [13]. Наряду с вышеизложенным, повышение уровня SP-A и SP-D отмечено в сыворотке крови у пациентов с другими хроническими фиброзирующими ИЗЛ, такими как ГП и ИЗЛ-СЗСТ [34]. Также у пациентов с НСИП с ПФФ в жидкости БАЛ выявлены повышенные показатели S100A9 и KL-6, уровень которых положительно коррелировал с уровнями S100A9 и KL-6 в жидкости БАЛ у пациентов с ИЛФ и достоверно значимо превышал данные показатели у здоровых людей [36].

ССL18 также является важным диагностическим биомаркером у пациентов с ИЗЛ. Его повышенные показатели определяются в сыворотке и жидкости БАЛ у пациентов с ИЗЛ-СЗСТ, а также с другими хроническими ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом [34]. Повышенные уровни ССL18 определяют степень активности заболевания у пациентов с саркоидозом [11, 19]. Высокие концентрации СС16 в сыворотке крови и жидкости БАЛ выявлены при ИЗЛ-ССД, саркоидозе и асбестозе [5]. Концентрации СХСL10 в сыворотке крови значительно выше у пациентов с ревматоидным артритом (РА) с ИЗЛ по сравнению с пациентами с РА без ИЗЛ [11]. У пациентов с ИЗЛ-ССД в жидкости БАЛ обнаружены повышенные концентрации IL-4, IL-6, IL-7 и IL-8 [32, 34].

В настоящее время ни один биомаркер не был выделен в качестве самостоятельного критерия прогрессирования ИЗЛ в связи с низкой эффективностью тестов для отдельных биомаркеров, что не позволяет

их использовать в реальной клинической практике. Вместе с тем имеются данные о разработках панелей, включающих в себя различные биомаркеры для повышения эффективности диагностики прогрессирующего течения ИЗЛ [5, 11].

Прогностические биомаркеры

Повышенные уровни KL-6 в сыворотке предсказывают ухудшение функции легких и прогноз у пациентов с ИЛФ [23, 24]. Также показатели KL-6 коррелируют со снижением функции легких (ФЖЕЛ и DLCO) при хронических ИЗЛ, таких как НСИП, ГП, ИЗЛ-ССД и других ИЗЛ-СЗСТ [21, 34]. Исследование уровня KL-6 и уровня S100A9 в жидкости БАЛ при НСИП выявило взаимосвязь со снижением ФЖЕЛ и DLCO и более низкими результатами в тесте с 6-минутной ходьбой [36].

У пациентов с ИЛФ обнаружена взаимосвязь высоких концентрации SP-A и SP-D в сыворотке крови со снижением DLCO и ФЖЕЛ, что позволяет рассматривать эти биомаркеры как предикторы выживания при данном заболевании [24]. Вместе с этим повышенные значения SP-A и/или SP-D в сыворотке также коррелировали со снижением DLCO и FVC у пациентов с другими прогрессирующими ИЗЛ, такими как ГП, НСИП и ИЗЛ-ССД [37]. По некоторым данным, повышение уровня SP-D наблюдается при обострении ИЗЛ [11].

Увеличение концентрации YKL-40 является прогностическим критерием снижения DLCO и ФЖЕЛ, коррелирует с более низкими показателями выживаемости и связана с повышением риска смертности у пациентов с ИЛФ и ИЗЛ-ССД [34]. Высокие значения YKL-40 в сыворотке прогнозируют снижение DLCO и плохой прогноз у пациентов с ГП [26]. В отдельных исследованиях выявлена взаимосвязь повышения концентрации YKL-40 с активностью заболевания у пациентов с саркоидозом и прогрессированием фиброза у пациентов с ИЗЛ, ассоциированным с полимиозитом и дерматомиозитом [33, 37].

Повышенный уровень MMP-7 у пациентов с ИЛФ статистически значимо коррелирует со снижением выживаемости при данном заболевании [24]. Высокие концентрации MMP-7 также связаны с уменьшением выживаемости у пациентов с ГП [33]. Увеличенные уровни MMP-1 и MMP-12 в сыворотке крови взаимосвязаны со снижением ФЖЕЛ и DLCO у пациентов с ИЗЛ-ССД [34, 37]. В ряде исследований выявлено, что повышение уровня LOXL2 в сыворотке связано с повышенным риском прогрессирования ИЛФ [13].

В качестве прогностических биомаркеров наиболее изучены такие интерлейкины, как IL-4, IL-6, IL-8, IL-8 и IL-10 [29, 32]. Немногочисленные данные позволяют предполагать, что уровень TNF- α коррелирует с дифференциальной выживаемостью в различных

подтипах ИЗЛ [11]. Высокие значения IL-6 прогнозируют снижение DLCO и ФЖЕЛ, а также смерть у пациентов с ИЗЛ-СЗСТ [28, 34]. IL-6 играет важную роль в патогенезе ИЗЛ-ССД и является мишенью для анти-IL-6-терапии, которая замедляет снижение ФЖЕЛ по сравнению с плацебо [32, 34]. Также имеются данные о потенциале IL-8 в качестве предикторов прогноза ИЛФ [28, 32]. Повышение уровней IL-4, IL-6 и IL-10 выявило связь с прогрессированием фиброза у пациентов с ИЗЛ, ассоциированным с дерматомиозитом [33].

Вместе с тем высокие показатели уровней S100A8 и S100A9 могут быть эффективным предиктором прогрессирования ИЗЛ-ДМ [33]. Кальций-связывающий белок 12 (S100A12) также рассматривают в качестве прогностического маркера тяжести и прогноза заболевания у пациентов с ИЛФ [35]. Имеются данные о связи повышения уровня CCL18 со снижением ФЖЕЛ, а также корреляции высоких значений CCL18 со смертностью при ИЛФ [24]. Исследование уровня CXCL10 в сыворотке крови у больных с ИЗЛ-ССД и саркоидозом может предсказывать прогрессирование данных заболеваний [34]. Высокие уровни СА 19-9 и СА-125 связаны с повышенным риском смертности у пациентов с ИЛФ, ИЗЛ-СЗСТ [28].

Терапевтические биомаркеры

В сравнении с обширными исследованиями по поиску диагностических и прогностических биомаркеров, в литературе имеется намного меньше данных о биомаркерах, прогнозирующих ответ на лечение ИЗЛ [4, 36]. Повышенные уровни KL-6 связаны с ответом на лечение антифибротическими препаратами при ИЛФ [22]. Положительный ответ на антифибротические препараты (в частности, пирфенидон) коррелирует с высоким уровнем SP-D и VEGF-A у пациентов с ИЛФ [24, 31]. Благоприятный ответ на лечение иммуносупрессантами отмечен при изначально повышенных уровнях SP-D, KL-6, IL-6 и С-реактивного белка у пациентов с ИЗЛ, ассоциированным с СЗСТ (ИЗЛ-РА и ИЗЛ-ССД) [5].

Заключение

Таким образом, поиск молекулярных биомаркеров прогрессирующего фиброзного фенотипа у пациентов с ИЗЛ представляет собой сложную задачу. Наиболее изучены в качестве диагностических, такие маркеры как MMP-1, MMP-7, SP-A, SP-D и CCL18, в то время как прогностическими выступают KL-6, SP-A, SP-D, YKL-40 и MMP-7. Основными терапевтическими биомаркерами можно рассматривать KL-6, SP-D и VEGF-A.

Несмотря на большое количество исследований, проведенных в этой области, в связи с низкой эффективностью тестов для отдельных биомаркеров, лабо-

раторные критерии прогрессирующего течения ИЗЛ отсутствуют. В настоящее время для улучшения ранней диагностики ИЗЛ предложены различные панели биомаркеров, включающие набор определенных показателей. Это направление также является наиболее перспективным в диагностике и оценке прогноза у пациентов с ИЗЛ ППФ и требует дальнейшего изучения.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Е.В. Болотова

Написание статьи: Е.В. Болотова, Ю.Г. Юркова

Исправление статьи: Е.В. Болотова

Утверждение окончательной версии: Е.В. Болотова, Ю.Г. Юркова

Author contributions

Concept and design: Bolotova

Manuscript drafting: Bolotova, Yurkova

Manuscript revising: Bolotova

Final approval of the version to be published: Bolotova, Yurkova

Литература/References

1. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Идиопатический легочный фиброз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):473–495. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495>
2. Анаев Э.Х. Лекарственно-индуцированное интерстициальное заболевание легких: подходы к диагностике и лечению. *Терапевтический архив*. 2020;92(3):84–91. PMID: 32598798. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.03.000399>
3. Анаев Е.К. Drug-induced interstitial lung disease: approaches to diagnostics and treatment. *Ter Arkh*. 2020;92(3):84–91. (In Russ.). PMID: 32598798. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.03.000399>
4. Кузубова Н.А., Титова О.Н., Склярова Д.Б. Интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим легочным фиброзом: патогенетические особенности и подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2020;(17):99–106. <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2020-17-99-106>
5. Kuzubova NA, Titova ON, Skliarova DB. Interstitial lung diseases with progressive pulmonary fibrosis: pathogenetic features and approaches to therapy. *Medical Council*. 2020;(17):99–106. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2020-17-99-106>
6. Ballester B, Milara J, Cortijo J. The role of mucin 1 in respiratory diseases. *Eur Respir Rev*. 2021;30(159):200149. PMID: 33536260. PMID: PMC9488590. <https://doi.org/10.1183/16000617.0149-2020>
7. Bowman WS, Echt GA, Oldham JM. Biomarkers in progressive fibrosing interstitial lung disease: optimizing diagnosis, prognosis, and treatment response. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:680997. PMID: 34041256. PMID: PMC8141562. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.680997>
8. Бровко М.Ю., Акулкина Л.А., Шоломова В.И., Новиков П.И., Янакаева А.Ш., Моисеев С.В. Новые подходы к лечению фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(1):61–66. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-1-61-66>

