

ИННОВАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА КУБАНИ

научно-практический журнал

Наименование издания:

«Инновационная
медицина Кубани»

Учредитель и издатель:

ГБУЗ «НИИ – Краевая клини-
ческая больница № 1 имени
профессора С.В. Очаповского»
Министерства здравоохране-
ния Краснодарского края

Адрес учредителя и издателя:

350086, Краснодар,
ул. 1 Мая, 167

Адрес редакции:

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

Журнал «Инновационная ме-
дицина Кубани» зарегистри-
рован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
09.12.2015 г.

Регистрационный номер:

Эл № ФС77-83025
от 31 марта 2022 г.

Периодичность издания:

4 раза в год

Ответственный редактор:

С.А. Шевчук
imk-journal@mail.ru

Редактор, переводчик:

Н.В. Кравченко
kkb1research@miackuban.ru

Цена свободная

Сайт

<https://www.innovmedkub.ru>

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

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

Инновационная медицина Кубани

Научно-практический журнал

Том 9, № 1

2024

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

Дж. Колиакос, д. м. н., проф., Университет Аристотеля в Сало-
никах, Салоники, Греция

Дж. Бионди-Зоккаи, д. м. н., проф., Римский университет
«Сапиенца», Латина, Италия

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

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

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

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

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

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

Н.В. Погосова, д. м. н., проф., Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова,
Москва, Российская Федерация

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

Г.Г. Музлаев, д. м. н., проф., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Рос-
сийская Федерация

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

И.И. Затевахин, д. м. н., проф., акад. РАН, Российский наци-
ональный 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-исследова-
тельный институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовско-
го, Москва, Российская Федерация

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

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

А.А. Грицкевич, д. м. н., проф., Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского, Мос-
ква, Российская Федерация

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

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

В.В. Голубцов, д. м. н., проф., Кубанский государственный ме-
дицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

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

И.М. Быков, д. м. н., проф., Кубанский государственный
медицинский университет, Краснодар, Российская Феде-
рация

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

В.А. Жихарев, д. м. н., НИИ-ККБ № 1, Краснодар, Россий-
ская Федерация

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

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

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

А.Н. Федорченко, д. м. н., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Рос-
сийская Федерация

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

Е.Ф. Филиппов, д. м. н., Кубанский государственный меди-
цинский университет, Краснодар, Российская Федерация

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

И.С. Поляков, к. м. н., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Россий-
ская Федерация

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

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

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

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

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

С.Н. Алексеенко, д. м. н., Кубанский государственный ме-
дицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

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

П. Голдстроу, д. м. н., проф., Королевская больница Бромп-
тона, Национальный институт лечения заболеваний сер-
дца и легких, Лондон, Великобритания

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

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

Journal title:
Innovative Medicine of Kuban

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Innovative Medicine of Kuban

Innovatsionnaya meditsina Kubani

Scientific and Practical Journal

Vol. 9 No. 1.
2024

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

George Koliakos, Dr. Sci. (Med.), Professor, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece
Giuseppe Biondi-Zoccal, Dr. Sci. (Med.), Professor, Sapienza University of Rome, Latina, Italy
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
Nana V. Pogosova, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Moscow, Russian Federation
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
Alexander A. Vorotnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation
Alexander 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
Alexander A. Gritskovich, Dr. Sci. (Med.), Professor, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, 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
Vladislav V. Golubtsov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation
Alexey V. Pomortsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation
Iliya M. Bykov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation
Yuriy P. Malyshev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation
Vasiliy A. Zhikharev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation
Aleksandr 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
Alexey 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
Vasiliy P. Leonov, Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor, Scientific Center "Biostatistika", 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
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, National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko, Moscow, Russian Federation
Valentin E. Sinitsyn, Dr. Sci. (Med.), Professor, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Petr K. Yablonskiy, 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. Tyurin, 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
Raja M. 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, United Kingdom
Pascal A. 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 in which the main scientific results, doctoral dissertations, and PhD theses should be published.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- С.А. Яргунин, И.В. Решетов, Я.Н. Шойхет, С.И. Самойлова, О.Ю. Чухрай, С.Н. Пятаков, В.С. Яргунин**
ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ 0-IIA И IIB-IIC ST,
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ В ТКАНИ ОПУХОЛИ МУТАЦИИ *BRAF* И СПОСОБА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ 8
- М.А. Атюков, И.Ю. Земцова, А.С. Петров, О.А. Жемчугова-Зеленова, П.К. Яблонский**
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ БЛИЖАЙШИХ РЕЗУЛЬТАТОВ АНАТОМИЧЕСКИХ РЕЗЕКЦИЙ ЛЕГКИХ,
ВЫПОЛНЕННЫХ ИЗ ВИДЕОТОРАКОСКОПИЧЕСКОГО И ТОРАКОТОМНОГО ДОСТУПОВ 18
- К.А. Хасанова, М.А. Абрамян, А.В. Бедин**
ВОЗМОЖНОСТИ ТРАНСТОРАКАЛЬНОЙ ЭХО-КГ И КТ СЕРДЦА В ОЦЕНКЕ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ У ДЕТЕЙ
С АТРЕЗИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ С ДЕФЕКТОМ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ 28
- С.Г. Канорский, В.П. Павловец**
ДОЛГОСРОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ САКУБИТРИЛА/ВАЛСАРТАНА ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ 37
- К.В. Комиссарова, А.В. Годзенко, Д.А. Дорошенко, И.Г. Гордеев, О.В. Аверков, В.И. Вечорко**
ПОСЛЕДСТВИЯ СО СТОРОНЫ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19
С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ СВЫШЕ 75% (КТ-4) 45
- Д.А. Максимкин, В.А. Халабузарь, З.Х. Шугушев, А.Г. Чепурной, А.Г. Файбушевич, Е.А. Гительзон**
ПРОФИЛАКТИКА ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ,
УГРОЖАЮЩЕЙ ПОТЕРЕЙ КОНЕЧНОСТИ 53
- Д.О. Кардаильская, Е.И. Зяблова, Т.Н. Трофимова, И.Н. Север, Д.В. Литвиненко, В.В. Ткачев, В.А. Порханов**
ВОЗМОЖНОСТИ ДИНАМИЧЕСКОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ АНГИОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ
С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ АНЕВРИЗМАМИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ 60
- И.Б. Уваров, О.М. Асипович, С.Н. Дербенев, А.В. Яценко, Д.В. Андреев, В.А. Порханов, А.М. Мануйлов**
ОЦЕНКА НУТРИТИВНОГО СТАТУСА И ИНДИКАТОРОВ СОСТОЯНИЯ СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ У ПАЦИЕНТОВ
С ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА 69
- В.В. Сергеев, В.Л. Медведев, С.А. Габриэль, В.М. Дурлештер, В.В. Чурбаков, Г.А. Палагута, И.Г. Абоян, А.К. Исмаилов**
ИНКРУСТИРОВАННЫЕ «ЗАБЫТЫЕ» МОЧЕТОЧНИКОВЫЕ СТЕНТЫ, КОМБИНИРОВАННЫЙ
ЭНДОУРОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ 78
- Е.С. Зайцева, Т.А. Ахадов, А.Д. Маматкулов, О.В. Божко, М.В. Ублинский, И.А. Мельников, Д.Н. Хусаинова**
КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ УШИБОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ ДО 3 ЛЕТ 86
- С.Е. Байбаков, Н.С. Бахарева, В.В. Дорогань, М.Р. Лутовинов, Е.К. Гордеева, Д.Р. Черкесова, В.А. Федько**
ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОТИПОВ КОСТНОЙ ТКАНИ В ОБЛАСТИ ЗУБОВ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У МУЖЧИН
ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТНОГО ПЕРИОДА (МЕТОДОМ КОНУСНО-ЛУЧЕВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ) 94
- А.К. Мартусевич, А.Г. Соловьева, А.С. Федотова, С.П. Перетягин**
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ В ОЦЕНКЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ОЖОГАМИ 99

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- К.И. Мелконян, Т.В. Русинова, А.С. Асякина, А.А. Фоменко, Е.А. Солоп, Г.П. Чупрынин, Р.А. Виноградов, О.Ю. Антонова**
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ КОЛЛАГЕНОВОГО КОНДУИТА,
ЗАПОЛНЕННОГО ДЕРМАЛЬНЫМ ГИДРОГЕЛЕМ, ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ ДЕФЕКТА ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО НЕРВА 105
- А.Г. Терехов, Е.С. Мишина, Е.Г. Ключева, П.А. Буканова, Д.Я. Хожиев, А.Ю. Григорьян**
ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕССА ЗАЖИВЛЕНИЯ КОЖНОЙ РАНЫ В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ ПРИ МЕСТНОМ ЛЕЧЕНИИ
КОМБИНАЦИЕЙ БЕНЗАЛКОНИЯ ХЛОРИДА С ДЕКСПАНТЕНОЛОМ 113

СЛУЧАИ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Д.В. Литвиненко, А.Е. Герасюта, И.Н. Север, Е.И. Зяблова, Т.Н. Трофимова, В.В. Ткачев

СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ АНЕВРИЗМЫ ЗАДНЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ АРТЕРИИ С АТИПИЧНЫМ ОТХОЖДЕНИЕМ ИПСИЛАТЕРАЛЬНОЙ ГЛАЗНОЙ АРТЕРИИ	122
---	-----

ОБЗОРЫ

П.Г. Шнякин, А.В. Ботов, П.Г. Руденко, А.С. Лосева

СУБДУРАЛЬНЫЕ ГИГРОМЫ ПОСЛЕ ДЕКОМПРЕССИОННЫХ КРАНИОТОМИЙ	129
---	-----

М.С. Лось, А.В. Ухарский

КОНСЕРВАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ ДИСФУНКЦИИ ТАЗОВОГО ДНА У ЖЕНЩИН	136
---	-----

И.М. Быков, А.С. Шевченко, И.Ю. Цымбалюк, К.А. Попов, С.М. Тутаришева, Е.С. Устинова,

А.П. Сторожук, Е.Е. Есауленко

ПАТОБИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ПОСТРЕЗЕКЦИОННОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ	144
---	-----

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- Sergey A. Yargunin, Igor V. Reshetov, Yakov N. Shoykhet, Svetlana I. Samoylova, Olga Yu. Chukhrai, Stanislav N. Pyatakov, Vladimir S. Yargunin**
SURVIVAL OF PATIENTS WITH PRIMARY CUTANEOUS MELANOMA (STAGES 0-IIA AND IIB-IIC), DEPENDING ON THE PRESENCE OF THE *BRAF* MUTATION IN THE TUMOR AND SURGICAL TREATMENT OPTION 9
- Mikhail A. Atyukov, Irina Yu. Zemtsova, Andrey S. Petrov, Olga A. Zhemchugova-Zelenova, Petr K. Yablonskiy**
COMPARATIVE ANALYSIS OF SHORT-TERM OUTCOMES OF ANATOMICAL LUNG RESECTIONS USING VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPIC SURGERY AND THORACOTOMY APPROACHES 18
- Ksenia A. Khasanova, Mikhail A. Abramyan, Aleksey V. Bedin**
POTENTIAL OF TRANSTHORACIC ECHOCARDIOGRAPHY AND CARDIAC CT IN PULMONARY ARTERIES ASSESSMENT IN CHILDREN WITH PULMONARY ATRESIA WITH VENTRICULAR SEPTAL DEFECT 29
- Sergey G. Kanorskiy, Vadim P. Pavlovets**
LONG-TERM EFFECTS OF SACUBITRIL/VALSARTAN AFTER CHEMOTHERAPY FOR BREAST CANCER IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE 37
- Ksenia V. Komissarova, Andrew V. Godzenko, Dmitriy A. Doroshenko, Ivan G. Gordeev, Oleg V. Averkov, Valerij I. Vechorko**
PULMONARY SEQUELAE OF COVID-19 IN PATIENTS WITH LUNG DAMAGE OVER 75% (CT-4) 45
- Daniil A. Maximkin, Vladislav A. Khalabuzar, Zaurbek Kh. Shugushev, Alexander G. Chepurnoy, Alexander G. Faybushevich, Ekaterina A. Gitelzon**
PREVENTION OF PERIOPERATIVE BLEEDING IN PATIENTS WITH CHRONIC LIMB-THREATENING ISCHEMIA 53
- Daria O. Kardailskaya, Elena I. Zyablova, Tatyana N. Trofimova, Irina N. Sever, Dmitriy V. Litvinenko, Vyacheslav V. Tkachev, Vladimir A. Porhanov**
CAPABILITIES OF DYNAMIC MAGNETIC RESONANCE ANGIOGRAPHY IN PATIENTS WITH CEREBRAL ANEURYSMS IN THE POSTOPERATIVE PERIOD 61
- Ivan B. Uvarov, Olesia M. Asipovich, Sergey N. Derbenev, Alexander V. Yashchenko, Dmitry V. Andreev, Vladimir A. Porhanov, Alexander M. Manuilov**
ASSESSMENT OF THE NUTRITIONAL STATUS AND SKELETAL MUSCLE CONDITION IN PATIENTS WITH RESECTABLE GASTRIC CANCER 69
- Vladimir V. Sergeev, Vladimir L. Medvedev, Sergey A. Gabriel, Vladimir M. Durlshter, Vasily V. Churbakov, George A. Palaguta, Ivan G. Aboyan, Adilet K. Ismailov**
"FORGOTTEN" ENCRUSTED URETERAL STENTS, COMBINED ENDOUROLOGICAL APPROACH 79
- Ekaterina S. Zaytseva, Tolibdzhon A. Akhadov, Alisher D. Mamatkulov, Olga V. Bozhko, Maxim V. Ublinskiy, Ilia A. Melnikov, Daria N. Khusainova**
COMPUTED TOMOGRAPHY OF CEREBRAL CONTUSIONS IN CHILDREN YOUNGER THAN 3 YEARS 86
- Sergey E. Baybakov, Nina S. Bakhareva, Vladislav V. Dorogan, Maxim R. Lutovinov, Elena K. Gordeeva, Diana R. Cherkesova, Vladimir A. Fedko**
DETERMINATION OF BONE BIOTYPES IN THE REGION OF MAXILLARY TEETH IN ADULT MEN USING CONE BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY 94
- Andrew K. Martusevich, Anna G. Soloveva, Alexandra S. Fedotova, Sergey P. Peretyagin**
PHYSICAL AND CHEMICAL PARAMETERS IN ASSESSMENT OF METABOLIC PROFILES OF PATIENTS WITH BURNS 99

EXPERIMENTAL RESEARCH

- Karina I. Melkonian, Tatyana V. Rusinova, Alevtina S. Asyakina, Alexandra A. Fomenko, Elizaveta A. Solop, Gleb P. Chuprynin, Roman A. Vinogradov, Olga Y. Antonova**
EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF THE EXPERIMENTAL USE OF THE COLLAGEN CONDUIT FILLED WITH DERMAL HYDROGEL TO REPAIR A PERIPHERAL NERVE DEFECT 105
- Aleksei G. Terekhov, Ekaterina S. Mishina, Elena G. Klyueva, Polina A. Bukanova, Dilmurod Ya. Khojiev, Arsen Yu. Grigoryan**
PECULIARITIES OF SKIN WOUND HEALING UNDER ISCHEMIC CONDITIONS WITH TOPICAL TREATMENT USING A COMBINATION OF BENZALKONIUM CHLORIDE AND DEXPANTHENOL 113

CASE REPORTS

Dmitry V. Litvinenko, Anna E. Gerasyuta, Irina N. Sever, Elena I. Zyablova, Tatyana N. Trofimova, Vyacheslav V. Tkachev
A CASE OF POSTERIOR COMMUNICATING ARTERY ANEURYSM COMBINED WITH AN ATYPICAL ORIGIN OF THE IPSILATERAL OPHTHALMIC ARTERY 123

REVIEWS

Pavel G. Shnyakin, Anton V. Botov, Pavel G. Rudenko, Anastasia S. Loseva
SUBDURAL HYGROMAS AFTER DECOMPRESSIVE CRANIOTOMIES 129

Marina S. Los, Andrey V. Ukgarskiy
CONSERVATIVE TREATMENT OPTIONS TO PREVENT AND MANAGE PELVIC FLOOR DYSFUNCTION IN WOMEN 136

Iliya M. Bykov, Aleksey S. Shevchenko, Igor Yu. Tsymbalyuk, Konstantin A. Popov, Saida M. Tutarisheva, Ekaterina S. Ustinova, Alexander P. Storozhuk, Elena E. Esaulenko
PATHOBIOCHEMICAL FEATURES OF POSTHEPATECTOMY LIVER FAILURE AND PROSPECTS FOR ITS METABOLIC CORRECTION 144

Уважаемые коллеги, авторы и читатели!



Большинство публикаций этого номера, благодаря постоянному прогрессу в области компьютерных технологий и физики, посвящено возможностям методов лучевой диагностики. Эта область медицины обеспечивает подробную визуализацию в неотложных состояниях, при выявлении острых и хронических заболеваний органов, обнаружении опухолевых процессов.

Магнитно-резонансная ангиография признана неинвазивным методом последующего наблюдения за церебральными аневризмами после оперативного лечения, поскольку не требует госпитализации пациентов, влияет на снижение количества осложнений. Авторы статьи дали оценку потенциалу динамической магнитно-резонансной ангиографии как методу визуализации первой линии.

Кроме того, в выпуске описаны возможности трансторакальной Эхо-КТ и компьютерной томографии сердца в оценке легочных артерий у детей с атрезией легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки.

Коллеги на основе исследования пришли к выводу, что компьютерная томография зарекомендовала себя как предпочтительный метод визуализации в условиях острой черепно-мозговой травмы у детей до 3-х лет.

В разделе Клинический случай описаны выявленные с помощью лучевых методов диагностики лакунарный инфаркт в бассейне таламоперфорирующих артерий и аневризма внутренней сонной артерии без признаков субарахноидального кровоизлияния. В ходе оперативного вмешательства удалось выполнить радикальное выключение аневризмы и предотвратить фатальное кровоизлияние в послеоперационном периоде.

Тем номера для осмысления много, как и новых изысканий, которые будут продолжены авторами в будущем. Благодарю вас за глубокие исследования, интерес к журналу, приглашаю зарубежных ученых к публикационной активности на страницах издания!

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



Выживаемость пациентов с первичной меланомой кожи 0-IIa и IIb-IIc st., в зависимости от наличия в ткани опухоли мутации *BRAF* и способа хирургического лечения

©С.А. Яргунин^{1,4*}, И.В. Решетов^{1,2}, Я.Н. Шойхет³, С.И. Самойлова², О.Ю. Чухрай⁴,
С.Н. Пятаков^{5,6}, В.С. Яргунин⁷

¹ Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА, Москва, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

³ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

⁴ Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар, Россия

⁵ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

⁶ Городская больница № 4, Сочи, Краснодар

⁷ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

* С.А. Яргунин, Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 6, стр. 1., syargya@yandex.ru

Поступила в редакцию 2 февраля 2024 г. Исправлена 14 февраля 2024 г. Принята к печати 20 февраля 2024 г.

Резюме

Актуальность: Меланома кожи является чрезвычайно агрессивным заболеванием с непредсказуемым прогнозом. Даже у пациентов со сходными параметрами опухоли и объемом хирургического лечения показатели выживаемости могут отличаться. Объем хирургической резекции первичной меланомы кожи является устоявшейся величиной, а наличие мутации в гене *BRAF* в опухоли – неблагоприятным прогностическим фактором выживаемости пациентов. Наличие мутации используется в основном как маркер для назначения таргетной терапии. Неизученными остаются вопросы влияния объема хирургического вмешательства и способа восстановления дефекта тканей на выживаемость пациентов сходных стадий. Также не изучались вопросы влияния мутации гена *BRAF* в опухоли на выживаемость больных с меланомой кожи, в зависимости от способа хирургического вмешательства. Проанализированы результаты хирургического лечения 221 пациента с первичной меланомой кожи 0-IIa и IIb-IIc st., у которых была определена мутация *BRAF* и выполнен разный объем иссечения опухоли с закрытием операционного дефекта тканей.

Цель исследования: Проанализировать влияние наличия мутации *BRAF* в опухоли на 5-летнюю выживаемость пациентов с первичной меланомой кожи 0-IIa и IIb-IIc st., в зависимости от объема оперативного лечения и способа замещения дефекта тканей.

Материалы и методы: Использованы данные о 221 пациенте с первичной меланомой кожи 0-IIa и IIb-IIc st., которые оценивались по наличию или отсутствию мутации *BRAF*, объему иссечения опухоли, способу закрытия дефекта тканей. Пациенты были разделены на 2 группы: основную (с выполнением широкого иссечения опухоли и пластическим замещением дефекта тканей) и группу сравнения (со стандартным отступлением от края опухоли и линейным ушиванием дефекта тканей). Всем пациентам после оперативного вмешательства выполнен анализ опухоли на наличие мутации *BRAF* в гене *p.V600E/K* ПЦР – методом real-time. ДНК выделялась с помощью набора cobas[®] DNA Sample Preparation Kit на анализаторе cobas Z480. Применены методы статистической обработки полученного материала: частотный анализ, z-test для проверки равенства долей, метод анализа выживаемости Каплана-Мейера. Использованы пакеты MedCalc 12.5 (1993–2013, MedCalc Software) и SPSS 26 (IBM Corp., 2019 г., IBM SPSS Statistics для Windows, Армонк, Нью-Йорк, США).

Результаты: Выявлено, что применение широкого иссечения первичной меланомы кожи 0-IIa и IIb-IIc st. у пациентов с последующим пластическим замещением дефекта тканей по сравнению с пациентами со стандартным отступлением от края первичной опухоли и линейным ушиванием дефекта тканей увеличивало 5-летнюю выживаемость без прогрессирования, а у пациентов 0-IIa st. – 5-летнюю общую выживаемость. У пациентов с 0-IIa st. и положительной мутацией в гене *BRAF* были улучшены показатели 5-летней выживаемости без прогрессирования при применении широкого способа иссечения опухоли с реконструктивно-пластическим компонентом закрытия дефекта.

Выводы: У пациентов с первичной МК 5-летняя выживаемость без прогрессирования была больше при выполнении им широкого иссечения первичной опухоли с последующим пластическим замещением дефекта тканей, чем у пациентов со стандартным иссечением первичной опухоли и линейным ушиванием дефекта тканей с 0-IIa st. на 20,9% ($p = 0,005$), и в 5-летней общей выживаемости на 13,0% ($p = 0,031$); у пациентов с IIb-IIc st. в 5-летней выживаемости без прогрессирования на 23,7% ($p = 0,017$) без влияния мутации в гене *BRAF*. У пациентов с 0-IIa st. и положительной мутацией в гене *BRAF* с широким иссечением первичной опухоли выявлено увеличение 5-летней выживаемости без прогрессирования по сравнению с пациентами со стандартным отступом при иссечении опухоли на 20,7% ($p = 0,047$).

Ключевые слова: меланома кожи, мутация в гене *BRAF*, хирургическое лечение, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость

Цитировать: Яргунин С.А., Решетов И.В., Шойхет Я.Н. и др. Выживаемость пациентов с первичной меланомой кожи 0-IIa и IIb-IIc st., в зависимости от наличия в ткани опухоли мутации *BRAF* и способа хирургического лечения. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(1):8–17. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-8-17>



Survival of Patients With Primary Cutaneous Melanoma (Stages 0-IIA and IIB-IIC), Depending on the Presence of the *BRAF* Mutation in the Tumor and Surgical Treatment Option

©Sergey A. Yargunin^{1,4*}, Igor V. Reshetov^{1,2}, Yakov N. Shoykhet³, Svetlana I. Samoylova², Olga Yu. Chukhrai⁴, Stanislav N. Pyatakov^{5,6}, Vladimir S. Yargunin⁷

¹ 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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

⁴ Clinical Oncology Dispensary No. 1, Krasnodar, Russian Federation

⁵ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

⁶ Sochi City Hospital No. 4, Sochi, Russian Federation

⁷ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

* Sergey A. Yargunin, Academy of Postgraduate Education, building 1, ulitsa Bolshaya Pirogovskaya 6, Moscow, 119435, Russian Federation, syargya@yandex.ru

Received: February 2, 2024. Received in revised form: February 14, 2024. Accepted: February 20, 2024.

Abstract

Background: Cutaneous melanoma is an extremely aggressive disease with an unpredictable prognosis. Even among patients with similar tumor parameters and extent of surgical treatment, survival may vary. The extent of surgical resection of primary cutaneous melanoma is well-established, and a *BRAF* mutation in the tumor is an unfavorable prognostic factor for patient survival. The mutation presence is mainly used as a marker for prescribing targeted therapy. The impact of the extent of surgery and the method for restoring a tissue defect on survival of patients with similar stages remains unexplored. The impact of the *BRAF* mutation in the tumor on survival of patients with cutaneous melanoma depending on the surgery method has also not been studied. We analyzed the surgical treatment outcomes of 221 patients with primary cutaneous melanoma (stages 0-IIA and IIB-IIC) who were found to have the *BRAF* mutation and underwent different extents of tumor excision with closure of the surgical tissue defect.

Objective: To analyze the impact of the *BRAF* mutation in the tumor on 5-year survival of patients with primary cutaneous melanoma (stages 0-IIA and IIB-IIC), depending on the extent of surgery and the method of replacing the tissue defect.

Materials and methods: We used data from 221 patients with primary cutaneous melanoma (stages 0-IIA and IIB-IIC) and assessed their *BRAF* mutation status, extent of tumor excision, and method of closing the tissue defect. The patients were divided into 2 groups: the main group (wide excision of the tumor and plastic replacement of the tissue defect) and the comparison group (standard margin and linear closure of the tissue defect). After surgery, all the patients underwent tumor analysis for the *BRAF* p.V600E/K mutation using real-time PCR. DNA was isolated using the cobas® DNA Sample Preparation Kit on a cobas® z 480 analyzer. We used the following statistical methods: frequency analysis, *z* test to check the equality, and Kaplan-Meier survival analysis and such software as MedCalc 12.5 (1993-2013, MedCalc Software) and SPSS 26 (IBM Corp, 2019, IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY, USA).