- Brovko MY, Akulkina LA, Sholomova VI, Novikov PI, Yanakaeva AS, Moiseev SV. A novel approach to the treatment of fibrosing interstitial lung diseases. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020;29(1):61–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-1-61-66>
7. Albera C, Verri G, Sciarrone F, Sitia E, Mangiapia M, Solidoro P. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: a current perspective. *Biomedicines*. 2021;9(9):1237. PMID: 34572422. PMCID: PMC8465039. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091237>
8. George PM, Spagnolo P, Kreuter M, et al; Erice ILD working group. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med*. 2020;8(9):925–934. PMID: 32890499. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30355-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30355-6)
9. Olson AL, Gifford AH, Inase N, Fernández Pérez ER, Suda T. The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150):180077. PMID: 30578336. PMCID: PMC9489016. <https://doi.org/10.1183/16000617.0077-2018>
10. Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresma M, Stowasser S, Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev*. 2019;28(151):180100. PMID: 30814139. PMCID: PMC9489101. <https://doi.org/10.1183/16000617.0100-2018>
11. Inoue Y, Kaner RJ, Guiot J, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers for chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype. *Chest*. 2020;158(2):646–659. PMID: 32268131. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.037>
12. Петров Д.В., Авдеев С.Н., Гаус О.В. и др. «Возможный» или «вероятный»: новый подход в диагностике идиопатического легочного фиброза. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2018;99(4):216–226. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2018-99-4-216-226>
- Petrov DV, Avdeev SN, Gaus OV, et al. “Possible” or “probable”. The new approach in idiopathic pulmonary fibrosis diagnosis. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2018;99(4):216–226. (In Russ.). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2018-99-4-216-226>
13. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718–1727. PMID: 31566307. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908681>
14. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18–e47. PMID: 35486072. PMCID: PMC9851481. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>
15. Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Тюрин И.Е. и др. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов. *Пульмонология*. 2021;31(4):505–510. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510>
- Avdeev SN, Chikina SYu, Tyurin IE, et al. Chronic fibrosing progressing interstitial lung disease: a decision of Multidisciplinary Expert Board. *Pulmonologiya*. 2021;31(4):505–510. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510>
16. Bruzova M, Pavlova M, Matej R, Sterclova M, Vasakova M. Interstitial score and concentrations of IL-4R α , PAR-2, and MMP-7 in bronchoalveolar lavage fluid could be useful markers for distinguishing idiopathic interstitial pneumonias. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4):693. PMID: 33924683. PMCID: PMC8070528. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040693>
17. Tanguy J, Pommerolle L, Garrido C, et al. Extracellular heat shock proteins as therapeutic targets and biomarkers in fibrosing interstitial lung diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9316. PMID: 34502225. PMCID: PMC8430559. <https://doi.org/10.3390/ijms22179316>
18. Inui N, Sakai S, Kitagawa M. Molecular pathogenesis of pulmonary fibrosis, with focus on pathways related to TGF- β and the ubiquitin-proteasome pathway. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):6107. PMID: 34198949. PMCID: PMC8201174. <https://doi.org/10.3390/ijms22116107>
19. Bowman WS, Newton CA, Linderholm AL, et al. Proteomic biomarkers of progressive fibrosing interstitial lung disease: a multicentre cohort analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(6):593–602. PMID: 35063079. PMCID: PMC9177713. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00503-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00503-8)
20. Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLF, et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2020;55(6):2000085. PMID: 32217654. PMCID: PMC7315005. <https://doi.org/10.1183/13993003.00085-2020>
21. Mostafa AI, Salem AE, Ahmed HAM, Bayoumi AI, Halim RMA, Samie RMA. Role of Krebs von den Lungen-6 (KL-6) in assessing hypersensitivity pneumonitis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2021;84(3):200–208. PMID: 33840176. PMCID: PMC8273016. <https://doi.org/10.4046/trd.2020.0122>
22. He Q, Tang Y, Huang J, Rao Y, Lu Y. The value of KL-6 in the diagnosis and assessment of interstitial lung disease. *Am J Transl Res*. 2021;13(8):9216–9223. PMID: 34540037. PMCID: PMC8430136.
23. Jiang Y, Luo Q, Han Q, et al. Sequential changes of serum KL-6 predict the progression of interstitial lung disease. *J Thorac Dis*. 2018;10(8):4705–4714. PMID: 30233842. PMCID: PMC6129875. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.07.76>
24. Majewski S, Szewczyk K, Żal A, Białas AJ, Milkowska-Dymanowska J, Piotrowski WJ. Serial measurements of circulating KL-6, SP-D, MMP-7, CA19-9, CA-125, CCL18, and periostin in patients with idiopathic pulmonary fibrosis receiving antifibrotic therapy: an exploratory study. *J Clin Med*. 2021;10(17):3864. PMID: 34501312. PMCID: PMC8432145. <https://doi.org/10.3390/jcm10173864>
25. Tzouveleki A, Herazo-Maya JD, Slade M, et al. Validation of the prognostic value of MMP-7 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2017;22(3):486–493. PMID: 27761978. PMCID: PMC5352520. <https://doi.org/10.1111/resp.12920>
26. Tong X, Ma Y, Liu T, et al. Can YKL-40 be used as a biomarker for interstitial lung disease?: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(17):e25631. PMID: 33907118. PMCID: PMC8083999. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025631>
27. Olson A, Hartmann N, Patnaik P, et al. Estimation of the prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases: systematic literature review and data from a physician survey. *Adv Ther*. 2021;38(2):854–867. PMID: 33315170. PMCID: PMC7889674. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01578-6>
28. Raghu G, Richeldi L, Jagerschmidt A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prospective, case-controlled study of natural history and circulating biomarkers. *Chest*. 2018;154(6):1359–1370. PMID: 30526970. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.08.1083>
29. Olson AL, Patnaik P, Hartmann N, Bohn RL, Garry EM, Wallace L. Prevalence and Incidence of chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype in the United States estimated in a large claims database analysis. *Adv Ther*. 2021;38(7):4100–4114. PMID: 34156606. PMCID: PMC8279991. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01786-8>
30. Hoffmann-Vold AM, Weigt SS, Saggarr R, et al. Endotype-phenotyping may predict a treatment response in progressive fibrosing interstitial lung disease. *EBioMedicine*. 2019;50:379–386.

PMID: 31732480. PMCID: PMC6921223. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.10.050>

31. Kalafatis D, Löfdahl A, Näsman P, et al. Distal lung micro-environment triggers release of mediators recognized as potential systemic biomarkers for idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13421. PMID: 34948231. PMCID: PMC8704101. <https://doi.org/10.3390/ijms222413421>

32. Kishore A, Petrek M. Roles of macrophage polarization and macrophage-derived miRNAs in pulmonary fibrosis. *Front Immunol.* 2021;12:678457. PMID: 34489932. PMCID: PMC8417529. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.678457>

33. Lou Y, Zheng Y, Fan B, et al. Serum levels of interleukins and S100A8/A9 correlate with clinical severity in patients with dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):196. PMID: 32680574. PMCID: PMC7368671. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01226-3>

34. Khanna D, Tashkin DP, Denton CP, Renzoni EA, Desai SR, Varga J. Etiology, risk factors, and biomarkers in systemic sclerosis with interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(6):650–660. PMID: 31841044. PMCID: PMC7068837. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0563CI>

35. Li Y, He Y, Chen S, et al. S100A12 as biomarker of disease severity and prognosis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Immunol.* 2022;13:810338. PMID: 35185901. PMCID: PMC8854978. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.810338>

36. Bennett D, Salvini M, Fui A, et al. Calgranulin B and KL-6 in bronchoalveolar lavage of patients with IPF and NSIP. *Inflammation.* 2019;42(2):463–470. PMID: 30680696. <https://doi.org/10.1007/s10753-018-00955-2>

37. Alqalyoobi S, Adegunsoye A, Linderholm A, et al. Circulating plasma biomarkers of progressive interstitial lung disease.

Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(2):250–253. PMID: 31524503. PMCID: PMC6961741. <https://doi.org/10.1164/rccm.201907-1343LE>

Сведения об авторах

Болотова Елена Валентиновна, д. м. н., профессор кафедры терапии № 1, профессор кафедры пульмонологии факультета ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>

Юркова Юлия Геннадьевна, аспирант кафедры пульмонологии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет; врач-пульмонолог, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0001-0255-2533>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Elena V. Bolotova, Dr. Sci. (Med.), Professor at Therapy Department No. 1, Professor at the Pulmonology Department, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>

Yulia G. Yurkova, Postgraduate Student, Pulmonology Department, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University; Pulmonologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0001-0255-2533>

Conflict of interest: none declared.



Анальгезия у пациентов после аортокоронарного шунтирования

©М.А. Джопуа^{1*}, Б.С. Эзугбая², В.А. Аветисян², В.Е. Груздев¹, В.А. Корячкин³

¹Онкологический центр Лапино-2, Московская область, Лапино, Россия

²АО Ильинская больница, Глухово, Россия

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

* М.А. Джопуа, Онкологический центр Лапино-2, 143081, Московская область, Одинцовский городской округ, Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111/1, Dzhopua.M.A@yandex.ru

Поступила в редакцию 30 апреля 2023 г. Исправлена 29 июня 2023 г. Принята к печати 12 июля 2023 г.

Резюме

Адекватный контроль послеоперационного болевого синдрома после кардиохирургических операций остается на сегодняшний день актуальной проблемой. В данной работе рассмотрена патофизиология болевого синдрома после кардиохирургических операций. Подробно представлена концепция мультимодального обезболивания и регионарных методик, их преимущества и недостатки.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, послеоперационная анальгезия, мультимодальная анальгезия, регионарные методы обезболивания

Цитировать: Джопуа М.А., Эзугбая Б.С., Аветисян В.А., Груздев В.Е., Корячкин В.А. Анальгезия у пациентов после аортокоронарного шунтирования. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;8(4):134–141. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-134-141>

Analgesia in Patients After Coronary Artery Bypass Grafting

©Maksim A. Dzhopua^{1*}, Beka S. Ezugbaia², Vaagn A. Avetisian²,
Vadim E. Gruzdev¹, Victor A. Koriachkin³

¹Lapino-2 Cancer Center, Lapino, Moscow Region, Russian Federation

²Ilyinskaya Hospital, Glukhovo, Russian Federation

³Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

* Maksim A. Dzhopua, Lapino-2 Cancer Center, 1-oe Uspenskoe shosse 111/1, Lapino, 143081, Odintsovo City District, Moscow Region, Russian Federation, Russian Federation, Dzhopua.M.A@yandex.ru

Received: April 30, 2023. Received in revised form: June 29, 2023. Accepted: July 12, 2023.

Abstract

Adequate postoperative pain management remains a challenge. We discuss pathophysiology of pain after cardiac surgery and describe in detail multimodal and regional anesthesia, their advantages and disadvantages.

Keywords: coronary artery bypass grafting, postoperative analgesia, multimodal analgesia, regional anesthesia techniques

Cite this article as: Dzhopua MA, Ezugbaia BS, Avetisian VA, Gruzdev VE, Koriachkin VA. Analgesia in patients after coronary artery bypass grafting. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;8(4):134–141. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-134-141>



Введение

Во всем мире самой часто выполняемой операцией в кардиохирургии является аортокоронарное шунтирование (АКШ). По данным за 2021 г., в России было выполнено более 33600 операций в более чем в ста медицинских учреждениях по всей стране [1]. Основным оперативным доступом при АКШ остается стернотомия. Следует отметить, что болевой синдром после операции является многофакторным: стернотомия, ретракция грудины, выделение внутренней грудной артерии, дислокация или же перелом задних отделов ребер, повреждение плечевого сплетения, а также наличие дренажей в средостении, особенно в плевральных полостях, вызывают развитие выраженного болевого синдрома [2]. Н. J. Gerbershagen и соавт. (2013) в исследовании послеоперационного болевого синдрома более чем у 100 тыс. пациентов после различных хирургических операций определили, что интенсивность боли у кардиохирургических больных в первые сутки после операции была выше, чем после абдоминальных оперативных вмешательств и уступала только торакальным и ортопедическим операциям [3]. J. Gregory и L. McGowan (2016) в метаанализе 14 исследований пришли к выводу, что более 50% пациентов получали неадекватное обезболивание, из которых 35% испытывали интенсивную боль, оценка которой составляла 6–7 баллов по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) [4]. Неадекватная анальгезия в послеоперационном периоде является независимым фактором неблагоприятного исхода: развития тахикардии, артериальной гипертензии, формирования легочных ателектазов, развития гипоксемии, гиперкатаболизма, иммуносупрессии и нарушения гемостаза, что в дальнейшем может привести к переходу острого болевого синдрома в хронический [5]. Авторы ряда работ указывают, что через 3 мес. после операции умеренную боль отмечали 40%, а через 24 мес. – от 9,5 до 17% пациентов [6]. Лечение хронического болевого синдрома является дорогостоящим и длительным процессом, что подтверждает сохраняющуюся актуальность поиска «идеальной» схемы обезболивания кардиохирургических пациентов с целью снижения частоты хронизации болевого синдрома [7].

Современным подходом к послеоперационному обезболиванию в настоящее время является концепция мультимодальной анальгезии (ММА). ММА – метод выбора послеоперационного обезболивания, основой которого стало применение сочетаний препаратов, действующих на различные компоненты боли, тем самым уменьшая дозы и побочные эффекты каждого из препаратов. Компоненты ММА можно разделить на препараты с системным действием, адьюванты и регионарные методы [8]. Известно, что мультимодальный подход у кардиохирургических пациентов сопровождается более высокой эффективностью

обезболивания и меньшей частотой послеоперационных осложнений.

Цель работы

Оценка оптимальных схем анальгезии у пациентов после аортокоронарного шунтирования.

Материалы и методы

Для настоящего обзора использовались зарубежные и отечественные статьи (систематические обзоры, рандомизированные клинические исследования, метаанализы и др.), описывающие методы периоперационной анальгезии у кардиохирургических пациентов. Поиск литературы проводился с помощью таких баз данных, как: PubMed, MEDLINE, eLIBRARY. Было проанализировано более 100 исследований различной степени доказательности и дизайна исследования, из них 54 исследования были обобщены с точки зрения методологии анальгезии и включены в работу. В обзор включались работы, в которых достоверно описаны механизмы действия, безопасность, положительные и отрицательные эффекты различных методов анальгезии, а также их комбинации в кардиохирургии.