Results: Wide excision of primary cutaneous melanoma (stages 0-IIA and IIB-IIC) was found to increase 5-year progression-free survival in patients with subsequent plastic replacement of the tissue defect compared with patients with standard margin and linear closure of the tissue defect and 5-year overall survival in patients with stage 0-IIA melanoma. In patients with 0-IIA stage melanoma and positive *BRAF* mutation test results, wide excision with reconstructive and plastic defect closure improved the 5-year progression-free survival.

Conclusions: The 5-year progression-free survival and 5-year overall survival increased by 20.9% ($P = .005$) and 13.0% ($P = .031$), respectively, in patients who underwent wide excision of primary cutaneous melanoma followed by plastic replacement of the tissue defect compared with patients with standard excision of primary tumors and linear closure of the tissue defect. The 5-year progression-free survival increased by 23.7% ($P = .017$) in patients with stage IIB-IIC melanoma, regardless of the *BRAF* mutation. In patients with 0-IIa stage melanoma and positive *BRAF* mutation test results who underwent wide excision, the 5-year progression-free survival increased by 20.7% ($P = .047$) compared with patients who underwent tumor excision with a standard margin.

Keywords: cutaneous melanoma, *BRAF* mutation, surgical treatment, progression-free survival, overall survival

Cite this article as: Yargunin SA, Reshetov IV, Shoykhet YN, et al. Survival of patients with primary cutaneous melanoma (stages 0-IIA and IIB-IIC), depending on the presence of the *BRAF* mutation in the tumor and surgical treatment option. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(1):8–17. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-8-17>

Введение

Заболееваемость меланомой кожи (МК), одной из самых агрессивных форм опухолей кожи, в последние годы неуклонно растет [1, 2]. Несмотря на радикальность оперативного вмешательства у сходных пациентов с МК, частота локорегионарного и отдаленного метастазирования остается непредсказуемой [3, 4]. В последнее время большой интерес уделяется микроокружению первичной меланомы кожи [5], представляющему собой многокомпонентную и сложную сеть взаимодействий, способную усиливать или ослаблять

иммуносупрессивные условия опухолевого окружения меланомы, а также биологии опухоли, способных влиять на эффективность лечения [6]. Биологические свойства МК, такие как *BRAF* и PD-L [7], также могут быть предикторами выживаемости пациентов и используются в основном как факторы назначения лекарственного лечения [8, 9]. Стандартом лечения первичной МК является иссечение первичной опухоли, в том числе лимфаденэктомия при метастазах в регионарные лимфоузлы [10–12]. Тем не менее, есть исследования, показывающие, что ишемия краев операционной раны

с последующим грубым фиброзом может служить фактором рецидивирования и метастазирования опухолевого процесса [13–15].

Таким образом, становится очевидным изучение влияния некоторых биологических особенностей МК, таких как мутация *BRAF* на выживаемость больных при использовании широкого иссечения опухоли с пластическим замещением дефекта тканей. У 221 пациента с первичной меланомой кожи 0–IIc st. был проведен комплексный анализ эффективности хирургического лечения с изучением мутации гена *BRAF*, объема иссечения опухоли, способа закрытия дефекта тканей.

Материалы и методы

В основу исследования положены данные о 221 пациенте, проходившем лечение в Краснодарском Краевом онкологическом диспансере № 1 в 2013 г., с последующим 5-летним наблюдением. Критерии включения: больные от 18–79 лет с диагностированной первичной меланомой кожи 0–IIa и IIb–IIc st., которым выполнялось хирургическое удаление первичной меланомы кожи. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета Алтайского государственного медицинского университета Минздрава РФ (выписка из протокола № 8 от 10.07.2017 г.).

Критерии невключения: пациенты моложе 18 лет, больные с иными стадиями, чем 0–IIc st. и пациенты, отказавшиеся подписать информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: изменение диагноза или стадии после патогистологического заключения или биопсии регионарного лимфоузла с доказанным метастатическим поражением.

Диагностические критерии для пациентов с меланомой кожи 0–IIa и IIb–IIc st.: морфологическое исследование с подтверждением меланомы соответствующей стадии, а также выполненное исследование

мутации *BRAF* (подтверждающее ее наличие или отсутствие в опухоли).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования: 5-летняя выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость пациентов 0–IIa и IIb–IIc st., в зависимости от объема хирургического вмешательства и наличия/отсутствия мутации в гене *BRAF* в опухоли.

Дополнительные показатели настоящим исследованием не предусмотрены.

Подбор пациентов в группы исследования осуществлялся на основе объема оперативного вмешательства, выполнения пластических манипуляций по закрытию операционного дефекта тканей и наличия/отсутствия мутации *BRAF* в опухоли и стадии заболевания (0–IIa и IIb–IIc st.). Всем пациентам выполнялась дерматоскопия для уточнения диагноза «меланома». Альтернативой выполнения биопсии сигнальных лимфоузлов служило тщательное УЗИ всех периферических лимфоузлов с оценкой их архитектоники (что согласовывалось с клиническими рекомендациями на момент лечения пациентов), брюшной полости и малого таза. При выявлении подозрения на метастатическое поражение лимфоузла выполнялась его пункционная биопсия под УЗ-контролем. При «отрицательном узле» и сохраняющемся подозрении на метастазирование проводилась трехкратно тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия; при подтверждении метастатического поражения пациент относился к группе с III st. У всех пациентов выполнено иссечение первичной МК с последующим закрытием дефекта тканей. Все пациенты были разделены на 2 группы по признаку иссечения первичной опухоли и способу закрытия послеоперационного дефекта тканей, описанных в протоколах оперативного вмешательства.

Группа пациентов с 0–IIa st. (n = 128): в основную группу отнесено 69 пациентов (33 пациента с *BRAF* «+» и 36 пациентов с *BRAF* «–»), в группу сравнения отнесено 59 пациентов (39 пациентов с *BRAF* «+» и 20 пациентов с *BRAF* «–») (рис. 1).

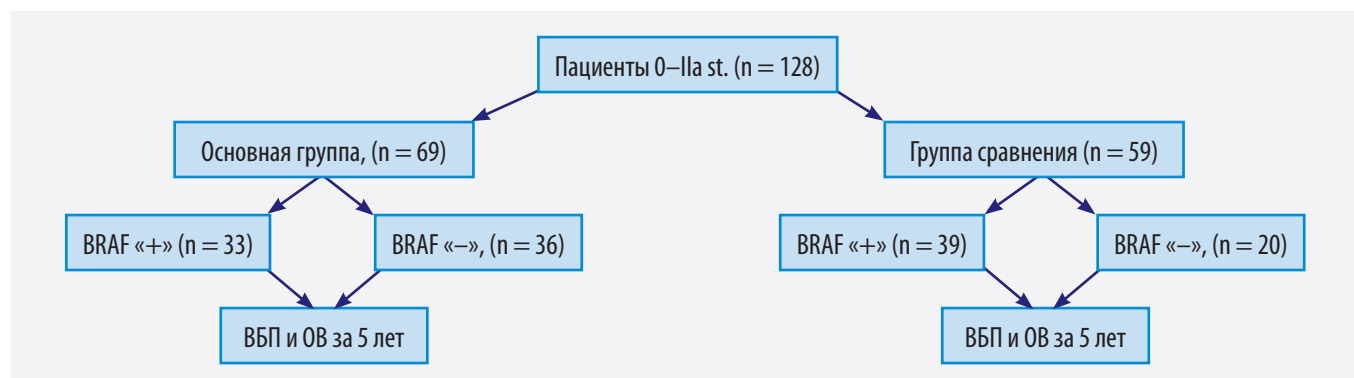


Рисунок 1. Дизайн исследования пациентов 0–IIa st.
Figure 1. Study design, patients with stage 0-IIA melanoma

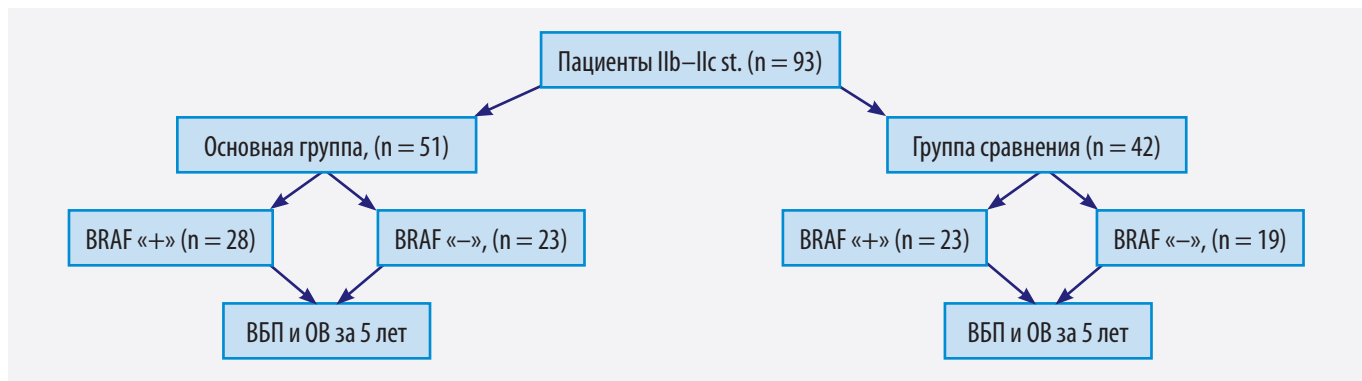


Рисунок 2. Дизайн исследования пациентов с меланомой кожи IIb–IIIc st
Figure 2. Study design, patients with stage IIb–IIIc melanoma

Группа пациентов с IIb–IIIc st. (n = 93): в основную группу отнесен 51 пациент (28 пациентов с *BRAF* «+» и 23 пациента с *BRAF* «-»), в группу сравнения отнесено 42 пациента (23 пациента с *BRAF* «+» и 19 пациентов с *BRAF* «-») (рис. 2).

Исследованы образцы тканей у всех пациентов с первичной МК на мутацию *BRAF* в гене *p.V600E/K* у 221 пациента. Мутация *BRAF* исследовалась в первичных опухолях пациентов с МК в гене *p.V600E/K* ПЦР-методом real-time. Для анализа ДНК выделялась с помощью набора cobas 4800 *BRAF* V600 Mutation DNA Sample Preparation Kit (Roche Diagnostics GmbH, Германия) на анализаторе cobas Z480.

Пациенты с 0–IIa st. не получали адъювантного лечения и находились под динамическим наблюдением, все пациенты с IIb–IIIc st. получали интерферон-α в адъювантном режиме.

Группы были сравнимы по стадии заболевания, распределению мутации гена *BRAF*, полу, возрасту, индексу массы тела, наличию сопутствующих заболеваний ($p > 0,050$).

Все пациенты находились под наблюдением в течение 5 лет на предмет выживаемости без прогрессирования (ВБП) и скорректированной меланомаспецифической общей выживаемости (ОВ).

Применены методы статистической обработки полученного материала: частотный анализ, z-test для проверки равенства долей, метод анализа выживаемости Каплан-Майера. Использованы пакеты MedCalc 12.5 (1993–2013, MedCalc Software) и SPSS 26 (IBM Corp., 2019 г., IBM SPSS Statistics для Windows, Армонк, Нью-Йорк, США).

Результаты исследования

Влияние стадии первичной МК и наличия мутации *BRAF* в опухоли на 5-летние результаты выживаемости пациентов, в зависимости от способа хирургического лечения

В основной группе у пациентов 0–IIa st. с широким иссечением опухоли и пластикой дефекта тканей

по отношению к пациентам из группы сравнения со стандартным иссечением опухоли и линейным ушиванием дефекта тканей показатели ВБП были статистически выше на 20,9% (87,0 и 66,1%; $p = 0,005$), а 5-летней ОВ на 13,0% (92,7 и 79,7%; $p = 0,031$) (табл. 1).

Для ВБП и ОВ пациентов первичной МК 0–IIa st. медиана выживаемости не достигнута (рис. 3, 4).

Динамика ВБП у пациентов с основной группы и группы сравнения различалась на уровне значимости $p = 0,006$. ВБП у пациентов основной группы стабилизировалась к 40 мес., без пластики – к 60 мес. Таким образом, по достижении данных временных отрезков уровень прогрессирования оставался практически одинаковым (рис. 3). На динамику ОВ тип хирургического вмешательства также оказывал статистически значимое влияние ($p = 0,024$) без достижения медианного порога выживаемости в обеих группах сравнения с стабилизацией уровня выживаемости по достижении 5-летнего периода (рис. 4).

При сравнении групп: у пациентов из основной группы с *BRAF* «+» МК с 0–IIa st. ВБП была выше на 20,7% ($p = 0,047$), чем у *BRAF* «+» пациентов из группы (табл. 1, рис. 5). ВБП и ОВ пациентов первичной МК 0–IIa st. в группах сравнения с учетом влияния фактора наличия/отсутствия *BRAF*-мутации также значимо различались ($p < 0,05$). Наиболее низкий уровень ВБП и ОВ наблюдался у пациентов из группы сравнения с наличием *BRAF*-мутации, а наиболее высокий – у пациентов основной группы и отсутствием *BRAF*-мутации (рис. 5, 6).