Результаты

Обзор литературы, основанный на информации, полученной из доступных нам источников, позволил сделать вывод – мультимодальный подход в кардиохирургии на данный момент является оптимальным, эффективным, а главное безопасным.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одной из наиболее часто используемых групп препаратов для купирования болевого синдрома. Тем не менее отношение к данной группе препаратов в послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов остается неоднозначным. Согласно исследованиям 2002 г., использование НПВП после кардиохирургических вмешательств повышало риск неблагоприятных исходов [9]. В 2005 г. управление по контролю за продуктами и лекарствами (Food and Drugs Administration, FDA) внесло изменения в инструкции ко всем препаратам данной группы в виде противопоказания к использованию у кардиохирургических пациентов. Особого внимания заслуживают кардиохирургические пациенты с исходным наличием хронической болезни почек, применение НПВП у которых независимо повышало риск развития острого почечного повреждения (ОПП) [10]. Однако результаты рандомизированного контролируемого исследования отмечают, что использование НПВП в рамках мультимодальной анальгезии демонстрировало адекватное обезболивание и отсутствие осложнений [11]. В рекомендации по периоперационному лечению кардиохирургических пациен-

тов были включены НПВП, как препараты второй линии у пациентов с низким риском ОПП и отсутствием противопоказаний [12].

Таким образом, несмотря на рекомендации FDA и снижение частоты применения нестероидных противовоспалительных препаратов у кардиохирургических пациентов, работы последних лет продемонстрировали, что применение НПВП коротким курсом (5–7 дней) не приводит к увеличению частоты побочных эффектов и может быть использовано в качестве компонента мультимодальной анальгезии.

Ацетоминофен используется в послеоперационном периоде у 90% пациентов и доказано, что введение 1 гр. препарата за 30–40 мин до экстубации демонстрировало анальгетический эффект, сопоставимый с опиоидами, но с меньшей частотой эпизодов депрессии дыхания [13]. Накоплено большое количество работ, результаты которых доказывают эффективность применения ацетоминофена в послеоперационном периоде в рамках ММА [14]. Плановое использование ацетоминофена в дозировке 1 гр. каждые 6 ч в комплексе с опиоидными анальгетиками в раннем послеоперационном периоде снижало потребность в опиоидах на 36% без увеличения частоты побочных эффектов [15]. Несколько крупных рандомизированных исследований продемонстрировали, что комбинация ацетоминофена с опиоидными анальгетиками, по сравнению с монотерапией опиоидами, продемонстрировала лучшие результаты послеоперационного обезболивания [16, 17]. В последнее время был опубликован ряд работ, в которых совместное использование ацетоминофена и дексметомидина обеспечивало лучшее обезболивание и снижение эпизодов делирия у пожилых пациентов с умеренными когнитивными нарушениями [18].

Таким образом, парацетамол улучшает качество обезболивания кардиохирургических пациентов в комбинации с опиоидами и неопиоидными анальгетиками в рамках ММА и демонстрирует высокий опиоидсберегающий эффект.

Использование **опиоидных анальгетиков** остается самым популярным методом послеоперационного обезболивания, что на протяжении последнего полувека неоднократно доказывалось в работах многих авторов [19, 20]. Контролируемое пациентом введение опиоидов продемонстрировало эффективное обезболивание и связано с меньшей потребностью в их применении, а также с более низкой частотой побочных эффектов в сравнении с рутинным использованием «по требованию» или в виде «плановых» инъекций в стандартных дозах [21].

Монотерапия опиоидами ограничена вследствие высокой вероятности депрессии дыхательного центра и выраженного седативного эффекта [22]. Депрессия дыхания, вызванная действием на опиоидные

рецепторы, может стать причиной тяжелых и даже необратимых последствий, частота которых варьирует от 2 до 90% и зависит от множества факторов, воздействующих на психическое состояние пациентов. Однако восстановление дыхания, как правило, не требует медицинского вмешательства, но в ряде случаев пациентам требуется проведение искусственной вентиляции легких и применение препаратов антагонистов до полного регресса побочного эффекта. Воздействие на ЦНС способно приводить к чрезмерной седации, что также может быть причиной такого осложнения, как делирий. Помимо упомянутых побочных эффектов использование опиоидов связано с повышенной частотой возникновения зуда, нарушением работы со стороны желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы [23].

К не менее частым побочным эффектам применения в монотерапии опиоидов можно отнести развивающуюся толерантность и гиперальгезию. Толерантность к опиоидам развивается в процессе их многократного применения и обусловлена десенситизацией механизмов антиноцицепции. Есть только два признанных пути решения проблемы толерантности: увеличение дозы опиоидов или применение мультимодальной схемы анальгезии [24]. Опиоид-индуцированная гиперальгезия представляет собой состояние повышенной болевой чувствительности как результат ноцицептивной сенситизации проноцицептивных механизмов. Увеличение дозы при гиперальгезии не способствует снижению болевых ощущений, а напротив, может привести к парадоксальному увеличению болевого синдрома без объективного изменения клинических, лабораторных и инструментальных показателей [25].

Иммunosuppressивное действие опиоидов многогранно и до конца не изучено. Доказано, что эффект опиоидов на иммунную систему зависит от препарата, дозы и длительности приема. Например, морфин в дозе 0,5 мкг/кг оказывает противовоспалительное и противоопухолевое действие, воздействуя с клетками натуральных киллеров, однако увеличение дозы оказывало прямо противоположный эффект. Действие опиоидов на Т- и В- лимфоциты до конца неясно и требует более дальнейшего изучения [26]. Правильно подобранная доза опиоидов блокирует развитие иммунодепрессивного эффекта медиаторов боли. Таким образом, использование опиоидов в монотерапии лечения боли у кардиохирургических пациентов возможно, но связано с высокой частотой побочных явлений.

Габапентиноиды зарекомендовали себя как эффективные адьюванты при лечении боли, однако результаты исследований разнятся и сходятся в одном: рутинное использование габапентиноидов требует повышенной настороженности у лиц старше 70 лет

и у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73м² [27]. Грозным осложнением габапентиноидов является угнетение дыхания. Согласно результатам исследования A.N. Cavalcante и соавт. (2017), депрессия дыхания наблюдалась у 15,3% пациентов. Многофакторный анализ показал, что габапентин увеличивал шансы развития депрессии дыхания в 1,47 раза. Пожилые пациенты и те, кто получал повышенные дозы опиоидов в периоперационном периоде, демонстрировали большую частоту эпизодов депрессии дыхания [28]. Согласно данным рандомизированных контролируемых исследований и руководств по ведению кардиохирургических пациентов, следует избегать рутинного использования габапентиноидов у возрастных пациентов и у больных с СКФ менее 30 мл/мин/1,73м² [12, 29]. Программа ускоренного восстановления после хирургического вмешательства (Enhanced Recovery After Surgery, ERAS) рекомендует использование габапентиноидов в качестве адьюванта коротким курсом у кардиохирургических пациентов, что влияет на снижение потребности в опиоидах, частоты послеоперационной тошноты и рвоты, а также сокращение количества койко-дней в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [30].

Дексмедетомидин является селективным центральным агонистом α_2 -адренорецепторов и обладает седативным и анальгезирующим действием. Периоперационное использование дексмедетомидина ограничено и связано с высоким риском развития плохо контролируемой депрессией гемодинамики [31]. Однако препарат отлично зарекомендовал себя для профилактики делирия в послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов [32]. Периоперационное использование дексмедетомидина в качестве адьюванта в рамках мультимодальной анальгезии продемонстрировало коррекцию стресс-ответа организма, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие.

Кетамин в качестве анальгетика изучен в различных областях хирургии и зарекомендовал себя как хороший адьювант при ММА в субанестетических дозах. Согласно вторичному анализу ERAS для кардиохирургических больных, кетамин показал опиоид-сберегающий эффект с низкой частотой послеоперационной тошноты и рвоты, отсутствием депрессии дыхания и гемодинамики [33]. Рутинное использование кетамина с целью обезболивания при кардиохирургических операциях ограничено ввиду высокого риска галлюцинаций, а также увеличения потребности миокарда в кислороде.

Торакальная эпидуральная анальгезия (ЭА) в кардиохирургии (T_{1-5}) позволяет достичь адекватного периоперационного обезболивания у кардиохирургических и торакальных пациентов [34]. ЭА, согласно результатам метаанализа J. Guay и соавт.

(2019), была связана с менее выраженным болевым синдромом и показала статистически значимое снижение потребности в дополнительном обезболивании [35]. Применение ЭА обеспечивает раннее начало реабилитации и уменьшает время нахождения в ОРИТ и в лечебном учреждении. Однако при использовании ЭА потенциально могут наблюдаться эпизоды артериальной гипотонии, требующие ведение вазопрессоров [36]. В исследовании M. Sharma и соавт. (2010), проведенном у кардиохирургических пациентов с индексом массы тела более 30 кг/м², ЭА была связана с лучшими показателями функции внешнего дыхания: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) были выше, чем в контрольной группе, а также были связаны с более ранней экстубацией и меньшим временем пребывания в ОРИТ [37]. Также ЭА обладает стресс-лимитирующим действием, за счет симпатической блокады снижает возникновение послеоперационной стресс-опосредованной гипергликемии [38].

Согласно данным Д.А. Волкова и соавт. (2020), ЭА оказывает положительный эффект на левый желудочек, увеличивая сердечный индекс, фракцию выброса, а также имеет кардиопротективный эффект, снижая частоту фибрилляции предсердий. Однако есть данные, свидетельствующие о неблагоприятном влиянии симпатолитика на правый желудочек. Эффекты ЭА на сосудистый тонус связаны с улучшением кровотока в стенозированных коронарных артериях, но использование высоких дозировок местных анестетиков было связано с увеличением потребности в инфузионной и вазопрессорной терапии [39].

Одним из опасных осложнений ЭА является эпидуральная гематома, частота которой при кардиохирургических вмешательствах может повышаться в связи с необходимостью интраоперационного использования антикоагулянтов, особенно во время операций с искусственным кровообращением [39].

ЭА является эффективным методом обезболивания у кардиохирургических пациентов. Однако ЭА требует персонализированного подхода, так как у кардиохирургических пациентов связана с высоким риском развития побочных эффектов. А понимание механизмов может свести к минимуму частоту их возникновения.

Торакальная паравerteбральная блокада (ПВБ) зарекомендовала себя как эффективный метод обезболивания и продемонстрировала низкую частоту геморрагических осложнений у пациентов, получавших антикоагулянты [40]. В среднем после введения болюсной дозы анестетика, сенсорный блок ограничен тремя дерматомами. Использование ультразвуковой навигации позволяет добиться успешной катетеризации

паравертебрального пространства и минимизирует риск развития кровотечения и пункции плеврального пространства [34].

Использование ПВБ в торакальной хирургии достоверно снижало потребность в дополнительном обезболивании и сопровождалось аналогичными показателями обезболивания, дыхательными и гемодинамическими осложнениями, сопоставимыми по частоте с ЭА [41]. Однако для достижения должного эффекта требуется выполнение ПВБ с двух сторон, минимум на двух уровнях, что увеличивает риск осложнений. Еще одной проблемой является латерализация пациента, что может удлинять время анестезии и, соответственно, длительность оперативного вмешательства. Нельзя забывать о наличии коронарной патологии, а латерализация может быть связана с непредсказуемыми гемодинамическими реакциями.

Таким образом, использование ПВБ у кардиохирургических пациентов после АКШ может использоваться как альтернативный методом анальгезии второй линии и требует персонализированного подхода, соблюдения соотношения «риск-польза» для пациента.

Блокада межфасциального пространства мышц, выпрямляющая позвоночник (erector spinae plane block, ESP-блок) является новой методикой регионарной анестезии, альтернативой высокой эпидуральной и паравертебральной блокадам, отличается простотой и безопасностью. ESP-блок относится к поверхностным (периферическим) блокадам, ее выполнение не ограничено временем последнего приема антикоагулянтов, в отличии от ЭА [42]. Учитывая анатомию области, в которой используется ESP-блок, предполагалось, что главным образом блокируются дорсальные ветви, однако M. Forero и соавт. (2016) продемонстрировали диффузию анестетика и в паравертебральное пространство [43]. В работе Y.J. Choi и соавт. (2019) показано, что должный анальгетический эффект достигался при введении больших объемов (30 мл) 0,2–0,33% раствора ропивакаина [44]. Паравертебральное распространение местного анестетика остается спорными, так как в ряде работ распространения анестетика не было зарегистрировано [45].

В метаанализе P.E. Лахина и соавт. (2022), включившего 13 исследований, показано, что ESP-блокада, по сравнению с общей анальгезией, обладает опиоидсберегающим эффектом, одновременно снижая выраженность боли в послеоперационном периоде и частоту потребности в дополнительном обезболивании. Авторами было установлено, что ESP-блокада способствовала сокращению длительности искусственной вентиляции легких и снижению частоты возникновения осложнений, не оказывая влияния на длительность пребывания пациента в ОРИТ и длительность госпитализации [46].

Парастеральная блокада сравнительно новый метод обезбоживания блокирования передние ветви межреберных нервов на уровне Th2–6. Использование парастеральной блокады значительно улучшало респираторные показатели: ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ1, уменьшая при этом частоту респираторных осложнений [47]. В послеоперационном периоде парастеральная блокада демонстрировала значимый опиоидсберегающий эффект, уровень боли не превышал 3 балла по ЦРШ в покое и 4 балла по ЦРШ при кашле [48].

Блокаду проводят 0,75%-м раствором ропивакаина по 20 мл с каждой стороны, в качестве адьюванта как правило используют дексаметазон 4 мг [49], который зарекомендовал себя как эффективный адьювант, обладающий способностью увеличивать длительность анальгезии при блокаде периферических нервов [50].

Заключение

Таким образом, системные анальгетики, такие как нестероидные противовоспалительные препараты, ацетоминофен, опиоиды, габапентиноиды, дексметомидин и кетамин зарекомендовали себя как эффективные компоненты мультимодальной анальгезии. Однако использование их в монотерапии имеет ряд ограничений и побочных эффектов. Регионарные методики обезбоживания за последнее десятилетия стали неотъемлемой частью мультимодальной анальгезии кардиохирургических пациентов. Однако полученные данные не являются исчерпывающими, необходим дальнейший поиск оптимальных схем послеоперационного обезбоживания кардиохирургических вмешательств.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: М.А. Джопуа, В.А. Корячкин, В.А. Аветисян, Б.С. Эзугбая

Написание статьи: М.А. Джопуа, В.А. Аветисян, Б.С. Эзугбая

Проведение статистического анализа: М.А. Джопуа, Б.С. Эзугбая

Исправление статьи: В.А. Корячкин, Б.С. Эзугбая, В.А. Аветисян, В.Е. Груздев

Утверждение окончательной версии: В.А. Корячкин

Author contributions

Concept and design: Dzhopua, Koriachkin, Avetisian, Ezugbaia

Manuscript drafting: Dzhopua, Avetisian, Ezugbaia

Statistical analysis: Dzhopua, Ezugbaia

Manuscript revising: Koriachkin, Ezugbaia, Avetisian, Gruzdev

Final approval of the version to be published: Koriachkin

Литература/References

1. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Прянишников В.В., Юрлов И.А., Кудзоева З.Ф. *Сердечно-сосудистая хирургия - 2021. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения*. Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева; 2022.

Bokeriya LA, Milievskaia EB, Pryanishnikov VV, Yurlov IA, Kudzoeva ZF. *Cardiovascular Surgery - 2021. Vascular Diseases and Congenital Vascular Anomalies*. A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery; 2022. (In Russ.).

2. Зозуля М.В., Ленкин А.И., Курапеев И.С., Карелов А.Е., Сайганов С.А., Лебединский К.М. Аналгезия после кардиохирургических вмешательств. *Анестезиология и реаниматология*. 2019;(5):38–46. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201905138>
- Zozulya MV, Lenkin AI, Kurapeev IS, Karelov AE, Saiganov SA, Lebedinsky KM. Analgesia after cardiac surgery. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2019;(5):38–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201905138>
3. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*. 2013;118(4):934–944. PMID: 23392233. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31828866b3>
4. Gregory J, McGowan L. An examination of the prevalence of acute pain for hospitalised adult patients: a systematic review. *J Clin Nurs*. 2016;25(5–6):583–598. PMID: 26778249. <https://doi.org/10.1111/jocn.13094>
5. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*. 2012;116(2):248–273. PMID: 22227789. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31823c1030>
6. Guimarães-Pereira L, Reis P, Abelha F, Azevedo LF, Castro-Lopes JM. Persistent postoperative pain after cardiac surgery: a systematic review with meta-analysis regarding incidence and pain intensity. *Pain*. 2017;158(10):1869–1885. PMID: 28767509. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000997>
7. Thanh NX, Tanguay RL, Manhas KJP, et al. Economic burden of chronic pain in Alberta, Canada. *PLoS One*. 2022;17(8):e0272638. PMID: 35960750. PMCID: PMC9374207. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272638>
8. Овечкин А.М., Баялиева А.Ж., Ежевская А.А. и др. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Сатанова*. 2019;(4):9–33. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-4-9-33>
- Ovechkin AM, Bayaliev A Zh, Ezhevskaya AA, et al. Postoperative analgesia. Guidelines. *Annals of Critical Care*. 2019;(4):9–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474x-2019-4-9-33>
9. Cryer B. The role of cyclooxygenase selective inhibitors in the gastrointestinal tract. *Curr Gastroenterol Rep*. 2003;5(6):453–458. PMID: 14602052. <https://doi.org/10.1007/s11894-003-0033-7>
10. Дядык А., Куглер Т., Цыба И., Гнилицкая В., Калуга А. Нефротоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов: механизмы, клиника, профилактика. *Врач*. 2017;(11):7–12.
- Dyadyk A, Kugler T, Tsyba I, Gnilitckaya V, Kaluga A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: mechanisms, clinical presentations, prevention. *Vrach*. 2017;(11):7–12. (In Russ.).
11. Jin L, Liang Y, Yu Y, et al. Evaluation of the effect of new multimodal analgesia regimen for cardiac surgery: a prospective, randomized controlled, single-center clinical study. *Drug Des Devel Ther*. 2023;17:1665–1677. PMID: 37309414. PMCID: PMC10257907. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S406929>
12. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(1):5–33. PMID: 29029110. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx314>
13. McNicol ED, Tzortzopoulou A, Cepeda MS, Francia MB, Farhat T, Schumann R. Single-dose intravenous paracetamol or propacetamol for prevention or treatment of postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2011;106(6):764–775. PMID: 21558067. <https://doi.org/10.1093/bja/aer107>
14. Freo U. Paracetamol for multimodal analgesia. *Pain Manag*. 2022;12(6):737–750. PMID: 35440176. <https://doi.org/10.2217/pmt-2021-0116>
15. Еременко А.А., Куслиева Е.В. Анальгетический и опиоидсберегающий эффект внутривенного парацетамола в ранний период после аортокоронарного шунтирования. *Анестезиология и реаниматология*. 2008;(5):11–14. PMID: 19105251.
- Eremenko AA, Kuslieva EV. Analgesic and opioid-sparing effects of intravenous paracetamol in the early period after aortocoronary bypass surgery. *Anesteziol Reanimatol*. 2008;(5):11–14. (In Russ.). PMID: 19105251.
16. Mamoun NF, Lin P, Zimmerman NM, et al. Intravenous acetaminophen analgesia after cardiac surgery: a randomized, blinded, controlled superiority trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(3):881–889.e1. PMID: 27236864. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.04.078>
17. Jelacic S, Bollag L, Bowdle A, Rivat C, Cain KC, Richebe P. Intravenous acetaminophen as an adjunct analgesic in cardiac surgery reduces opioid consumption but not opioid-related adverse effects: a randomized controlled trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(4):997–1004. PMID: 27521969. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.02.010>
18. Hadipourzadeh F, Mousavi S, Heydarpur A, Sadeghi A, Ferasat-Kish R. Evaluation of the adding paracetamol to dexmedetomidine in pain management after adult cardiac surgery. *Anesth Pain Med*. 2021;11(3):e110274. PMID: 34540629. PMCID: PMC8438704. <https://doi.org/10.5812/aapm.110274>
19. Engelman DT, Ben Ali W, Williams JB, et al. Guidelines for perioperative care in cardiac surgery: enhanced recovery after surgery society recommendations. *JAMA Surg*. 2019;154(8):755–766. PMID: 31054241. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.1153>
20. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, et al. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*. 2013;41(9 Suppl 1):S30–S38. PMID: 23989093. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a16898>
21. Еременко А.А., Сорокина Л.С., Урбанов А.В. Послеоперационное обезболивание у кардиохирургических больных. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2016;4(4):67–76.
- Eremenko AA, Sorokina LS, Urbanov AV. Postoperative analgesia in cardiac surgery patients. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2016;4(4):67–76. (In Russ.).
22. Еременко А.А., Сорокина Л.С. Послеоперационное обезболивание с использованием нефопама и кетопрофена у кардиохирургических больных. *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2014;8(3):26–32.
- Eremenko AA, Sorokina LS. Postoperative analgesia with the use of nefopam and ketoprofen in cardiosurgical patients. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2014;8(3):26–32. (In Russ.).
23. Wheeler M, Oderda GM, Ashburn MA, Lipman AG. Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systematic review. *J Pain*. 2002;3(3):159–180. PMID: 14622770. <https://doi.org/10.1054/jpai.2002.123652>
24. Colvin LA, Bull F, Hales TG. Perioperative opioid analgesia—when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet*. 2019;393(10180):1558–1568. PMID: 30983591. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30430-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30430-1)
25. Боброва О.П., Шнайдер Н.А., Дыхно Ю.А., Петрова М.М. Опиоид-индуцированная гипералгезия у пациентов с хроническим болевым синдромом онкологического генеза. *Российский онкологический журнал*. 2018;23(2):107–112. <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-2-107-112>