У пациентов основной группы: у *BRAF* «+» пациентов с первичной МК 0–IIa st. ВБП была ниже на 4,1%, чем у *BRAF* «-» пациентов (84,8 и 88,9%, $p = 0,614$) (табл. 1, рис. 5). Пятилетняя ОВ у пациентов с первичной *BRAF* «+» была ниже на 3,5%, чем у *BRAF* «-» пациентов (90,9 и 94,4%, $p = 0,576\%$) (табл. 1, рис. 6).

У пациентов из группы сравнения: у *BRAF* «+» пациентов с первичной МК с 0–IIa st. ВБП была ниже на 5,9%, чем у *BRAF* «-» пациентов (64,1 и 70,0%,

Таблица 1
 Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость пациентов с 0–IIa за 5 лет с первичной меланомой кожи, в зависимости от наличия BRAF-мутации
 Table 1
 The 5-year progression-free survival and overall survival of patients with stage 0–IIa primary cutaneous melanoma based on the BRAF mutation status

0–IIa st. (n = 128)				
Группы	Подгруппы сравнения	Наличие BRAF-мутации (n)	ВБП n (%)	ОВ n (%)
основная (n = 69)	A	«+» (n = 33)	28 (84,8)	30 (90,9)
	B	«-» (n = 36)	32 (88,9)	34 (94,4)
всего в группе	C	69	60 (87,0)	64 (92,7)
Vs (A/B, %), p			Δ4,1 (0,614)	Δ3,5 (0,576)
сравнения (n = 59)	A1	«+» (n = 39)	25 (64,1)	29 (74,4)
	B1	«-» (n = 20)	14 (70,0)	18 (90,0)
всего в группе	C1	(n = 59)	39 (66,1)	47 (79,7)
Vs (A1/B1, %), p			Δ5,9 (0,650)	Δ15,6 (0,159)
всего BRAF «+» (n = 72)	D	«+» (n = 72)	53 (73,6)	59 (81,9)
всего BRAF «-» (n = 56)	F	«-» (n = 56)	46 (82,1)	52 (92,9)
Vs (A/A1, %), p			Δ20,7 (0,047)	Δ16,5 (0,070)
Vs (B/B1, %), p			Δ18,9 (0,077)	Δ4,4 (0,541)
Vs (C/C1, %), p			Δ20,9 (0,005)	Δ13,0 (0,031)

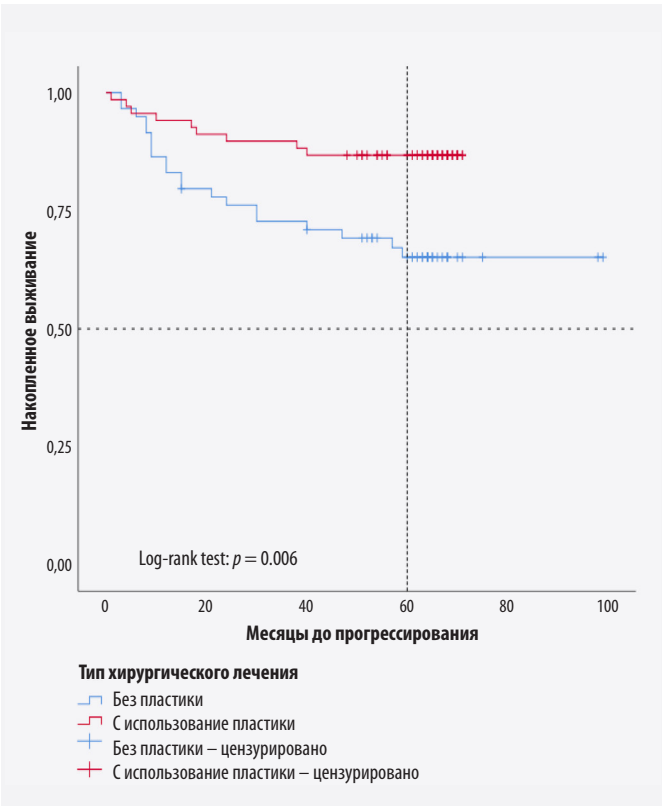


Рисунок 3. Сравнение ВБП у пациентов с первичной МК 0–IIa st. в основной группе и в группе сравнения за 5 лет
 Figure 3. Comparison of the 5-year progression-free survival of patients with stage 0–IIa primary cutaneous melanoma in the main and comparison groups

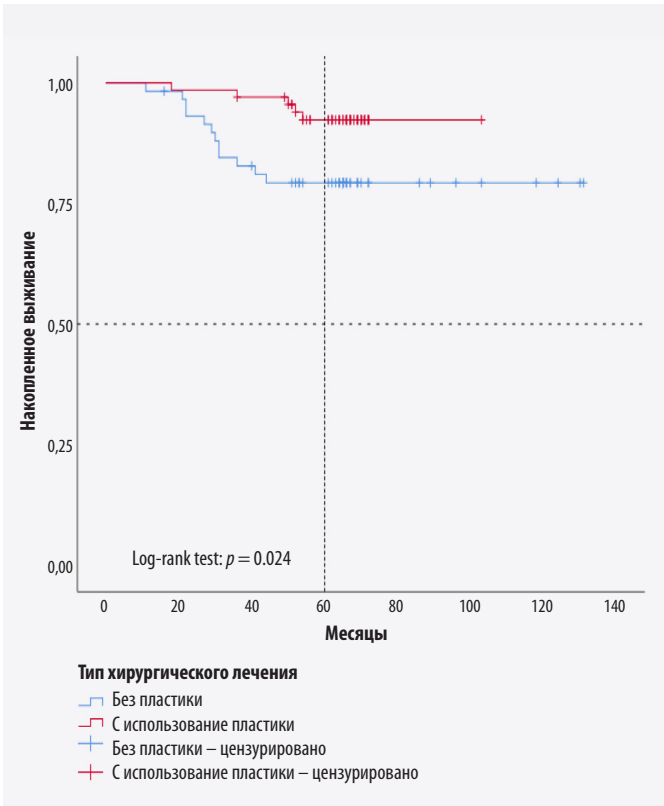


Рисунок 4. Сравнение ОВ у пациентов с первичной МК 0–IIa st. в основной группе и в группе сравнения
 Figure 4. Comparison of the overall survival of patients with stage 0–IIa primary cutaneous melanoma in the main and comparison groups

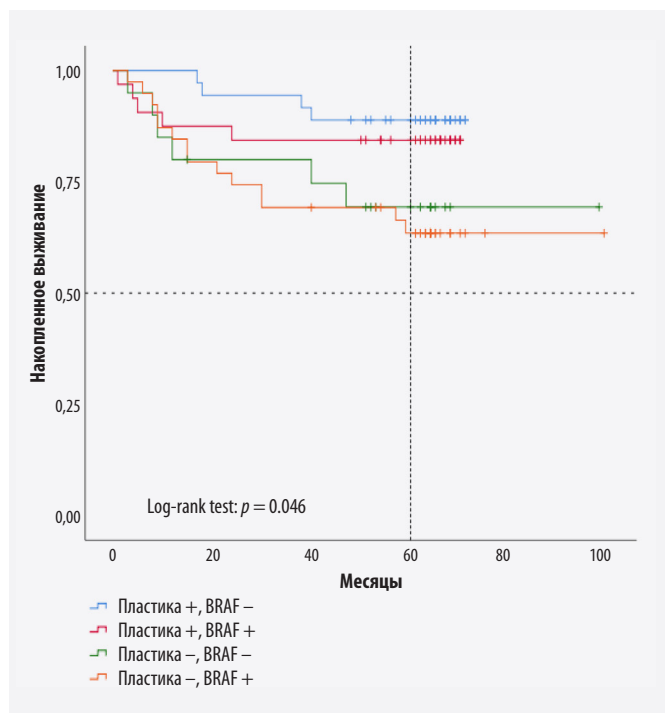


Рисунок 5. Сравнение БП пациентов первичной МК 0–IIa st. в основной группе и в группе сравнения с разной мутацией BRAF

Figure 5. Comparison of the progression-free survival of patients with stage 0–IIa primary cutaneous melanoma in the main and comparison groups with different BRAF mutation statuses

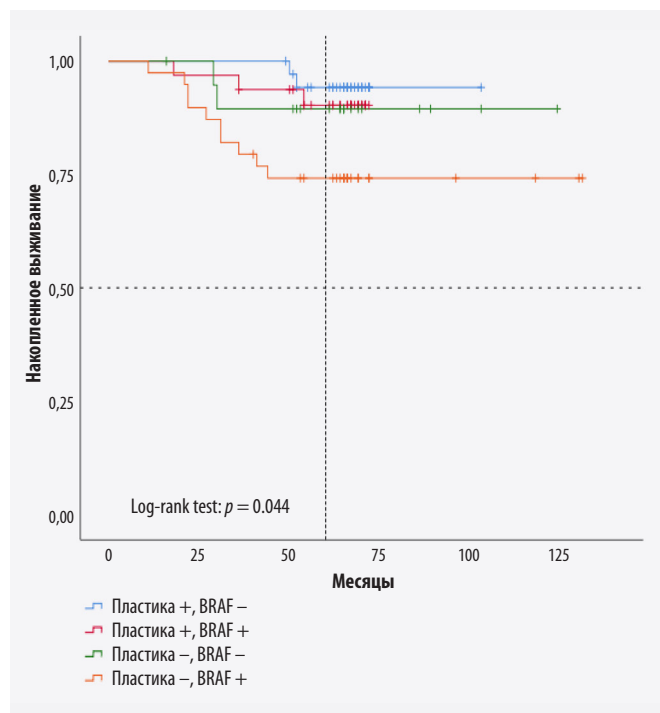


Рисунок 6. Сравнение ОБ пациентов первичной МК 0–IIa st. в основной группе и в группе сравнения с разной мутацией BRAF

Figure 6. Comparison of the overall survival of patients with stage 0–IIa primary cutaneous melanoma in the main and comparison groups with different BRAF mutation statuses

$p = 0,650$) (табл. 1, рис. 5). Пятилетняя ОБ у пациентов с первичной BRAF «+» была ниже на 15,6%, чем у BRAF «–» пациентов (74,4 и 90,0%, $p = 0,159$) (табл. 1, рис. 6).

При сравнении групп: у пациентов из основной группы с МК BRAF «+» 0–IIa st. БП была выше на 20,7%, чем у BRAF «+» пациентов из группы сравнения (84,8 и 64,1%, $p = 0,047$) (табл. 1, рис. 5). ОБ у пациентов с BRAF «+» первичной МК 0–IIa st. из основной группы была выше на 16,5%, чем у BRAF «+» пациентов из группы сравнения (90,9 и 74,4%, $p = 0,070$) (табл. 1, рис. 6).

У пациентов с первичной МК BRAF «–» 0–IIa st. из основной группы БП была выше на 18,9%, чем у BRAF «–» пациентов из группы сравнения (88,9 и 70,0%, $p = 0,077$) (табл. 1, рис. 5). ОБ у пациентов с первичной МК BRAF «–» 0–IIa st. из основной группы была выше на 4,4%, чем у BRAF «–» пациентов из группы сравнения (94,4 и 90,0%, $p = 0,541$) (табл. 1, рис. 6).

БП за 5 лет у пациентов IIb–IIc st. из основной группы была выше на 23,7%, чем у пациентов со стандартным отступом от края опухоли и линейным ушиванием дефекта тканей (45,1 и 21,4%, $p = 0,017$), без учета наличия мутации BRAF в первичных МК (табл. 2). ОБ в основной группе была выше на 7,3%, чем в группе сравнения (54,9 и 47,6%, $p = 0,483$) (табл. 2).

У пациентов МК IIb–IIc st. медиана БП не достигнута, а медианное значение ОБ за 5 лет достигнуто только у больных из группы сравнения в период ≈ 45 мес. (рис. 7, 8). Между группами сравнения с дифференциацией по наличию BRAF-мутации у пациентов МК IIb–IIc st. статистически значимые различия отсутствовали как в случае БП, так и в случае ОБ (рис. 9, 10).

У пациентов с первичной BRAF «+» МК с IIb–IIc st. из основной группы 5-летняя БП была ниже на 12,9%, чем у BRAF «–» пациентов (39,3 и 52,2%, $p = 0,357$) (табл. 2, рис. 9). ОБ у пациентов с первичной BRAF «+» МК была выше на 4,9%, чем у BRAF «–» пациентов (52,2 и 57,1%, $p = 0,726$) (табл. 2, рис. 10).

У пациентов с первичной BRAF «+» МК с IIb–IIc st. из группы сравнения БП была ниже на 8,9%, чем у BRAF «–» пациентов (17,4 и 26,3%, $p = 0,484$) (табл. 2, рис. 9). ОБ у пациентов с первичной BRAF «+» МК была ниже на 9,1%, чем у BRAF «–» пациентов (43,5 и 52,6%, $p = 0,557$) (табл. 2, рис. 10).