- Bobrova OP, Shnayder NA, Dykhno YuA, Petrova MM. Opioid-induced hyperalgesia in patients with chronic pain syndrome of oncological genesis. *Russian Journal of Oncology*. 2018;23(2):107–112. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-2-107-112>
26. Liang X, Liu R, Chen C, Ji F, Li T. Opioid system modulates the immune function: a review. *Transl Perioper Pain Med*. 2016;1(1):5–13. PMID: 26985446. PMCID: PMC4790459.
27. Ohnuma T, Raghunathan K, Moore S, et al. Dose-dependent association of gabapentinoids with pulmonary complications after total hip and knee arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am*. 2020;102(3):221–229. PMID: 31804238. <https://doi.org/10.2106/JBJS.19.00889>
28. Cavalcante AN, Sprung J, Schroeder DR, Weingarten TN. Multimodal analgesic therapy with gabapentin and its association with postoperative respiratory depression. *Anesth Analg*. 2017;125(1):141–146. PMID: 27984223. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001719>
29. Rafiq S, Steinbrüchel DA, Wanscher MJ, et al. Multimodal analgesia versus traditional opiate based analgesia after cardiac surgery, a randomized controlled trial. *J Cardiothorac Surg*. 2014;9:52. PMID: 24650125. PMCID: PMC3975463. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-9-52>
30. Wang XX, Dai J, Hu XG, Zhou AG, Pan DB. Oral pregabalin in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BioMed Res Int*. 2021;2021:8835891. PMID: 33763487. PMCID: PMC7946477. <https://doi.org/10.1155/2021/8835891>
31. Lu Z. Dexmedetomidine is associated with intraoperative hypotension and may bring poor postoperative outcomes. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2021;36(9):1464. PMID: 33834520. <https://doi.org/10.1002/gps.5543>
32. Гороховатский Ю.И., Замятин М. Н., Седракан А.Р., Вахляев А.В., Борщев Г.Г. Профилактика делирия в кардиохирургии. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2016;11(2):9–14.
- Gorokhovatsky YuI, Zamyatin MN, Sedrakyan AR, Vachlyayev AV, Borshchev GG. Prevention in of delirium in cardiac surgery. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2016;11(2):9–14. (In Russ.).
33. Grant MC, Isada T, Ruzankin P, et al. Opioid-sparing cardiac anesthesia: secondary analysis of an enhanced recovery program for cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2020;131(6):1852–1861. PMID: 32889848. <https://doi.org/10.1213/ANE.00000000000005152>
34. Паромов К.В., Сvirский Д.А., Киров М.Ю. Регионарные методики в практике кардиоанестезиолога: есть ли выбор?. *Анестезиология и реаниматология*. 2021;(6):75–81. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202106175>
- Paromov KV, Svirskii DA, Kirov MYu. Regional anesthesia in cardiac surgery: is there a choice?. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2021;(6):75–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202106175>
35. Guay J, Kopp S. Epidural analgesia for adults undergoing cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD006715. PMID: 30821845. PMCID: PMC6396869. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006715.pub3>
36. Sen AC, Rajan S, Balachandran R, Kumar L, Nair SG. Comparison of perioperative thoracic epidural fentanyl with bupivacaine and intravenous fentanyl for analgesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *Anesth Essays Res*. 2017;11(1):105–109. PMID: 28298766. PMCID: PMC5341684. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.186613>
37. Sharma M, Mehta Y, Sawhney R, Vats M, Trehan N. Thoracic epidural analgesia in obese patients with body mass index of more than 30 kg/m² for off pump coronary artery bypass surgery. *Ann Card Anaesth*. 2010;13(1):28–33. PMID: 20075532. <https://doi.org/10.4103/0971-9784.58831>
38. Greisen J, Nielsen DV, Sloth E, Jakobsen CJ. High thoracic epidural analgesia decreases stress hyperglycemia and insulin need in cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57(2):171–177. PMID: 22762307. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2012.02731.x>
39. Волков Д.А., Паромов К.В., Еремеев А.В., Киров М.Ю. Применение эпидуральной анестезии в коронарной хирургии: за и против. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2020;(2):86–95. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-2-86-95>
- Volkov DA, Paromov KV, Eremeev AV, Kirov MYu. The use of epidural anesthesia in coronary surgery: pro and contra. Review. *Annals of Critical Care*. 2020;(2):86–95. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474x-2020-2-86-95>
40. Okitsu K, Iritakenishi T, Iwasaki M, Imada T, Fujino Y. Risk of hematoma in patients with a bleeding risk undergoing cardiovascular surgery with a paravertebral catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(2):453–457. PMID: 27576217. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.06.002>
41. Wojtyś ME, Wąsikowski J, Wójcik N, et al. Assessment of postoperative pain management and comparison of effectiveness of pain relief treatment involving paravertebral block and thoracic epidural analgesia in patients undergoing posterolateral thoracotomy. *J Cardiothorac Surg*. 2019;14(1):78. PMID: 30992044. PMCID: PMC6469058. <https://doi.org/10.1186/s13019-019-0901-3>
42. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35(1):64–101. PMID: 20052816. <https://doi.org/10.1097/aap.0b013e3181c15c70>
43. Forero M, Adhikary SD, Lopez H, Tsui C, Chin KJ. The erector spinae plane block: a novel analgesic technique in thoracic neuropathic pain. *Reg Anesth Pain Med*. 2016;41(5):621–627. PMID: 27501016. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000451>
44. Choi YJ, Kwon HJ, O J, Cho, et al. Influence of injectate volume on paravertebral spread in erector spinae plane block: an endoscopic and anatomical evaluation. *PLoS One*. 2019;14(10):e0224487. PMID: 31658293. PMCID: PMC6816541. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224487>
45. Ivanusic J, Konishi Y, Barrington MJ. A cadaveric study investigating the mechanism of action of erector spinae blockade. *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43(6):567–571. PMID: 29746445. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000789>
46. Ляхин Р.Е., Шаповалов П.А., Щеголев А.В., Стукалов А.В., Цветков В.Г., Уваров Д.Н. Эффективность использования erector spinae plane блокады при кардиохирургических операциях: систематический обзор и метаанализ. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;(6):29–43. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202206129>
- Lakhin RE, Shapovalov PA, Shchegolev AV, Stukalov AV, Tsvetkov VG, Uvarov DN. Effectiveness of erector spinae plane blockade in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2022;(6):29–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202206129>
47. Thomas KP, Sainudeen S, Jose S, Nadhari MY, Macaire PB. Ultrasound-guided parasternal block allows optimal pain relief and ventilation improvement after a sternal fracture. *Pain Ther*. 2016;5(1):115–122. PMID: 27001634. PMCID: PMC4912971. <https://doi.org/10.1007/s40122-016-0050-5>

48. Barr AM, Tutungi E, Almeida AA. Parasternal intercostal block with ropivacaine for pain management after cardiac surgery: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007;21(4):547–553. PMID: 17678782. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2006.09.003>

49. Sepolvere G, Fusco P, Tedesco M, Scimia P. Bilateral ultrasound-guided parasternal block for postoperative analgesia in cardiac surgery: could it be the safest strategy?. *Reg Anesth Pain Med*. 2020;45(4):316–317. PMID: 31964853. <https://doi.org/10.1136/rapm-2019-100872>

50. Заболотский Д.В., Корячкин В.А., Савенков А.Н., Фелькер Е.Ю., Лавренчук А.В. Влияние дексаметазона на качество анальгетического эффекта периферических блокад. *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2017;11(2):84–89. <https://doi.org/10.18821/1993-6508-2017-11-2-84-89>

Zabolotskii DV, Koriachkin VA, Savenkov AN, Fel'ker EY, Lavrenchuk AV. Effect of dexamethasone on quality of the analgesic effect of peripheral blockades. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2017;11(2):84–89. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1993-6508-2017-11-2-84-89>

Сведения об авторах

Джопуа Максим Астамурович, врач-анестезиолог – реаниматолог, отделение анестезиологии реанимации № 2.1, Онкологический центр Лапино-2 (Лапино, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9950-2814>

Эзугбая Бека Сосоевич, к. м. н., врач-анестезиолог – реаниматолог, Ильинская больница (д. Глухово, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0271-4643>

Аветисян Ваагн Ашотович, врач-анестезиолог – реаниматолог, Ильинская больница (д. Глухово, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6555-7369>

Груздев Вадим Евгеньевич, к. м. н., врач-анестезиолог – реаниматолог, заведующий отделением анестезиологии и реанимации № 2.1, Онкологический центр Лапино-2 (Лапино, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9454-0002>

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

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Maksim A. Dzhopua, Anesthesiologist-Intensivist, Anesthesiology and Resuscitation Division No. 2.1, Lapino-2 Cancer Center (Lapino, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9950-2814>

Beka S. Ezugbaia, Cand. Sci. (Med.), Anesthesiologist-Intensivist, Ilyinskaya Hospital (Glukhovo, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0271-4643>

Vaagn A. Avetisian, Anesthesiologist-Intensivist, Ilyinskaya Hospital (Glukhovo, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6555-7369>

Vadim E. Gruzdev, Cand. Sci. (Med.), Anesthesiologist-Intensivist, Head of Anesthesiology and Resuscitation Division No. 2.1, Lapino-2 Cancer Center (Lapino, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9454-0002>

Victor A. Koriachkin, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Anesthesiology, Intensive Care, and Emergency Pediatrics Department named after V.I. Gordeev, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3400-8989>

Conflict of interest: none declared.



Таргетная терапия в лечении муковисцидоза у детей

©А.В. Бурлуцкая¹, В.Ю. Брисин², А.В. Статова¹, О.Ю. Зенкина¹, Ю.В. Писоцкая^{1*}

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

²Детская краевая клиническая больница, Краснодар, Россия

* Ю.В. Писоцкая, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4, ms.pisotskaya2017@gmail.com

Поступила в редакцию 28 августа 2023 г. Исправлена 5 октября 2023 г. Принята к печати 18 октября 2023 г.

Резюме

Мутация в гене *CFTR* нарушает работу одноименного белка, который располагается на поверхности апикальной мембраны эпителиальных клеток и функционирует как хлорный канал. Открытие патогенетических лекарств – CFTR-модуляторов является достижением в терапии муковисцидоза.

Цель работы: Анализ современных научных работ отечественных и зарубежных авторов, посвященных таргетной терапии муковисцидоза у детей. В статье также освещены историческая справка о муковисцидозе, эволюция в диагностике и лечении данной патологии, механизмы воздействия таргетной терапии при лечении муковисцидоза.

Ключевые слова: CFTR-модуляторы, дети, гены, мутация

Цитировать: Бурлуцкая А.В., Брисин В.Ю., Статова А.В., Зенкина О.Ю., Писоцкая Ю.В. Таргетная терапия в лечении муковисцидоза у детей. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;8(4):142–147. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-142-147>

Targeted Therapy for Cystic Fibrosis in Children

©Alla V. Burlutskaya¹, Viktor Yu. Brisin², Anastasia V. Statova¹,
Oksana Yu. Zenkina¹, Julia V. Pisotskaya^{1*}

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

²Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar, Russian Federation

* Julia V. Pisotskaya, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, ms.pisotskaya2017@gmail.com

Received: August 28, 2023. Received in revised form: October 5, 2023. Accepted: October 18, 2023.

Abstract

A mutation in the *CFTR* gene causes the malfunctioning of the CFTR protein that is located on the apical membrane of epithelial cells and functions as a chloride channel. The discovery of CFTR modulators is an advance in cystic fibrosis treatment.

Objective: To analyze modern Russian and foreign literature on targeted therapy for cystic fibrosis in children. We also describe the history of cystic fibrosis, evolution in its diagnosis and treatment, and mechanisms behind targeted therapy for cystic fibrosis.

Keywords: CFTR modulators, children, genes, mutation

Cite this article as: Burlutskaya AV, Brisin VYu, Statova AV, Zenkina OYu, Pisotskaya JV. Targeted therapy for cystic fibrosis in children. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;8(4):142–147. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-142-147>



Муковисцидоз (МВ) или кистозный фиброз – тяжелое генетическое заболевание, которое передается по аутосомно-рецессивному типу, характеризуется поражением всех экзокринных желез, а также жизненно важных органов и систем [1, 2]. История изучения заболевания началась в 1905 г., когда австрийский иммунолог К. Landsteiner впервые описал деструктивные изменения в поджелудочной железе у двух детей с мекониальной непроходимостью. На связь патологии поджелудочной железы и наличие аномально вязкого секрета в бронхах обратили внимание G. Fanconi и соавт. (1936) [3]. Название «mucoviscidosis» заболевание получило в начале 1940-х гг., когда многие специалисты выявляли так называемые «пробки» из мокроты у пациентов с длительным кашлем, что стало ключевым симптомом данного состояния. Обнаружение патологии потовых желез, как источника потери соли и обезвоживания, стало настоящим открытием. В это время было предложено исследование на определение концентрации Cl^- и Na^+ в потовой жидкости, однако оно создавало угрозу гипертермии, так как для получения больших объемов потовой жидкости для анализа применяли способ обертывания тела пленкой. Только в 1959 г. Гибсоном и Куком был предложен способ определения концентрации хлоридов пота биохимическим методом, что на сегодняшний день является «золотым стандартом» диагностики МВ.

В 70-е годы XX в. муковисцидоз описывали как гетерогенное заболевание, поражающее дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт и мужскую репродуктивную систему. Ген *CFTR* – регулятор трансмембранной проводимости (муковисцидозный трансмембранный регулятор, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) открыли только в 1989 г. Позже стали известны патогенез и причины этого заболевания [3, 4]. Было выявлено, что дефект в гене связан с мутациями регулятора трансмембранной проводимости, который кодирует одноименный белок. Этот белок регулирует транспорт ионов хлора через мембраны клеток, что в свою очередь приводит к выделению чрезмерно вязкого секрета и в дальнейшем вызывает обструкцию каналов и дисфункцию органов [5, 6].

Обнаружено почти 2 тыс. геномных мутаций, ответственных за развитие симптомов МВ. Наиболее распространенные из них в России: F508del (52,79%), CFTRdele2,3 (6,32%), E92K (2,65%), 2184insA (2,02%), 3849 + 10kbC > T (1,65%), 2143delT (1,65%), G542X (1,33%), N1303K (1,33%), W1282X (1,11%), L138ins (1,06%).

В Российской Федерации частота муковисцидоза по данным ФГБНУ «Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова» составляет 1 на 9 тыс. новорожденных. Среди народов Кавказа муковисцидоз встречается гораздо чаще – 1 случай на 2500 жи-

ворождений. По разным оценкам, муковисцидозом страдают от 70 до 100 тыс. человек во всем мире. Тяжесть заболевания и вариабельность клинической картины зависят от разнообразия генетических мутаций и разного характера их проявлений [7].

Нарушается транспорт ионов хлора через слизистую бронхиального дерева, вследствие чего вязкая слизь обтурирует дыхательные пути – это играет ключевую роль в патогенезе хронического воспаления легких и дыхательной недостаточности при МВ. Сначала происходят изменения в бронхиальном дереве и носовых пазухах, также наблюдается изменение панкреатического сока и желчи (стужение). Вследствие этих процессов накапливаемая мокрота вызывает воспаление и обструкцию, повреждая дыхательные пути. Это ухудшает функциональную способность легких. Стужение панкреатического сока приводит к экзокринной недостаточности поджелудочной железы, воспалительным заболеваниям кишечника, поражению ткани поджелудочной железы и развитию в последующем МВ-ассоциированного сахарного диабета [8].