При сравнении между группами у пациентов с первичной BRAF «+» МК IIb–IIc st. в основной группе БП была выше на 21,9%, чем у BRAF «+» пациентов из группы сравнения (39,3 и 17,4%, $p = 0,088$) (табл. 2, рис. 9). ОБ за 5 лет у пациентов IIb–IIc st. с первичной BRAF «+» МК из основной группы была выше на 13,6%, чем у BRAF «+» пациентов из группы сравнения (57,1 и 43,5%, $p = 0,334$) (табл. 2, рис. 10).

Таблица 2

Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость пациентов с Пб-Пс st. за 5 лет с первичной меланомой кожи, в зависимости от наличия BRAF-мутации

Table 2

The 5-year progression free and overall survival of patients with stage ПБ-ПС primary cutaneous melanoma based on the BRAF mutation status

Пб-Пс st. (n = 93)				
Группы	Подгруппы сравнения	Наличие BRAF-мутации (n)	ВБП n (%)	ОВ n (%)
основная (n = 51)	A	«+» (n = 28)	11 (39,3)	16 (57,1)
	B	«-» (n = 23)	12 (52,2)	12 (52,2)
всего в группе	C	(n = 51)	23 (45,1)	28 (54,9)
Vs (A/B, %), p			Δ12,9 (0,357)	Δ4,9 (0,726)
сравнения (n = 42)	A1	«+» (n = 23)	4 (17,4)	10 (43,5)
	B1	«-» (n = 19)	5 (26,3)	10 (52,6)
всего в группе	C1	(n = 42)	9 (21,4)	20 (47,6)
всего BRAF «+» (n = 51)	D1	«+» (n = 51)	15 (29,4)	26 (51,0)
Всего BRAF «-» (n = 42)	F1	«-» (n = 42)	17 (40,5)	22 (52,4)
Vs (A1/B1, %), p			Δ8,9 (0,484)	Δ9,1 (0,557)
Vs (A/A1, %), p			Δ21,9 (0,088)	Δ13,6 (0,334)
Vs (B/B1, %), p			Δ25,9 (0,089)	Δ0,4 (0,979)
Vs (C/C1, %), p			Δ23,7 (0,017)	Δ7,3 (0,483)

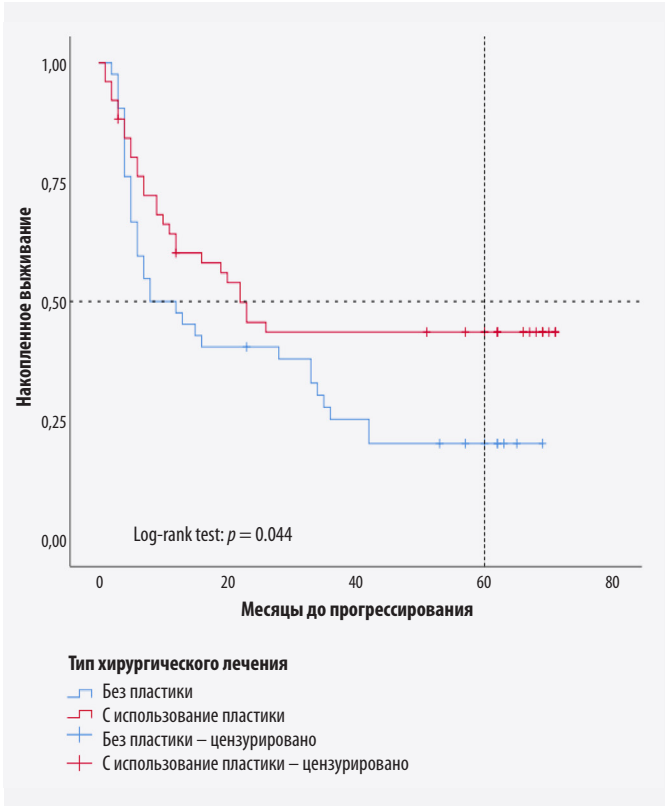


Рисунок 7. Сравнение ВБП пациентов первичной МК Пб-Пс st. в основной группе и в группе сравнения

Figure 7. Comparison of the progression-free survival of patients with stage ПБ-ПС primary cutaneous melanoma in the main and comparison groups

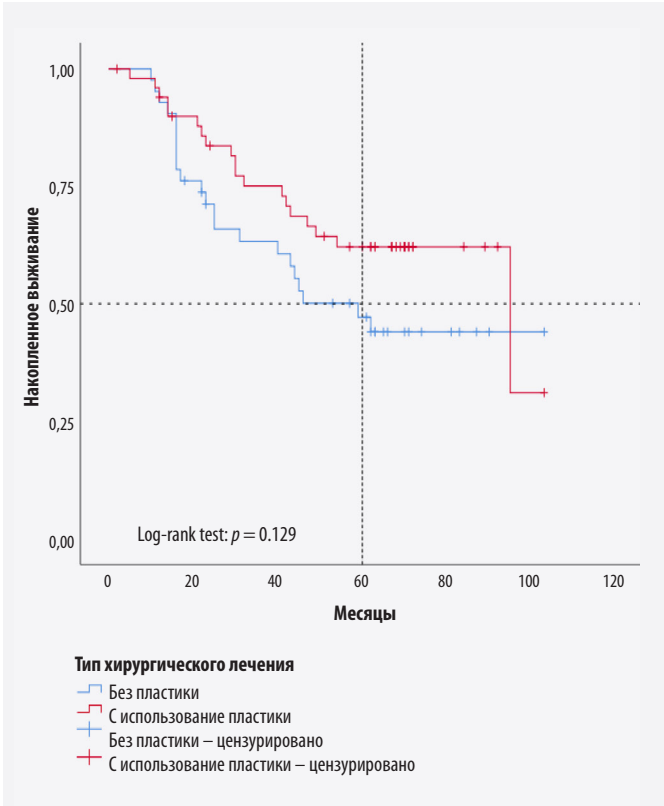


Рисунок 8. Сравнение ОВ пациентов первичной МК Пб-Пс st. в основной группе и в группе сравнения

Figure 8. Comparison of the overall survival of patients with stage ПБ-ПС primary cutaneous melanoma in the main and comparison groups

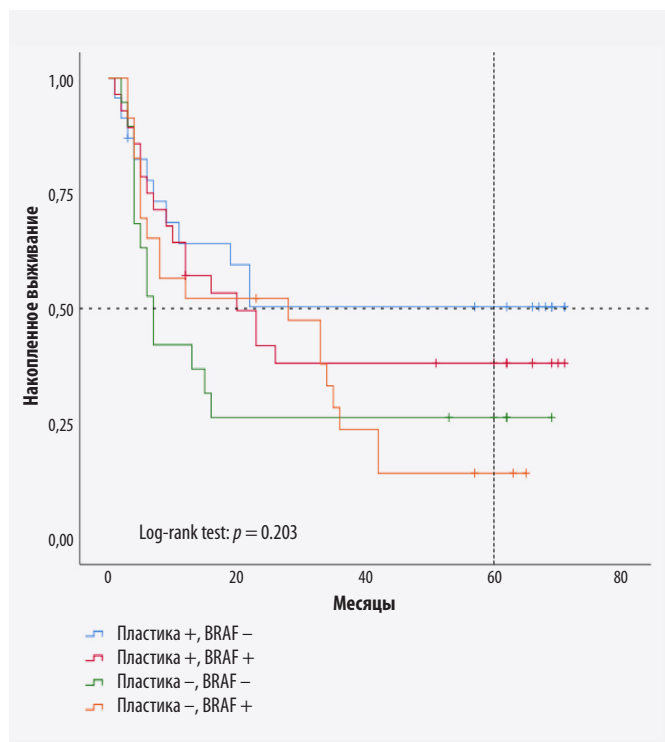


Рисунок 9. Сравнение ВБП у пациентов с первичной МК IIb–IIIc st. в основной группе и в группе сравнения с разной мутацией BRAF

Figure 9. Comparison of the progression-free survival of patients with stage IIb–IIIc primary cutaneous melanoma in the main and comparison groups with different BRAF mutation statuses

У пациентов IIb–IIIc st. с первичной BRAF «–» МК из основной группы ВБП была выше на 25,9%, чем у BRAF «–» пациентов из группы сравнения (52,2 и 26,3%, $p = 0,089$) (табл. 2, рис. 9). ОВ у пациентов IIb–IIIc st. первичной BRAF «–» МК из основной группы была ниже на 0,4%, чем у BRAF «–» пациентов в группе сравнения (52,2 и 52,6%, $p = 0,979$) (табл. 2, рис. 10).

Обсуждение

BRAF-мутации в опухоли исследовались в основном как предиктор ответа на таргетную терапию и связанную с ней выживаемость [8, 9]. В литературе не найдено информации о роли мутации как возможного фактора прогноза планирования объема хирургического лечения у первичных больных МК. Впервые изучена роль BRAF-мутации как фактора влияния на результаты выживаемости больных с разными объемами хирургического иссечения и способами закрытия операционного дефекта тканей.

Выявлено увеличение ВБП у пациентов 0–IIa st. с первичной МК от применения широкого иссечения опухоли с пластическим замещением дефекта тканей на 20,9% ($p = 0,005$), а ОВ на 13,0% ($p = 0,031$) по сравнению с пациентами со стандартным иссечением опухоли и линейным закрытием дефекта тканей (табл. 1,

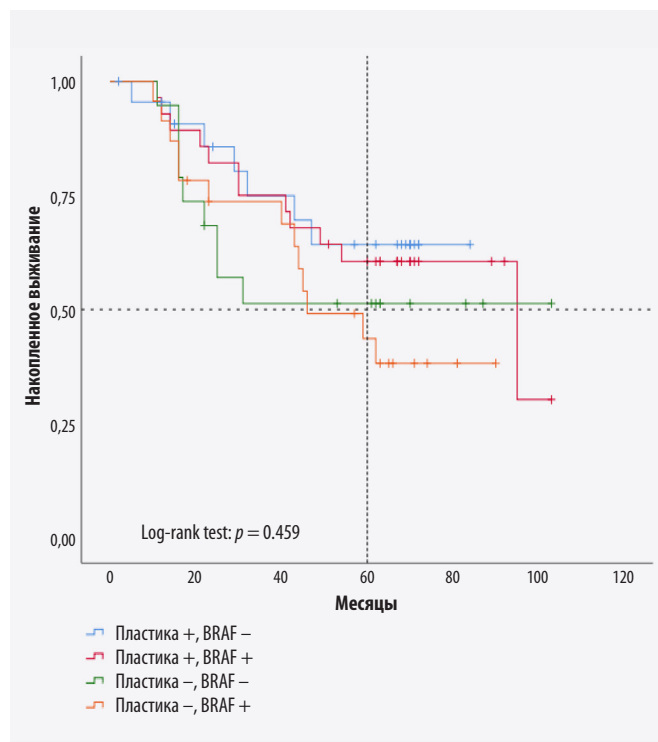


Рисунок 10. Сравнение ОВ у пациентов с первичной МК IIb–IIIc st. в основной группе и в группе сравнения с разной мутацией BRAF

Figure 10. Comparison of the overall survival of patients with stage IIb–IIIc primary cutaneous melanoma in the main and comparison groups with different BRAF mutation statuses

рис. 3, 4). У пациентов из основной группы BRAF «+» МК 0–IIa st. ВБП была выше на 20,7% ($p = 0,047$), чем у BRAF «+» пациентов из группы сравнения (табл. 1, рис. 5). У пациентов IIb–IIIc st. с первичной МК выявлено увеличение ВБП от применения широкого иссечения опухоли с пластическим замещением дефекта тканей на 23,7% ($p = 0,017$) (табл. 2, рис. 5). Учитывая, что у пациентов с наличием такого неблагоприятного фактора, как положительная мутация BRAF в 0–IIa st., ВБП была выше в основной группе с широким иссечением по отношению к BRAF «+» у пациентов из группы сравнения, необходимо рекомендовать такой группе пациентов более широкое от стандартного иссечения первичной меланомы.

Выводы

У пациентов с локализованными стадиями первичной МК 5-летняя ВБП была больше при выполнении им широкого иссечения первичной опухоли с последующим пластическим замещением дефекта тканей, чем у пациентов со стандартным иссечением первичной опухоли и линейным ушиванием дефекта тканей, независимо от мутации в гене BRAF с 0–IIa st. на 20,9% ($p = 0,005$), и в 5-летней ОВ на 13,0% ($p = 0,031$); у пациентов IIb–IIIc st. – в пятилетней ВБП на 23,7% ($p = 0,017$).

Выявлено улучшение 5-летней выживаемости без прогрессирования у пациентов с положительной мутацией *BRAF* в опухоли с 0–IIa st. на 20,7% ($p = 0,047$).