Ранняя диагностика заболевания обеспечивает своевременное начало терапии и повышает ее эффективность. Генетическое консультирование семьи направлено на рождение здорового ребенка, а пренатальная диагностика МВ способствует улучшению прогноза для жизни больного ребенка.

Диагностический поиск включает в себя несколько этапов: это и преимплантационная диагностика, и неонатальный скрининг, и проведение исследований при наличии клинических проявлений, а также генетическое исследование родственников пациента для исключения МВ [9]. ДНК-диагностика помогает сделать прогноз при развитии экзокринной недостаточности поджелудочной железы, это важно при назначении заместительной терапии панкреатическими ферментами, а также при поиске редких мутаций обеспечить выбор таргетного препарата.

Интенсивное изучение гена *CFTR* привело к открытию новых подходов в лечении МВ. Самым значимым из них является современная терапия, направленная на восстановление структуры и функции белка CFTR [10].

Симптоматическая терапия при МВ и сегодня играет важную роль в жизни больного, способствуя устранению основных патогенетических звеньев: разжижению вязкой слизи, уменьшению бактериального воспаления в бронхиальном дереве, компенсации функции поджелудочной железы. Одним из направлений в терапии МВ рассматриваются противовоспалительные препараты:

Азитромицин в основном влияет на провоспалительный фактор некроза опухоли- α , снижая его выработку.

Успешно используемые при бронхиальной астме антагонисты лейкотриеновых рецепторов также нашли свое применение у больных МВ. Их действие также направлено на уменьшение уровня провоспалительных цитокинов в крови.

Андекаликсимаб сейчас проходит IIb стадию исследований. Он является антителом к матриксной металлопротеиназе 9, обладая противовоспалительным эффектом. Однако при очень тяжелых формах МВ применение этого препарата ограничено. Это связано с тем, что базовый уровень ОФВ1 для применения этого препарата находится в пределах 40–80% [11, 12].

Также проводятся различные исследования других препаратов, обладающих противовоспалительным эффектом, таких как: ингибитор эластазы AZD9668, альфа-1 антитрипсин, СТХ-4430, JBT-101 [13–15].

Несмотря на то что в разработке противовоспалительной терапии были достигнуты некоторые результаты, все еще существует множество вопросов, связанных с определением наиболее эффективной дозы [16–18].

Кроме того, в лечении МВ также используются известные препараты, которые показали свою эффективность – это дезоксирибонуклеаза, которая используется ингаляционно, гипертонический солевой раствор, ацетилцистеин, амброксола гидрохлорид и др. Кроме того, для того чтобы удалить мокроту из дыхательных путей пациентам необходимо проводить кинезитерапию, включая специальные упражнения дыхательной гимнастики. Важным направлением лечения больных МВ является антибактериальная терапия, ведутся исследования, направленные на разработку новых антибактериальных препаратов, эффективных комбинаций уже применяемых препаратов, новых молекул для лечения инфекций [19, 20].

На сегодняшний день есть список Всемирной организации здравоохранения с актуальными микроорганизмами и антибиотикорезистентностью для разработки антибактериальных препаратов [21, 22].

Благодаря достижениям медицинской науки открытие в 2012 г. препаратов, направленных на восстановление синтеза, транспорта к мембране или работы неполноценного белка МВТР стало важным событием для новой терапии МВ и явилось началом эпохи таргетной терапии муковисцидоза [23, 24]. Модуляторы представляют собой небольшие молекулы, имеющие способность доставки нужного количества белка CFTR или улучшения его функции [25]. Необходимо отметить, что эффективность модуляторов зависит от вида мутации. Было установлено в ряде случаев, что таргетные препараты улучшают функцию легких, уменьшают частоту обострений бронхолегочного процесса, способствуют положительной динамике массы тела и роста [26, 27].

По своей функции все модуляторы делятся на потенциаторы, которые способствуют открытию канала; корректоры, переносящие белок на мембрану; стабилизаторы, которые задерживают CFTR в плазме мембраны; усилители, увеличивающие количество вариантов CFTR. В настоящее время используются 2 класса модуляторов – это потенциаторы и корректоры + потенциаторы [28, 29].

Потенциатор ивакафтор стал первым модулятором, одобренным для применения в 2012 г. Он эффективен у пациентов с мутацией G551D, приводящей к ограничению способности открытия CFTR-канала. Данный модулятор может быть назначен пациентам с 4-месячного возраста. Вторым таргетным препаратом стал лумакафтор/ивакафтор. Он применяется у больных гомозиготных по F508del с 2-х лет. Позже Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) открыты комбинированные препараты элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор и ивакафтор/тезакафтор. Элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор применяется у пациентов с одной из 177 мутаций, включая F508del с 6-и лет [30–32].

Обеспечение таргетными препаратами детей с МВ в Российской Федерации началось в 2021 г. при помощи Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими, в том числе редкими заболеваниями «Круг добра».

Два исследования (TRAFFIC/TRANSPORT) проводились в течение двух лет в Европе, Австралии и Северной Америке, целью которых было изучение эффективности и безопасности таргетного препарата лумакафтор/ивакафтор. Было выяснено, что показатели функции легких улучшились на 15-й день после назначения препарата и составили от 4,3 до 6,7% по ОФВ1. Улучшение ОФВ1 на 5% отмечали 39–46% пациентов, получавших лумакафтор/ивакафтор (в разных режимах дозирования), от 24 до 27% пациентов – на 10% или выше. Частота обострений была значительно ниже в обеих группах, получавших лумакафтор/ивакафтор, чем в группе плацебо и составила 30% и ниже в группе лумакафтора (600 мг/д) и 39% и ниже в группе лумакафтора (400 мг) каждые 12 ч. На 61% снизилась частота обострений, требующих госпитализации, на 56% – частота обострений, требующих внутривенной антибактериальной терапии. ОФВ1 и частота легочных обострений остаются важными для оценки новых методов лечения муковисцидоза, так как являются сильными факторами выживаемости. Изменение ИМТ у пациентов, которые перешли из TRAFFIC/TRANSPORT в исследование PROGRESS, носило стабильно позитивный характер. Среди нежелательных явлений, о которых чаще всего сообщалось в группах лумакафтора/ивакафтора, отмечены преимущественно со стороны органов дыхания,

большинство из них были легкой и средней степени тяжести, включали одышку и стеснение в груди. Нужно принять во внимание, что нежелательные явления в группах пациентов, получавших лумакафтор/ивакафтор, в основном были и проявлениями МВ. Нежелательные явления, связанные с респираторными симптомами, возникали как правило в течение 1–2-х дней после начала терапии и обычно разрешались в течение первых 2–3-х недель терапии [33–35].

Обсуждение

Е.И. Кондратьева и соавт. (2022) добились первых результатов применения таргетных препаратов у российских пациентов. Были использованы два препарата элексафтор/тезакафтор/ивакафтор и ивакафтор/лумакафтор. Оценка проводилась через 3 мес. после начала лечения. В 1-ю группу вошли 23 пациента гомозиготные по F508del. Им был назначен ивакафтор/лумакафтор в дозировке 125 мг/200 мг – 2 таблетки 2 раза в день. Во 2-ю группу вошли 20 пациентов, гетерозиготных по F508del, а также другие варианты гена *CFTR*. Им назначен элексафтор/тезакафтор/ивакафтор в дозировке 100 мг/50 мг/75 мг (2 таблетки утром) и ивакафтор 150 мг вечером. При анализе эффективности препарата ивакафтор/лумакафтор в 1-й группе было значимое увеличение массы тела и роста, снижение проводимости пота. При оценке безопасности нежелательные побочные явления появились у 47,8% пациентов [36].

В отличие от препарата ивакафтор/лумакафтор при анализе эффективности препарата элексафтор/тезакафтор/ивакафтор было показано увеличение следующих показателей: массы тела, ИМТ, ФЖЕЛ, ОФВ1 и хлоридов пота. нежелательные побочные явления наблюдались у 30% пациентов.

Также некоторые исследования были направлены на оценку применения препарата ивакафтор у пациентов с мутацией G551D [37, 38].

Заключение

Таргетная терапия применяется у пациентов с муковисцидозом гомозиготных по мутации F508del в гене *CFTR* с целью патогенетического лечения, повышения количества активного белка CFTR на поверхности клеток экзокринных желез, повышения легочной функции, снижения частоты легочных обострений и замедления прогрессирования заболевания. При назначении таргетной терапии у детей с муковисцидозом необходимо контролировать активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови, исследовать уровень общего билирубина в крови перед началом лечения и каждые 3 мес. в течение первого года терапии, а затем один раз в год проводить исходное и последующие обследования органа зрения на предмет катаракты.

Эффективность терапии следует оценивать через 6 мес. по снижению числа обострений, потребности в антибактериальной терапии, функциональным тестам (потовая проба), показателям спирометрии, ИМТ.

Для достоверной оценки безопасности и эффективности модуляторов требуется немало времени, однако в последнее время проводится все больше исследований, направленных на изучение таргетной терапии МВ. Необходимым является изучение и открытие новой симптоматической терапии, поскольку у таких пациентов также наблюдаются проблемы психоэмоционального характера. Благодаря новым технологиям и усовершенствованию знаний медицинских и научных работников будет возможно улучшить качество жизни пациентов с муковисцидозом.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: А.В. Бурлуцкая, В.Ю. Брисин, А.В. Статова

Написание статьи: Ю.В. Писоцкая, В.Ю. Брисин, А.В. Статова, О.Ю. Зенкина

Исправление статьи: Ю.В. Писоцкая, А.В. Статова

Утверждение окончательной версии: А.В. Бурлуцкая

Author contributions

Concept and design: Burlutskaya, Brisin, Statova

Manuscript drafting: Pisotskaya, Brisin, Statova, Zenkina

Manuscript revising: Pisotskaya, Statova

Final approval of the version to be published: Burlutskaya

Литература/References

1. Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, Российское респираторное общество, Российское трансплантологическое общество, Ассоциация детских врачей Московской области. *Кистозный фиброз (муковисцидоз): Клинические рекомендации*. 2020.
The Union of Pediatricians of Russia, Association of Medical Genetics, Russian Respiratory Society, Russian Transplant Society, Association of Children's Doctors of the Moscow. *Cystic Fibrosis: Clinical Guidelines*. 2020. (In Russ.).
2. Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Ефремова А.С. и др. Состояние здоровья близнецов с генотипом F508del/R334W при муковисцидозе и возможности таргетной терапии. *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(3):74–82. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-3-74-82>
3. Kondratyeva EI, Voronkova AYU, Efremova AS, et al. Health status of twins with cystic fibrosis and F508del/R334W genotype: opportunities of targeted therapy. *Voprosy praktičeskoj pediatrii*. 2022;17(3):74–82. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-3-74-82>
3. Чагай Н.Б., Хайт Г.Я., Вдовина Т.М., Шафорост А.А. Муковисцидоз как полиэндокринное заболевание (обзор литературы). *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(2):28–39. PMID: 34004101. PMCID: PMC8926149. <https://doi.org/10.14341/probl12694>
3. Chagay NB, Khayt GY, Vdovina TM, Shaforost AA. Cystic fibrosis being a polyendocrine disease (review). *Probl Endocrinol (Mosk)*. 2021;67(2):28–39. (In Russ.). PMID: 34004101. PMCID: PMC8926149. <https://doi.org/10.14341/probl12694>

4. Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2021;31(2):226–236. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236>
- Kutsev SI, Izhevskaya VL, Kondratyeva EI. Targeted therapy for cystic fibrosis. *Pulmonologiya*. 2021;31(2):226–236. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236>
5. Симонова О.И., Горина Ю.В., Черневич В.П. Муковисцидоз: прорыв в терапии XXI века. *Российский педиатрический журнал*. 2020;23(1):35–41. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-1-35-41>
- Simonova OI, Gorinova YV, Chernevich VP. Cystic fibrosis: a breakthrough in 21st-century therapy. *Russian Pediatric Journal*. 2020;23(1):35–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-1-35-41>
6. Черменский А.Г., Гембицкая Т.Е., Орлов А.В., Махмутова В.Р. Применение таргетной терапии лумакафтором/ивакафтором у больных муковисцидозом. *Медицинский совет*. 2022;16(4):98–106. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-98-106>
- Chermensky AG, Gembitskaya TE, Orlov AV, Makhmutova VR. The use of targeted therapy lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis. *Meditsinskiy sovet*. 2022;16(4):98–106. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2022-16-4-98-106>
7. Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, Российское респираторное общество, Российское трансплантологическое общество, Ассоциация детских врачей Московской области. *Кистозный фиброз (муковисцидоз): Клинические рекомендации*. 2021.
- The Union of Pediatricians of Russia, Association of Medical Genetics, Russian Respiratory Society, Russian Transplant Society, Association of Children's Doctors of the Moscow. *Cystic Fibrosis: Clinical Guidelines*. 2021. (In Russ.).
8. Graeber SY, Vitzthum C, Mall MA. Potential of intestinal current measurement for personalized treatment of patients with cystic fibrosis. *J Pers Med*. 2021;11(5):384. PMID: 34066648. PMID: PMC8151208. <https://doi.org/10.3390/jpm11050384>
9. Petrova NV, Kashirskaya NY, Vasilyeva TA, et al. Analysis of CFTR mutation spectrum in ethnic Russian cystic fibrosis patients. *Genes (Basel)*. 2020;11(5):554. PMID: 32429104. PMID: PMC7288340. <https://doi.org/10.3390/genes11050554>
10. Kondratyeva E, Bukharova T, Efremova A, et al. Health characteristics of patients with cystic fibrosis whose genotype includes a variant of the nucleotide sequence c.3140-16T>A and functional analysis of this variant. *Genes (Basel)*. 2021;12(6):837. PMID: 34071719. PMID: PMC8229552. <https://doi.org/10.3390/genes12060837>
11. Pinto MC, Silva IAL, Figueira MF, Amaral MD, Lopes-Pacheco M. Pharmacological modulation of ion channels for the treatment of cystic fibrosis. *J Exp Pharmacol*. 2021;(13):693–723. PMID: 34326672. PMID: PMC8316759. <https://doi.org/10.2147/JEP.S255377>
12. Graeber SY, Vitzthum C, Mall MA. Potential of intestinal current measurement for personalized treatment of patients with cystic fibrosis. *J Pers Med*. 2021;11(5):384. PMID: 34066648. PMID: PMC8151208. <https://doi.org/10.3390/jpm11050384>
13. Berkers G, van Mourik P, Vonk AM, et al. Rectal organoids enable personalized treatment of cystic fibrosis. *Cell Rep*. 2019;26(7):1701–1708.e3. PMID: 30759382. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.01.068>
14. Ramalho AS, Fürstová E, Vonk AM, et al.; Belgian Organoid Project. Correction of CFTR function in intestinal organoids to guide treatment of cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2021;57(1):1902426. PMID: 32747394. <https://doi.org/10.1183/13993003.02426-2019>
15. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: a disease with a new face. *Acta Paediatr*. 2020;109(5):893–899. PMID: 31899933. <https://doi.org/10.1111/apa.15155>
16. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. *Front Pharmacol*. 2016;7:275. PMID: 27656143. PMID: PMC5011145. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00275>
17. Mall MA, Mayer-Hamblett N, Rowe SM. Cystic fibrosis: emergence of highly effective targeted therapeutics and potential clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(10):1193–1208. PMID: 31860331. PMID: PMC7233349. <https://doi.org/10.1164/rccm.201910-1943SO>
18. Fajac I, Wainwright CE. New treatments targeting the basic defects in cystic fibrosis. *Presse Med*. 2017;46(6 Pt 2):165–175. PMID: 28554723. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.01.024>
19. Shaw M, Khan U, Clancy JP, et al; PROSPECT Investigators of the Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network. Changes in LCI in F508del/F508del patients treated with lumacaftor/ivacaftor: results from the prospect study. *J Cyst Fibros*. 2020;19(6):931–933. PMID: 32513528. PMID: PMC9125683. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.05.010>
20. Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G, et al. Progression of lung disease in preschool patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1216–1225. PMID: 27943680. PMID: PMC5439018. <https://doi.org/10.1164/rccm.201610-2158OC>
21. Burgel PR, Durieu I, Chiron R, et al; French Cystic Fibrosis Reference Network study group. Clinical response to lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis according to baseline lung function. *J Cyst Fibros*. 2021;20(2):220–227. PMID: 32591294. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.06.012>
22. Clancy JP, Cotton CU, Donaldson SH, et al. CFTR modulator therotyping: current status, gaps and future directions. *J Cyst Fibros*. 2019;18(1):22–34. PMID: 29934203. PMID: PMC6301143. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.05.004>
23. Southern KW, Patel S, Sinha IP, Nevitt SJ. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD010966. PMID: 30070364. PMID: PMC6513216. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010966.pub2>
24. Schwarz C, Sutharsan S, Epaud R, et al. Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis who stopped lumacaftor/ivacaftor due to respiratory adverse events. *J Cyst Fibros*. 2021;20(2):228–233. PMID: 32586736. PMID: PMC9187869. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.06.001>
25. Nichols AL, Davies JC, Jones D, Carr SB. Restoration of exocrine pancreatic function in older children with cystic fibrosis on ivacaftor. *Paediatr Respir Rev*. 2020;35:99–102. PMID: 32386958. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.04.003>
26. Mainz JG, Arnold C, Hentschel J, Tabori H. Effects of ivacaftor in three pediatric siblings with cystic fibrosis carrying the mutations G551D and F508del. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2018;54(4):232–234. PMID: 29103672. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.09.012>
27. Megalaa R, Gopalareddy V, Champion E, Goralski JL. Time for a gut check: pancreatic sufficiency resulting from CFTR modulator use. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(8):E16–E18. PMID: 31066218. <https://doi.org/10.1002/ppul.24353>
28. Middleton PG, Mall MA, Dřevinek P, et al; VX17-445-102 Study Group. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809–1819. PMID: 31697873. PMID: PMC7282384. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908639>
29. Misgault B, Chatron E, Reynaud Q, et al. Effect of one-year lumacaftor-ivacaftor treatment on glucose tolerance abnormalities

in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2020;19(5):712–716. PMID: 32201160. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.03.002>

30. Bailey J, Rozga M, McDonald CM, et al. Effect of CFTR modulators on anthropometric parameters in individuals with cystic fibrosis: an evidence analysis center systematic review. *J Acad Nutr Diet.* 2021;121(7):1364–1378.e2. PMID: 32532673. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2020.03.014>

31. Giuliano KA, Wachi S, Drew L, et al. Use of a high-throughput phenotypic screening strategy to identify amplifiers, a novel pharmacological class of small molecules that exhibit functional synergy with potentiators and correctors. *SLAS Discov.* 2018;23(2):111–121. PMID: 28898585. PMCID: PMC5784457. <https://doi.org/10.1177/2472555217729790>

32. Li H, Valkenier H, Thorne AG, et al. Anion carriers as potential treatments for cystic fibrosis: transport in cystic fibrosis cells, and additivity to channel-targeting drugs. *Chem Sci.* 2019;10(42):9663–9672. PMID: 32055336. PMCID: PMC6984391. <https://doi.org/10.1039/c9sc04242c>

33. Ridley K, Condren M. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor: the first triple-combination cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulating therapy. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2020;25(3):192–197. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.3.192>

34. Захезина АО. Оценка показателей внешнего дыхания у подростков. *Forcipe.* 2021;4(S1):132–133.

Zakhezina AO. Assessment of external respiration in adolescents. *Forcipe.* 2021;4(S1):132–133. (In Russ.).

35. Rafeeq MM, Murad HAS. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *J Transl Med.* 2017;15(1):84. PMID: 28449677. PMCID: PMC5408469. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1193-9>

36. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Шерман В.Д. и др. Первые результаты терапии двумя CFTR-модуляторами при муковисцидозе в детском возрасте. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2022;101(3):98–105. <https://doi.org/10.24110/0031-403x-2022-101-3-98-105>

Kondratyeva EI, Odinaeva ND, Sherman VD, et al. First results of treatment with two CFTR-modulators for cystic fibrosis in childhood. *Pediatrics Journal named after GN Speransky.* 2022;101(3):98–105. (In Russ.). <https://doi.org/10.24110/0031-403x-2022-101-3-98-105>

37. Elborn JS, Ahuja S, Springman E, Mershon J, Grosswald R, Rowe SM. EMPIRE-CF: a phase II randomized placebo-controlled trial of once-daily, oral acebilustat in adult patients with cystic fibrosis – study design and patient demographics. *Contemp Clin Trials.* 2018;72:86–94. PMID: 30056216. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2018.07.014>

38. Aalbers BL, de Winter-de Groot KM, Arets HGM, et al. Clinical effect of lumacaftor/ivacaftor in F508del homozygous CF patients with FEV₁ ≥ 90% predicted at baseline. *J Cyst Fibros.* 2020;19(4):654–658. PMID: 31924546. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.12.015>

Сведения об авторах

Бурлуцкая Алла Владимировна, д. м. н., заведующая кафедрой педиатрии № 2, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

Брисин Виктор Юрьевич, врач-педиатр, пульмонолог, заведующий пульмонологическим отделением, Детская краевая клиническая больница (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0008-4947-5660>

Статова Анастасия Васильевна, к. м. н., доцент кафедры педиатрии № 2, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3632-1386>

Зенкина Оксана Юрьевна, ассистент кафедры педиатрии № 2, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0001-4834-6655>

Писоцкая Юлия Васильевна, ординатор кафедры педиатрии № 2, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0674-7194>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Alla V. Burlutskaya, Dr. Sci. (Med.), Head of Pediatrics Department No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

Viktor Yu. Brisin, Pediatrician, Pulmonologist, Head of the Pulmonology Division, Children’s Regional Clinical Hospital (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0008-4947-5660>

Anastasia V. Statova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at Pediatrics Department No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3632-1386>

Oksana Yu. Zenkina, Assistant Professor at Pediatrics Department No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0001-4834-6655>

Julia V. Pisotskaya, Resident, Pediatrics Department No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0674-7194>

Conflict of interest: none declared.



Станислав Владимирович Очаповский. 145 лет со дня рождения известного офтальмолога, доктора медицинских наук, профессора

©Л.А. Каленич^{1*}, С.Н. Сахнов²

¹ Кубанский медицинский институт, Краснодар, Россия

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* Л.А. Каленич, Кубанский медицинский институт, 350015, Краснодар, ул. Буденного, 198, kalenich.lira@yandex.ru

Поступила в редакцию 20 июля 2023 г. Исправлена 15 августа 2023 г. Принята к печати 10 сентября 2023 г.

Резюме

Станислав Владимирович Очаповский (1878–1945) – доктор медицинских наук, профессор, известный врач-офтальмолог, Заслуженный деятель науки РСФСР, организатор борьбы с трахомой на Северном Кавказе.

Станислав Владимирович создал кубанскую научную школу офтальмологов, стал основоположником работ по краеведческой медицине и офтальмологии, долгие годы являлся общественным деятелем и краеведом. Почетный гражданин Кавказа, аула Учкулан и поселка Беслан С.В. Очаповский оставил богатое научное наследие и уникальный опыт организации хирургической помощи среди населения Кубани и Кавказа.

Ключевые слова: С.В. Очаповский, офтальмолог, трахома, организация хирургической помощи среди населения

Цитировать: Каленич Л.А., Сахнов С.Н. Станислав Владимирович Очаповский. 145 лет со дня рождения известного офтальмолога, доктора медицинских наук, профессора. *Иновационная медицина Кубани.* 2023;8(4):148–151. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-148-151>

Stanislav Vladimirovich Ochapovsky. The 145th Anniversary of the Birth of the Renowned Ophthalmologist, Doctor of Medical Science, Professor

©Lira A. Kalenich^{1*}, Sergey N. Sakhnov²

¹ Kuban Medical Institute, Krasnodar, Russian Federation

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Lira A. Kalenich, Kuban Medical Institute, ulitsa Budennogo 198, Krasnodar, 350015, Russian Federation, kalenich.lira@yandex.ru

Received: July 20, 2023. Received in revised form: August 15, 2023. Accepted: September 10, 2023.

Abstract

Professor Stanislav Vladimirovich Ochapovsky (1878–1945)—Doctor of Medical Science, Honored Scientist of the Russian Soviet Federative Socialist Republic—was a Soviet ophthalmologist, public figure, local historian, and honorary citizen of the Caucasus, Uchkulan, and Beslan. He organized the fight against trachoma in the North Caucasus, founded the school of Kuban ophthalmology, and laid the groundwork for regional medicine and ophthalmology.