Вклад авторов

Разработка концепции: С.А. Яргунин, И.В. Решетов, Я.Н. Шойхет, С.Н. Пятаков

Сбор, анализ и интерпретация данных: С.А. Яргунин, И.В. Решетов, С.И. Самойлова, О.Ю. Чухрай, С.Н. Пятаков, В.С. Яргунин

Подготовка и редактирование текста: все авторы

Визуализация: И.В. Решетов, Я.Н. Шойхет

Ресурсное обеспечение исследования: И.В. Решетов, Я.Н. Шойхет

Утверждение окончательного варианта статьи:

С.А. Яргунин, И.В. Решетов, Я.Н. Шойхет, С.И. Самойлова, О.Ю. Чухрай, С.Н. Пятаков

Author contributions

Conceptualization: S.A. Yargunin, Reshetov, Shoykhet, Pyatakov

Acquisition, analysis, or interpretation of data: S.A. Yargunin, Reshetov, Samoylova, Chukhrai, Pyatakov, V.S. Yargunin

Manuscript drafting and revising: All authors

Visualization: Reshetov, Shoykhet

Resources: Reshetov, Shoykhet

Final approval of the version to be published: S.A. Yargunin, Reshetov, Shoykhet, Samoylova, Chukhrai, Pyatakov

Литература/References

1. Trager MH, Queen D, Samie FH, Carvajal RD, Bickers DR, Geskin LJ. Advances in prevention and surveillance of cutaneous malignancies. *Am J Med.* 2020;133(4):417–423. PMID: 31712100. PMCID: PMC7709483. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.10.008>
2. Tímár J, Ladányi A. Molecular pathology of skin melanoma: epidemiology, differential diagnostics, prognosis and therapy prediction. *Int J Mol Sci.* 2022;23(10):5384. PMID: 35628196. PMCID: PMC9140388. <https://doi.org/10.3390/ijms23105384>
3. Weiss SA, Hanniford D, Hernando E, Osman I. Revisiting determinants of prognosis in cutaneous melanoma. *Cancer.* 2015;121(23):4108–4123. PMID: 26308244. PMCID: PMC4666819. <https://doi.org/10.1002/cncr.29634>
4. Villani A, Scalvenzi M, Micali G, et al. Management of advanced invasive melanoma: new strategies. *Adv Ther.* 2023;40(8):3381–3394. PMID: 37306810. PMCID: PMC10329960. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02555-5>
5. Salmi S, Siiskonen H, Sironen R, et al. The number and localization of CD68+ and CD163+ macrophages in different stages of cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2019;29(3):237–247. PMID: 30399061. PMCID: PMC6493694. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000522>
6. Simiczjew A, Dratkiewicz E, Mazurkiewicz J, Ziętek M, Matkowski R, Nowak D. The influence of tumor microenvironment on immune escape of melanoma. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8359. PMID: 33171792. PMCID: PMC7664679. <https://doi.org/10.3390/ijms21218359>
7. Казубская Т.П., Мехеда Л.В., Трофимов Е.И. и др. Меланома, молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза: классификация, этиология, факторы риска, *braf*, *nras* мутации. *Вопросы онкологии.* 2022;68(6):725–732. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-6-725-732>

Kazubskaya TP, Mekheda LV, Trofimov EI, et al. Melanoma, molecular and genetic aspects of etiopathogenesis: classification, epidemiology, risk factors, *braf* and *nras* mutations. *Voprosy onkologii.* 2022;68(6):725–732. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-6-725-732>

8. Строяковский Д.Л., Абдуллова Н.Х., Демидов Л.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. *Злокачественные опухоли.* 2022;12(3S2-1):287–306. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-287-306>

Stroyakovsky DL, Abduloeva NK, Demidov LV, et al. Practical guidelines for drug therapy of cutaneous melanoma. *Malignant Tumours.* 2022;12(3s2-1):287–306. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-287-306>

9. Seth R, Messersmith H, Kaur V, et al. Systemic therapy for melanoma: ASCO guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38(33):3947–3970. Published correction appears in *J Clin Oncol.* 2023;41(34):5331. PMID: 32228358. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00198>

10. Wada-Ohno M, Ito T, Furue M. Adjuvant therapy for melanoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2019;20(8):63. PMID: 31236710. <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0666-x>

11. Orlova KV, Ledin EV, Zhukova NV, et al. Real-world experience with targeted therapy in *BRAF* mutant advanced melanoma patients: results from a multicenter retrospective observational study Advanced Melanoma in Russia (Experience) (ADMIRE). *Cancers (Basel).* 2021;13(11):2529. PMID: 34064013. PMCID: PMC8196785. <https://doi.org/10.3390/cancers13112529>

12. Garbe C, Amaral T, Peris K, et al; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO), and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: diagnostics: update 2022. *Eur J Cancer.* 2022;170:236–255. PMID: 35570085. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.03.008>

13. 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. PMCID: PMC1851877. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.060761>

14. Abouelkheir GR, Upchurch BD, Rutkowski JM. Lymphangiogenesis: fuel, smoke, or extinguisher of inflammation's fire?. *Exp Biol Med (Maywood).* 2017;242(8):884–895. PMID: 28346012. PMCID: PMC5407543. <https://doi.org/10.1177/1535370217697385>

15. 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. PMCID: PMC2360768. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603445>

Благодарности

Коллектив авторов выражает благодарность главному врачу Клинического онкологического диспансера № 1 Р.А. Мурашко.

Acknowledgements

We thank Roman A. Murashko, Chief Physician of the Clinical Oncology Dispensary No. 1.

Сведения об авторах

Яргунин Сергей Анатольевич, к. м. н., доцент кафедры онкологии и пластической хирургии Академии постдипломного образования, ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия); заведующий отделением хирургии опухолей кожи, 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 (Сеченовский университет); заведующий кафедрой онкологии и пластической хирургии Академии постдипломного образования, ФНКЦ 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 МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4598-8625>

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

Пятаков Станислав Николаевич, д. м. н., заместитель главного врача по медицинской части, Городская больница № 4 (Сочи, Россия); доцент кафедры хирургии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3096-0008>

Яргунин Владимир Сергеевич, студент 3-го курса, педиатрический факультет, Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0009-0008-6093-7053>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Sergey A. Yargunin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at 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); Head of the Unit of Surgery for Skin Tumors, 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.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Sochi City Hospital No. 4 (Sochi, Russian Federation); Associate Professor at the 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>

Vladimir S. Yargunin, 3rd Year Student, Faculty of Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0008-6093-7053>

Conflict of interest: none declared.



Сравнительный анализ ближайших результатов анатомических резекций легких, выполненных из видеоторакоскопического и торакотомного доступов

©М.А. Атюков¹, И.Ю. Земцова^{1,2*}, А.С. Петров^{1,2}, О.А. Жемчугова-Зеленова², П.К. Яблонский^{1,2,3}

¹ Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия

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

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

* И.Ю. Земцова, Городская многопрофильная больница № 2, 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5, zemtsova2908@gmail.com

Поступила в редакцию 26 мая 2023 г. Исправлена 2 сентября 2023 г. Принята к печати 10 октября 2023 г.

Резюме

Цель: Анализ ближайших результатов анатомических резекций легких, выполненных из видеоторакоскопического (ВТС) и торакотомного доступов.

Материалы и методы: В ретроспективное исследование вошли 530 больных, оперированных в отделении торакальной хирургии СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» с 2014–2022 гг. по поводу различных заболеваний легких. Пациенты были разделены на 3 группы, в зависимости от хирургического доступа: группа 1 – больные, перенесшие ВТС операции (n = 378); группа 2 – пациенты, оперированные из торакотомного доступа (n = 120); группа 3 – больные с конверсией доступа (n = 32).

Результаты: Размер образования в легком, паранодальные и перибронхиальные изменения – неблагоприятные факторы возникновения конверсии доступа при выполнении ВТС анатомической резекции легкого (ОР = 1,032 ДИ: 1,013–1,051, $p < 0,001$; ОР = 4,416 ДИ: 2,100–9,283, $p < 0,0005$; ОР = 3,109 ДИ: 1,496–6,462, $p < 0,002$). У пациентов, оперированных из ВТС доступа, и в группе конверсий преобладали «малые» осложнения, у 32 больных (53%), перенесших торакотомные операции, развились осложнения III, IV и V классов (классификация ТММ). Высокий индекс коморбидности Чарльсона, выполнение операции из торакотомного доступа, эмфизематозные изменения, спаечный процесс и отсутствие междолевых щелей являются независимыми неблагоприятными прогностическими факторами в отношении развития осложнений в раннем послеоперационном периоде (ОР = 1,665 ДИ: 1,031–2,691, $p < 0,05$; ОР = 1,874 ДИ: 1,143–3,070, $p < 0,05$; ОР = 1,8803 ДИ: 1,126–2,888, $p < 0,05$ ОР = 1,548 ДИ: 1,010–2,370, $p < 0,05$; ОР = 1,612 ДИ: 1,053–2,466, $p < 0,05$).

Заключение: Видеоторакоскопическая анатомическая резекция легкого – эффективный и безопасный вариант хирургического вмешательства при различных заболеваниях легких. Факторами риска развития конверсии ВТС-доступа в торакотомию при выполнении анатомической резекции легкого являются: размер опухоли более 40 мм, выраженные фиброзные паранодальные и перибронхиальные изменения. Индекс коморбидности Чарльсона ≥ 5 , выполнение оперативного вмешательства из торакотомного доступа, эмфизематозные изменения, спаечный процесс, неудовлетворительная выраженность междолевых щелей являются неблагоприятными прогностическими факторами развития осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: видеоторакоскопия, лобэктомия, рак легкого, послеоперационные осложнения

Цитировать: Атюков М.А., Земцова И.Ю., Петров А.С., Жемчугова-Зеленова О.А., Яблонский П.К. Сравнительный анализ ближайших результатов анатомических резекций легких, выполненных из видеоторакоскопического и торакотомного доступов. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(1):18–27. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-18-27>

Comparative Analysis of Short-Term Outcomes of Anatomical Lung Resections Using Video-Assisted Thoracoscopic Surgery and Thoracotomy Approaches

©Mikhail A. Atyukov¹, Irina Yu. Zemtsova^{1,2*}, Andrey S. Petrov^{1,2}, Olga A. Zhemchugova-Zelenova², Petr K. Yablonskiy^{1,2,3}

¹ City Multidisciplinary Hospital No. 2, Saint Petersburg, Russian Federation

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russian Federation

* Irina Yu. Zemtsova, City Multidisciplinary Hospital No. 2, pereulok Uchebnyi 5, Saint Petersburg, 194354, Russian Federation, zemtsova2908@gmail.com

Received: May 26, 2023. Received in revised form: September 2, 2023. Accepted: October 10, 2023.



Abstract

Objective: To analyze short-term outcomes of anatomical lung resections using video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) and thoracotomy approaches.

Materials and methods: Our retrospective study included 530 patients who underwent surgery for various lung diseases in the thoracic surgery unit of City Multidisciplinary Hospital No. 2 (Saint Petersburg, Russian Federation) between 2014 and 2021. The patients were grouped based on the surgical approach: group 1 for patients who underwent VATS (n=378), group 2 for patients who underwent thoracotomy (n=120), and group 3 for patients who underwent conversion from VATS to thoracotomy (n=32).

Results: Tumor size, paranodal and peribronchial changes were unfavorable prognostic factors for conversion from VATS to thoracotomy (odds ratio [OR]=1.032, CI: 1.013-1.051, $P<.001$; OR=4.416, CI: 2.100-9.283, $P<.0005$; OR=3.109, CI: 1.496-6.462, $P<.002$). Patients from group 1 and group 3 mostly had minor complications, whereas 32 patients (53%) from group 2 developed grade III-V complications according to Thoracic Morbidity and Mortality classification system. High Charlson Comorbidity Index (CCI), thoracotomy approach, emphysematous changes, adhesions, and absence of interlobar fissures were independent unfavorable prognostic factors for complications in the early postoperative period (OR=1.665, CI: 1.031-2.691, $P<.05$; OR=1.874, CI: 1.143-3.070, $P<.05$; OR=1.8803, CI: 1.126-2.888, $P<.05$; OR=1.548, CI: 1.010-2.370, $P<.05$; OR=1.612, CI: 1.053-2.466, $P<.05$).

Conclusions: VATS is an effective and safe approach for anatomical lung resection. Tumor size above 40 mm, significant paranodal and peribronchial changes were risk factors for conversion from VATS to thoracotomy. CCI above 5, thoracotomy approach, emphysematous changes, adhesions, and absence of interlobar fissures were independent unfavorable prognostic factors for complications in the early postoperative period.

Keywords: VATS, lobectomy, lung cancer, postoperative complications

Cite this article as: Atyukov MA, Zemtsova IYu, Petrov AS, Zhemchugova-Zelenova OA, Yablonskiy PK. Comparative analysis of short-term outcomes of anatomical lung resections using video-assisted thoracoscopic surgery and thoracotomy approaches. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(1):18–27. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-18-27>

Введение

В начале 90-х гг. XX в. видеоторакоскопия (ВТС), в частности, при выполнении анатомических резекций легких, стала рассматриваться как альтернативный, безопасный и эффективный метод в сравнении со стандартной торакотомией у больных при различных заболеваниях легких [1–5]. Весомыми аргументами в пользу миниинвазивных технологий при выполнении различных вариантов анатомических резекций легких являются минимальное количество послеоперационных осложнений, уменьшение боли в раннем послеоперационном периоде, сокращение сроков пребывания больных в стационаре, а также снижение хронического болевого синдрома и улучшение отдаленных функциональных показателей [6–10]. Тем не менее ВТС лобэктомии по-прежнему являются технически сложным вариантом оперативного вмешательства с потенциальным риском развития интраоперационных осложнений, которые в ряде случаев требуют выполнения экстренной конверсии доступа в торакотомию. Процент конверсий, по данным литературы, колеблется от 2,5 до 23%, однако влияние последних на течение послеоперационного периода, а также на риск развития послеоперационных осложнений остается спорным [11, 12]. Также следует отметить тенденцию к сужению спектра показаний для выполнения торакотомии при планируемой анатомической резекции легкого, однако некоторые авторы до сих пор отдают предпочтение открытым операциям при местнораспространенных формах немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), выраженных фиброзных, паранодальных и перибронхиальных изменениях, а также после проведения неoadъювантного лечения [13].