Keywords: Stanislav Vladimirovich Ochapovsky, ophthalmologist, trachoma, surgical care organization

Cite this article as: Kalenich LA, Sakhnov SN. Stanislav Vladimirovich Ochapovsky. The 145th anniversary of the birth of the renowned ophthalmologist, doctor of medical science, professor. *Innovative Medicine of Kuban.* 2023;8(4):148–151. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-148-151>



Введение

По прошествии десятилетий Станислав Владимирович Очаповский живет в памяти людей как выдающийся ученый, врач, блестящий лектор, энтузиаст краеведения, талантливый преподаватель и научный руководитель многочисленных кадров врачей-офтальмологов [1, 2].

Уроженец Белоруссии, Минской губернии, Слуцкого уезда, Станислав Владимирович родился в селе Йодчица 1 февраля 1878 г. в семье служащего. В 1896 г. он окончил с золотой медалью Слуцкую гимназию, в 1901 г. – с отличием Императорскую Военно-медицинскую академию в Петербурге (1896–1904 гг.) и по конкурсу научных работ остался при академической клинике для усовершенствования в избранной специальности «офтальмология» у профессора Л.Г. Белярмина, а по «физиологии» – у профессора И.П. Павлова.

15 мая 1904 г. Станиславу Владимировичу за блестяще защищенную диссертацию «Флегмона орбиты» была присвоена ученая степень доктора медицины. Затем 26-летний Очаповский, отказавшись отграничной командировки, которая открывала ему путь к занятию в недалеком будущем кафедры, отправился на Кавказ отрабатывать стипендию, которую он получал от Военного ведомства во время обучения в академии. Возглавил глазную лечебницу Красного Креста в Пятигорске, затем работал в Батуми и Тифлисе.

Период самостоятельной работы был плодотворным. Накоплен богатый практический материал по офтальмологии. В это время Очаповский знакомился как с русской, так и иностранной литературой по офтальмологии. Он владел французским, немецким, английским и древнелатинским языками.

В декабре 1909 г. Станислав Владимирович по приглашению Кубанского казачьего войска переехал в бывший Екатеринодар на должность заведующего глазным отделением Екатеринодарской войсковой больницы (на 84 койки), при которой имелась амбулатория Общества попечительства о слепых с бесплатным приемом.

Ознакомившись с положением врачебного дела, Станислав Владимирович пришел к неутешительному выводу: «Трахома в Кубанской области распространена в такой степени, что оставляет далеко позади себя все другие местности России», о чем в середине апреля 1911 г. доложил на I Кубанском съезде врачей. Для организации лечения больных предлагалось сформировать «летучие глазные отряды».

С.В. Очаповский, отличавшийся большой инициативой, неутомимой энергией, при малых штатах сумел превратить отделение в офтальмологический центр, куда стекались больные со всего Северного Кавказа. Станислав Владимирович широко стал использовать метод амбулаторных операций (даже экстракции катаракты) для больных, не имеющих материальной возможности лечиться стационарно.

В 1920 г. началась новая страница в биографии Очаповского: он член комиссии по организации Кубанского государственного университета с медицинским факультетом при нем. Глазное отделение больницы преобразовано в клинику под руководством С.В. Очаповского. Одновременно Станислав Владимирович стал преподавателем глазных болезней в Екатеринодарской военно-фельдшерской школе (1910–1920). Осенью 1921 г. медицинский факультет Кубанского университета был преобразован в самостоятельный Кубанский медицинский институт имени Красной Армии. Станислав Владимирович – организатор (1920) и заведующий кафедрой глазных болезней медицинского института (1920–1945).

Он много оперировал и любил работать в операционной. В перерывах с теми, кто присутствовал, обсуждал детали проведенных операций, осложнения и возможности их преодоления. Желающих посмотреть операции Станислава Владимировича всегда было достаточно. Это была уникальная школа офтальмологии.

Опытный педагог С.В. Очаповский подготовил десятки высококвалифицированных врачей-окулистов и ученых. Создал свою научную школу, получившую широкое признание в стране. Около сотни врачей – учеников профессора Очаповского работали по всему Советскому Союзу. Еще при жизни Станислава Владимировича трое из них: профессора М.З. Попов (Смоленский мединститут), Н.М. Павлов (Ставропольский мединститут) и И.А. Шарковский (Сталинградский мединститут) возглавляли кафедры глазных болезней. Еще четверо его учеников руководили кафедрами уже после смерти учителя: профессор М.Н. Бугулов (Северо-Осетинский мединститут), Н.В. Очаповская (Кубанский мединститут), Н.А. Юшко (Кубанский мединститут) и к. м. н. А.И. Липовская (Кубанский медицинский институт).

Станислав Владимирович опубликовал 112 работ (в т.ч. разделы в ряде руководств по офтальмологии), посвященных глазным заболеваниям народов Северного Кавказа, эпидемиологии трахомы, поражению глаз при лепре, патологии роговой оболочки, генезу рефракции человеческого глаза, близорукости, патологии зрительного нерва, блефаропластике свободным лоскутом кожи. Автор ряда статей в 1-м издании Большой медицинской энциклопедии.

С момента основания кафедры ведущей проблемой в научной деятельности было изучение краевой патологии. Поскольку основное место в заболеваемости органа зрения принадлежало трахоме, первый период (1920–1940) был посвящен изучению эпидемиологии, клиники, а также лечению трахомы и организации борьбы с ней [3, 4].

Во время работы 22 «летучих глазных отрядов» было проведено 8 тыс. операций, принято 200 тыс. первичных больных. Вместе со своими учениками

Станислав Владимирович оказал помощь больным от Черного и Азовского до Каспийского моря, от донских степей до Азербайджана. Люди, прежде обреченные на слепоту, прозревали. К 1960 г. работа 58 отрядов завершилась ликвидацией трахомы – болезни нищеты и бескультурия на Северном Кавказе.

С 1941 г. сотрудники кафедры под руководством профессора С.В. Очаповского, продолжая изучение основных проблем краевой патологии (трахома, рефракция, онкология, лепра), главное внимание уделяли лечению и реабилитации инвалидов по зрению после военной травмы. Станислав Владимирович в период Великой Отечественной Войны оказывал постоянную помощь в работе эвакуационных госпиталей городов Краснодара, Еревана и Тюмени.

Профессор С.В. Очаповский создал новое направление – «краеведческая офтальмология», чем удалось разрешить целый ряд вопросов, имеющих большое научное и практическое значение. Он исследовал климатические, биолого-географические, бытовые, социальные, культурно-исторические факторы и особенности глазных болезней у жителей Кубани и Северного Кавказа.

С.В. Очаповский являлся членом редакционных коллегий журналов «Архив офтальмологии», «Вестник офтальмологии», «Советский вестник офтальмологии».

Наряду с большой педагогической, научной и общественной деятельностью С.В. Очаповский выполнил огромную лечебную работу: за 35 лет на Кубани около 400 тыс. первичных больных получили квалифицированную помощь в консультативной амбулатории, проведены 35 тысяч операций. Он был великодушный диагност и хирург.

С.В. Очаповский установил тесную зависимость общей и глазной патологии с историческими, географическими и социально-экономическими факторами, возможность использования природных богатств в общем комплексе лечения глазных болезней (йодисто-бромистых, сероводородных и нарзанных ванн).

Деятельность С.В. Очаповского не ограничилась стенами клиники.

Труд С.В. Очаповского заслужил глубокую признательность народа. В 1926 г. ученый за успехи в труде был награжден Советским правительством орденом Трудового Красного Знамени. Директор Кубанского медицинского института Н.Ф. Мельников-Разведенков искренне писал, что ценит в Очаповском «выдающегося ученого специалиста, честного, правдивого академического деятеля», который, будучи профессором, продолжает вести обычный амбулаторный прием, чтобы помочь больным. Его имя присвоено консультативной глазной амбулатории и краснодарской краевой клинической больнице № 1.

В честь 90, 100, и 110-летия со дня рождения профессора С.В. Очаповского кафедрой глазных болезней

Кубанского медицинского института им. Красной Армии и Краснодарским краевым научным обществом глазных врачей в 1968, 1978 и 1988 гг. проведены 3 научно-практических конференции офтальмологов Северного Кавказа с изданием трех сборников научных работ, посвященных клинике, диагностике и лечению тяжелых повреждений органа зрения [5, 6].

Профессор Станислав Владимирович Очаповский – яркая личность среди представителей медицины нашей страны. Недаром коллеги того времени называли его «Баян (певец) русской офтальмологии». В 1999 г., подводя итоги второго тысячелетия жизни человечества и XX века, краснодарский издательско-полиграфический центр «Перспективы образования» и краевое историческое общество поставили цель – определить символическую десятку земляков, внесших наибольший вклад в развитие народного хозяйства, науки, культуры, образования, прославивших Кубань ратными и другими подвигами. В результате проведенного двухэтапного голосования выяснилось: профессор С.В. Очаповский, по мнению жителей края, – в символической десятке земляков акции «Кубань – личность века». Офтальмологи Кубани гордятся тем, что являются продолжателями дела своего знаменитого земляка.

Вклад авторов

Разработка концепции: Все авторы

Подготовка и редактирование текста: Все авторы

Визуализация: Каленич

Ресурсное обеспечение исследования: Сахнов

Утверждение окончательного варианта статьи:

Все авторы

Author contributions

Conceptualization: All authors

Manuscript drafting and revising: All authors

Visualization: Kalenich

Resources: Sakhnov

Final approval of the version to be published: All authors

Литература/References

1. Анфимов В.Я. Станислав Владимирович Очаповский. *Труды Кубанского медицинского института*. 1941;(13):7. Anfimov VYa. Stanislav Vladimirovich Ochapovsky. *Trudy Kubanskogo meditsinskogo instituta*. 1941;(13):7. (In Russ.).
2. Очаповский Станислав Владимирович. В: *Большая медицинская энциклопедия*. Т. 18. Советская энциклопедия; 1982:206. Ochapovsky Stanislav Vladimirovich. In: *Bolshaya meditsinskaya entsiklopediya*. Vol 18. Sovetskaya entsiklopediya; 1982:206. (In Russ.).
3. Очаповский Станислав Владимирович. В: Под ред. Б.А. Войцеховича. *Кубанская государственная медицинская академия (1920–2000): информационно-справочный сборник*. Изд. 2-е, перераб. и доп. Адыгея; 2000:197–233. Ochapovsky Stanislav Vladimirovich. In: Voitsekhovich BA, ed. *Kuban State Medical Academy (1920-2000): Information and Reference Publication*. 2nd rev ed. Adygea; 2000:197–233. (In Russ.).

4. Юшко Н.А., Липовская А.И. Станислав Владимирович Очаповский (к 100-летию со дня рождения). *Вестник офтальмологии*. 1978;(5):206.

Yushko NA, Lipovskaya AI. Stanislav Vladimirovich Ochapovsky (the 100th anniversary of the birth). *Vestnik oftalmologii*. 1978;(5):206. (In Russ.).

5. Еременко А.И., Каленич Л.А. Станислав Владимирович Очаповский – личность Кубани XX века. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010;(5):30–32.

Eryomenko AI, Kalenich LA. Stanislav Vladimirovich Ochapovsky – the person of Kuban of the XXth century. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2010;(5):30–32. (In Russ.).

6. Сахнов С.Н., Каленич Л.А. К 135-летию со дня рождения профессора Станислава Владимировича Очаповского. *Кубанский научный медицинский вестник*, 2013;(2):105–107.

Sakhnov SN, Kalenich LA. By 135 anniversary of professor Stanislav Vladimirovich Ochapovsky. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2013;(2):105–107. (In Russ.).

Сведения об авторах

Каленич Лира Александровна, к. м. н., профессор Российской Академии естественных наук, доцент кафедры хирургических болезней с курсом офтальмологии,

оториноларингологии, лучевой диагностики и терапии, Кубанский медицинский институт (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3922-4832>

Сахнов Сергей Николаевич, к. э. н., д. м. н., академик Российской Академии естественных наук, заведующий кафедрой глазных болезней, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2100-2972>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Lira A. Kalenich, Cand. Sci. (Med.), Professor at the Russian Academy of Natural Sciences, Associate Professor at the Department of Surgical Diseases with Course of Ophthalmology, Otorhinolaryngology, Diagnostic Radiology, and Radiotherapy, Kuban Medical Institute (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3922-4832>

Sergey N. Sakhnov, Cand. Sci. (Econ.), Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Eye Diseases Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2100-2972>

Conflict of interest: none declared.