Цель

Оценка ближайших результатов хирургического лечения больных различными заболеваниями легких, оперированных из разных доступов, и определение факторов риска развития послеоперационных осложнений, в том числе с выявлением возможных причин, последствий и факторов вероятности развития конверсии ВТС-доступа в торакотомию.

Материалы и методы

Проведен сплошной ретроспективный анализ данных клинического обследования и лечения 530 пациентов, перенесших оперативное вмешательство в объеме анатомической резекции легкого в центре интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии ГБУЗ «Городской многопрофильной больницы № 2» (Санкт-Петербург) с января 2014 по декабрь 2022 г. по поводу различных заболеваний легких. Оперативное вмешательство в объеме анатомической резекции легкого выполнено у 314 мужчин (59%) и 216 женщин (41%). Средний возраст пациентов составил 63 ± 11 лет. Индекс массы тела варьировал от 13,46 до 44,29 (среднее значение – $26,48 \pm 5,56$). Большинство больных (60%) курили в среднем 25 ± 21 пачка/лет. Практически половина пациентов имела индекс коморбидности Чарльсона ≥ 5 . Всем пациентам на этапе предоперационного обследования выполнялись общеклинические и лабораторные исследования. В случае наличия злокачественной опухоли стадия заболевания устанавливалась в соответствии с классификацией TNM 8-го пересмотра по результатам неинвазивных (ПЭТ/КТ) и инвазивных (видеомедиастиноскопия, видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия) методов предоперационного стадирования [14]. У четверти пациентов функциональные показатели ОФВ1 соответствовали

Таблица 1

Предоперационные показатели больных, в зависимости от выполненного доступа

Table 1

Preoperative data of patients grouped based on the surgical approach

Показатель	Группа 1 (ВТС)	Группа 2 (торакалгия)	Группа 3 (конверсии)	<i>p</i>
	<i>n</i> = 378	<i>n</i> = 120	<i>n</i> = 32	
Пол (муж/жен)	204 (54%)/ 174 (46%)	88 (73%)/ 32 (27%)	22 (69%)/ 10 (31%)	< 0,05 ^a
Средний возраст (лет)	63,41 ± 11	62,21 ± 10	65,53 ± 10	> 0,05
Стаж курения	23,11 ± 22	29,9 ± 17,77	29,9 ± 20,49	< 0,05 ^a
Сопутствующие заболевания				
ХОБЛ	105 (28%)	44 (36%)	14 (44%)	< 0,05 ^b
Сердечно-сосудистые болезни	71 (19%)	26 (21%)	12 (38%)	< 0,05
Язвенная болезнь	68 (18%)	39 (32%)	8 (25%)	< 0,05 ^a
ЗНО другой локализации	54 (14%)	10 (8%)	1 (3%)	< 0,05 ^b
Индекс Чарльсона (CCI)	4,21 ± 2,37	4,21 ± 2,05	4,18 ± 1,7	> 0,05
CCI < 5	215 (57%)	65 (54%)	20 (63%)	> 0,05
CCI ≥ 5	163 (43%)	55 (46%)	12 (37%)	> 0,05
ОФВ1 (%)	90,99 ± 30,94	78,72 ± 30,48	88,78 ± 28,98	< 0,05 ^a
≥ 80%	300 (79%)	77 (64%)	27 (85%)	
50–79%	69 (18%)	40 (33%)	4 (12%)	
< 50%	9 (3%)	3 (3%)	1 (3%)	
ЖЕЛ (%)	103,9 ± 26,94	92,5 ± 34,46	100,9 ± 31,26	> 0,05
Индекс массы тела	27,23 ± 5,27	25,56 ± 5,57	25,58 ± 5,18	> 0,05
Нозологическая форма				
НМРЛ	291 (76%)	107 (88%)	32 (100%)	< 0,05 ^c
I стадия	177	38	1	
II стадия	57	31	10	
III стадия	50	35	12	
IV стадия	7	3	0	
ХНЗЛ	27 (7%)	5 (4%)	0	> 0,05
Туберкулез	17 (4%)	1 (1%)	0	> 0,05
Метастазы в легких	19 (6%)	2 (3%)	0	> 0,05
Другие	19 (6%)	5 (4%)	0	> 0,05
Локализация патологического процесса				
Верхняя доля правого легкого	105 (28%)	36 (30%)	10 (31%)	> 0,05
Средняя доля	37 (10%)	7 (6%)	1 (3%)	> 0,05
Нижняя доля правого легкого	69 (19%)	26 (21%)	5 (16%)	> 0,05
Верхняя доля левого легкого	85 (22%)	30 (25%)	13 (41%)	> 0,05
Нижняя доля левого легкого	82 (21%)	21 (18%)	3 (9%)	> 0,05
Размер образования в легком (мм)	27,52 ± 17,79	40,7 ± 25,94	39,43 ± 17,22	< 0,05 ^d

Прим.: Апостериорный анализ (критерий Бонферрони):

a – $p < 0,05$ только в группах 1 и 2

b – $p < 0,05$ только в группах 1 и 3

c – $p < 0,05$ только в группах 1 и 3, 2 и 3

d – $p < 0,05$ только в группах 1 и 2, 1 и 3

Note: A posteriori analysis (Bonferroni test):

a – $P < .05$ only in groups 1 and 2

b – $P < .05$ only in groups 1 and 3

c – $P < .05$ only in groups 1 and 3, 2 and 3

d – $P < .05$ only in groups 1 and 2, 1 and 3

Таблица 2

Распределение больных, в зависимости от объема резекции легкого выполненного доступа

Table 2

Patient distribution based on the extent of lung resection and surgical approach

Объем удаляемой части легкого	Группа 1 (ВТС)	Группа 2 (торакотомия)	Группа 3 (конверсии)	<i>p</i>
	n = 378	n = 120	n = 32	
Сегментэктомия	53 (14%)	1 (1%)	1 (3%)	> 0,05
Лобэктомия	307 (82%)	82 (68%)	25 (78%)	> 0,05
Билобэктомия	9 (2%)	11 (9%)	1 (3%)	> 0,05
Пневмонэктомия	9 (2%)	26 (22%)	5 (16%)	> 0,05

среднетяжелому и тяжелому течению хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Среднее значение ЖЕЛ составило $100,6 \pm 30\%$.

Все пациенты прооперированы в составе одной и той же операционной бригады. Хирургическое вмешательство выполнялось в условиях комбинированной общей анестезии с проведением одноклеточной вентиляции и включало анатомическую резекцию легкого (сегментэктомия, лобэктомия, билобэктомия, пневмонэктомия) и лимфодиссекцию во время операции по поводу злокачественной опухоли легкого.

Торакотомные анатомические резекции осуществлялись из бокового доступа в IV или V межреберье. Выполнение видеоторакоскопических операций соответствовало критериям, установленным международным консенсусом по ВТС анатомическим резекциям легких [9]. Наличие послеоперационных осложнений регистрировалось согласно классификации ТММ [10]. Под термином «конверсия» понимали переход от видеоторакоскопического вмешательства к открытому после обработки одного из элементов корня удаляемой анатомической части легкого. В соответствии с классификацией S. Gazala и соавт. (2011) конверсии, исходя из их причин, подразделяли на 4 варианта [15]. Больные были разделены на 3 группы, в зависимости от варианта оперативного доступа: группа 1 включала пациентов, перенесших ВТС операции ($n = 378$); группу 2 составили больные, оперированные с использованием торакотомного доступа ($n = 120$); группа 3 – пациенты, у которых в ходе операции произведена конверсия доступа ($n = 32$).

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, индексу коморбидности Чарльсона и локализации патологического процесса в легком (табл. 1).

В группе пациентов, оперированных с использованием торакотомного доступа, и в группе конверсий преобладали мужчины с длительным стажем курения в сравнении с больными, перенесшими ВТС анатомические резекции легких (табл. 1). Кроме того, пациенты из группы 2 имели более низкие предоперационные функциональные показатели ОФВ1 в отличие от больных из групп 1 и 3 ($78,72 \pm 30,48$ против $88,78$

$\pm 28,98$ и $90,99 \pm 30,94\%$ соответственно, $p < 0,05$). Размер образования в легком по данным МСКТ органов грудной полости был значимо больше у пациентов, перенесших торакотомные вмешательства, а также в группе конверсий по сравнению с больными, оперированными из ВТС-доступа (табл. 1).

Во всех группах большей части больных выполнена лобэктомия (82, 78 и 68% соответственно, $p > 0,05$), количество сегментэктомий было несколько выше в группе ВТС операций по сравнению с торакотомными операциями и группой конверсий (табл. 2).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета SPSS (23 версия). Для сравнения переменных использовались непараметрические критерии Манна-Уитни (для 2-х выборок), достоверными считались различия с уровнем значимости $p < 0,05$. В случаях множественного сравнения для установки уровня значимости использовался апостериорный анализ с определением критерия Бонферрони. Многофакторный анализ осуществлялся с использованием логистической регрессионной модели.

Результаты

Распределение больных, в зависимости от доступа оперативного вмешательства по годам, представлено на рисунке 1. С 2016 г. количество ВТС анатомических резекций легких превышало число операций, выполненных из торакотомного доступа. При этом с 2019 г. более 85% оперативных вмешательств осуществлялось с использованием миниинвазивного доступа. Снижение показателей оперативной активности с 2020 по 2022 г. связано с работой стационара в условиях COVID-19.

В ходе оперативного вмешательства у 32 пациентов произведена конверсия доступа (8%). Практически у половины больных (56%) причина конверсии доступа была связана с размером и локализацией опухоли. У одного пациента при выполнении нижней билобэктомии из ВТС доступа в ходе разделения междолевой щели S2/S6 был пересечен правый верхнедолевой бронх, что потребовало завершения

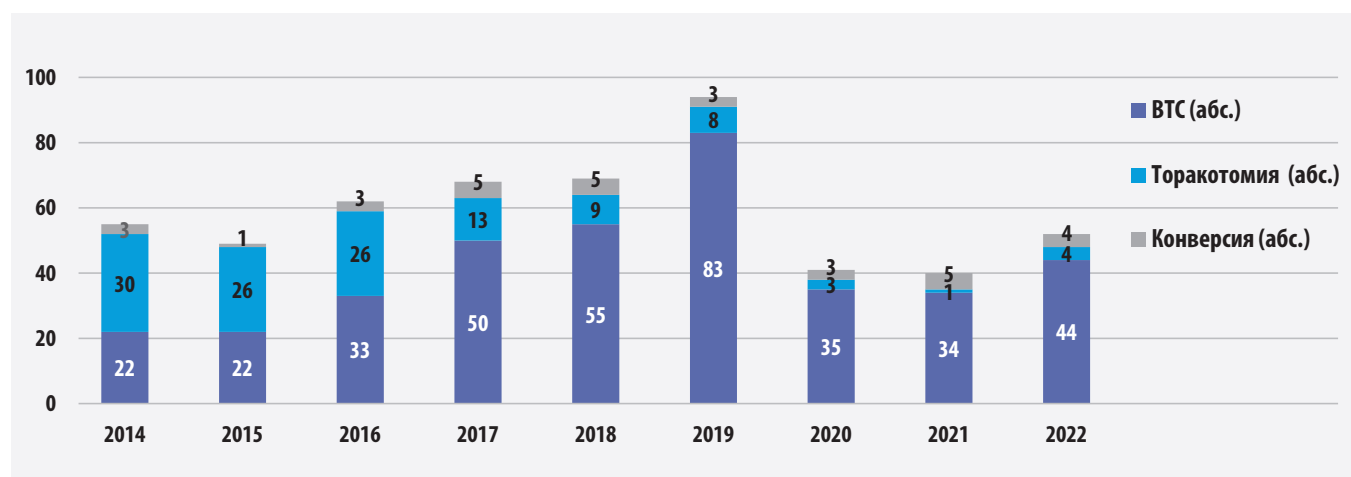


Рисунок. Распределение больных, в зависимости от доступа оперативного вмешательства по годам
Figure. Patient distribution based on the surgical approach by year

Таблица 3
Многофакторный анализ риска развития конверсии доступа
Table 3
Multivariable analysis of risk of conversion

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95%ДИ	p
Размер образования	1,032	1,013–1,051	0,001	1,036	1,013–1,051	0,002
Паранодальные изменения	4,416	2,100–9,283	0,000	2,877	1,164–7,112	0,022
Перибронхиальные изменения	3,109	1,496–6,462	0,002	2,309	0,944–5,649	0,067
Интраоперационные осложнения (нет/есть)	20,22	8,396–48,7	0,000	25,92	9,373–71,68	0,000

операции из торакотомного доступа в объеме пневмонэктомии. У 12 пациентов конверсия доступа произведена в связи с кровотечением из системы малого круга кровообращения (38%). Двум больным выполнена торакотомия ввиду выраженных посттуберкулезных фиброзных изменений в бронхопульмональных и медиастинальных лимфатических узлах. Не было выявлено технических неисправностей оборудования в ходе оперативных вмешательств.

Для выявления возможных факторов риска конверсии доступа при выполнении ВТС оперативного вмешательства был проведен регрессионный анализ (табл. 3).

Многофакторный анализ показал, что размер образования в легком, наличие паранодальных и перибронхиальных изменений являются неблагоприятными факторами в отношении конверсии доступа при выполнении ВТС анатомической резекции легкого (ОР = 1,032 ДИ: 1,013–1,051, $p < 0,001$; ОР = 4,416 ДИ: 2,100–9,283, $p < 0,0005$; ОР = 3,109 ДИ: 1,496–6,462, $p < 0,002$). При этом развитие интраоперационных осложнений в ходе оперативного вмешательства (повреждение сосудов, трахеи, бронхов)

в 25 раз увеличивало риск развития конверсии доступа (ОР = 25,92 ДИ: 9,373–71,681, $p < 0,0005$).

Для оценки ближайших результатов лечения пациентов нами были изучены интраоперационные показатели в исследуемых группах (табл. 4).

Время оперативного вмешательства и объем кровопотери статистически значимо различались во всех трех группах (табл. 4). При этом конверсия доступа превышала длительность успешно заверченной ВТС операции на 100 мин и составила $292,81 \pm 76,07$ против $195,76 \pm 63,39$ мин соответственно ($p < 0,05$). Интраоперационный объем кровопотери у пациентов, перенесших ВТС операции, был практически в 2 раза меньше, чем у больных, оперированных из торакотомного доступа и в группе конверсий ($228,40 \pm 145,33$ против $441,25 \pm 230,05$ и $577,09 \pm 331,25$ мл соответственно, $p < 0,05$). Исследуемые группы не имели статистически значимых различий по таким интраоперационным анатомическим характеристикам как выраженность эмфизематозных изменений и междолевых щелей. Однако выраженный спаечный процесс, требующий пневмолиза, а также наличие паранодальных, перибронхиальных и периваскулярных

Таблица 4

Интраоперационные показатели больных, в зависимости от выполненного доступа

Table 4

Intraoperative data of the patients grouped based on the surgical approach

Показатель	Группа 1 (ВТС) n = 378	Группа 2 (торакотомия) n = 120	Группа 3 (конверсии) n = 32	p
Время операции (мин)	195,76 ± 63,39	225,79 ± 71,33	292,81 ± 76,07	< 0,05
Объем кровопотери (мл)	228,40 ± 145,33	441,25 ± 230,05	577,09 ± 331,25	< 0,05
Анатомические характеристики				
Эмфизематозные изменения (нет/есть)	273 (72%)/ 105 (28%)	85 (71%)/ 35 (29%)	19 (59%)/ 13 (41%)	> 0,05
Выраженность междолевых щелей (нет/есть)	126 (33%)/ 252 (67%)	53 (44%)/ 67 (56%)	14 (44%)/ 18 (56%)	> 0,05
Спаечный процесс(нет/есть)	187 (49%)/ 191 (51%)	42 (35%)/ 78 (65%)	13 (41%)/ 19 (59%)	< 0,05 ^а
Паранодальные изменения (нет/есть)	284 (75%)/ 94 (25%)	63 (53%)/ 57 (47%)	13 (41%)/ 19 (59%)	< 0,05
Перибронхиальные и периваскулярные изменения (нет/есть)	286 (76%)/ 92 (24%)	84 (70%)/ 36 (30%)	16 (50%)/ 16 (50%)	< 0,05 ^с
Интраоперационные осложнения (нет/есть)	363 (96%)/ 14 (4%)	114 (95%)/ 6 (5%)	20 (63%)/ 12 (27%)	< 0,05 ^с
Диссекция стенки сосуда	7	3	10	
Негерметичность аппаратного шва	1	1	0	
Повреждение органов грудной полости	4	1	0	
Гематома средостения после катетеризации подключичной вены	1	0	0	
Нарушение сердечного ритма	1	0	0	
Повреждение трахеи/бронхов	0	1	2	

Прим.: Апостериорный анализ (критерий Бонферрони):

а – $p < 0,05$ только в группах 1 и 2

с – $p < 0,05$ только в группах 1 и 3, 2 и 3

Note: A posteriori analysis (Bonferroni test):

а – $P < .05$ only in groups 1 and 2

с – $P < .05$ only in groups 1 and 3, 2 and 3

изменений достоверно чаще наблюдались при торакотомных операциях и в случаях конверсии доступа (табл. 4). При анатомических резекциях, выполненных из ВТС доступа и торакотомии, интраоперационные осложнения регистрировались не более, чем у 5% пациентов. Конверсия доступа сопровождалась развитием интраоперационных осложнений практически у трети больных (диссекция стенки сосуда, повреждение трахеобронхиального дерева).

При оценке течения послеоперационного периода значимых различий в длительности дренирования, в зависимости от оперативного доступа, выявлено не было. Однако продолжительность обезболивания наркотическими анальгетиками в группе пациентов, перенесших открытые операции, значимо превышала показатели у больных, оперированных

миниинвазивным доступом и в группе конверсий ($4,92 \pm 3,89$ против $2,24 \pm 2,23$ и $3,53 \pm 2,65$ соответственно, $p < 0,05$). Кроме того, более чем у половины пациентов из группы 2 в послеоперационном периоде наблюдалось развитие осложнений, а 30-дневная летальность констатирована у 4% больных, что статистически значимо отличалось от результатов лечения пациентов из группы 1.

При анализе степени тяжести послеоперационных осложнений по классификации ТММ были получены значимые различия между исследуемыми группами (табл. 5).

В структуре осложнений пациентов, оперированных из ВТС доступа, а также в группе конверсий, преобладали «малые» осложнения (63 и 61% соответственно), такие как продленный сброс воздуха по плевральному

Таблица 5
Послеоперационные осложнения в соответствии с классификацией ТММ
Table 5

Postoperative complications according to Thoracic Morbidity and Mortality classification system

Осложнения	Группа 1 (ВТС) n = 116	Группа 2 (торакотомия) n = 61	Группа 3 (конверсии) n = 13	p
Малые осложнения	74 (63%)	29 (47%)	8 (61%)	< 0,05 ^е
I класс	33	11	3	
II класс	41	18	5	
Большие осложнения	42 (37%)	32 (53%)	5 (39%)	< 0,05 ^е
III класс	39	25	4	
IV класс	0	2	0	
V класс	3	5	1	

Прим.: Апостериорный анализ (критерий Бонферрони):

е – $p < 0,05$ только в группах 1 и 2, 1 и 3

Note: A posteriori analysis (Bonferroni test):

е – $P < .05$ only in groups 1 and 2, 1 and 3

Таблица 6
Многофакторный анализ риска развития послеоперационных осложнений
Table 6

Multivariable analysis of risk of postoperative complications

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Пол (муж/жен)	0,383	0,256–0,572	0,000	0,703	0,437–1,132	0,147
Возраст	1,027	1,009–1,045	0,003	1,009	0,986–1,032	0,444
CCI < 5, CCI ≥ 5	2,293	1,573–3,344	0,000	1,665	1,031–2,691	0,037
ОФВ1 ≥ 80%; 79–50%; < 50%	1,627	1,116–2,373	0,011	1,065	0,700–1,619	0,769
Объем удаляемой части легкого (сегментэктомия/ лобэктомия/ билобэктомия/ пневмонэктомия)	1,508	1,145–1,986	0,003	1,132	0,806–1,591	0,474
Доступ (ВТС/торакотомия)	2,418	1,584–3,693	0,000	1,874	1,143–3,070	0,003
Время операции (мин)	1,006	1,003–1,009	0,000	1,002	0,998–1,005	0,325
Объем кровопотери (мл)	1,002	1,001–1,003	0,000	1,001	1,000–1,002	0,175
Эмфизема (нет/есть)	2,695	1,790–4,058	0,000	1,803	1,126–2,888	0,014
Выраженность щелей (нет/есть)	1,990	1,355–2,923	0,000	1,548	1,010–2,370	0,045
Спайки (нет/есть)	2,342	1,594–3,440	0,000	1,612	1,053–2,466	0,028

дренажу, гиповентиляция легкого, пароксизм фибрилляции предсердий, гиперэкссудация, не требовавшие дополнительного хирургического или эндоскопического вмешательства. В то время как у 32 больных (53%), перенесших торакотомные операции, развились осложнения III, IV и V классов (табл. 5).

Для оценки факторов риска развития послеоперационных осложнений у больных, оперированных

из торакоскопического и торакотомного доступов, нами был проведен многофакторный анализ. Пол, возраст пациентов, индекс коморбидности Чарльсона, функциональные показатели, вариант оперативного доступа, объем удаляемой части легкого, время операции, объем кровопотери, оценка эмфизематозных изменений, междолевых щелей и спаечного процесса были включены в регрессионный анализ (табл. 6).

По результатам проведенного многофакторного анализа наличие высокого индекса коморбидности Чарльсона ($CCI \geq 5$), выполнение оперативного вмешательства из торакотомного доступа, а также наличие эмфизематозных изменений, спаечного процесса и неудовлетворительная выраженность междолевых щелей являются независимыми неблагоприятными прогностическими факторами в отношении развития осложнений в раннем послеоперационном периоде ($OR = 1,665$ ДИ: 1,031–2,691, $p < 0,05$; $OR = 1,874$ ДИ: 1,143–3,070, $p < 0,05$; $OR = 1,8803$ ДИ: 1,126–2,888, $p < 0,05$ $OR = 1,548$ ДИ: 1,010–2,370, $p < 0,05$; $OR = 1,612$ ДИ: 1,053–2,466, $p < 0,05$) (табл. 6).

Обсуждение результатов

Количество оперативных вмешательств, выполняемых с использованием миниинвазивных технологий, неуклонно увеличивается с каждым годом [6, 16]. По нашим данным, в период с 2014 по 2022 г. проведено более 70% анатомических видеоторакоскопических резекций легких.

Многими авторами отмечено, что видеоассистированные торакоскопические вмешательства ассоциированы с лучшими ближайшими и отдаленными результатами лечения и меньшим количеством послеоперационных осложнений [6, 17]. При этом выполнение анатомических резекций легких торакоскопически является стандартом при различных нозологиях, в том числе при ранних стадиях рака легкого [6, 11, 18]. Тем не менее технические трудности, длительность кривой обучения, возможная нерадикальность оперативного вмешательства при местно-распространенном раке легкого, потенциальный риск развития массивного интраоперационного кровотечения являются факторами, ограничивающими всеобщее использование миниинвазивных технологий [19, 20]. Частота конверсии ВТС-доступа в торакотомию при выполнении анатомических резекций, по данным ряда авторов, составляет от 2,5 до 23% [11, 12].

По результатам нашего исследования, конверсия доступа в ходе оперативного вмешательства была выполнена у 8% пациентов. В соответствии с классификацией S. Gazala и соавт. (2011), больше, чем у половины больных, причиной конверсий были анатомические особенности, связанные с размером и локализацией опухоли. В исследовании S. Bongiolatti и соавт. (2019) были получены аналогичные результаты, а общая частота конверсий доступа составила 9,3% [11]. С увеличением опыта выполнения миниинвазивных оперативных вмешательств многие авторы расширяют показания для выбора видеоторакоскопического доступа [21, 22]. Данная тенденция нашла отражение и в нашей работе. Периоперационные параметры у пациентов, перенесших конверсию доступа в ходе оперативного вмешательства, характеризовались раз-

мером опухоли более 40 мм, выраженными паранодальными и перибронхиальными изменениями. Более того, многофакторный анализ показал, что вышеуказанные характеристики являются неблагоприятными факторами в отношении конверсии доступа при выполнении ВТС анатомической резекции легкого ($OR = 1,032$ ДИ: 1,013–1,051, $p < 0,001$; $OR = 4,416$ ДИ: 2,100–9,283, $p < 0,0005$ и $OR = 3,109$ ДИ: 1,496–6,462, $p < 0,002$ соответственно). Согласно результатам ряда исследований, к факторам риска развития конверсии доступа также относят возраст больных, снижение функциональных показателей, мужской пол, cN1-2 стадию НМРЛ, неоадьювантное лечение [11, 22, 23].

По результатам исследования длительность оперативного вмешательства и объем интраоперационной кровопотери у больных с конверсией доступа значительно превышали показатели пациентов, оперированных видеоторакоскопически и из торакотомного доступа. Однако, по нашим данным, выполнение конверсии доступа не сопровождалось увеличением количества послеоперационных осложнений и показателя 30-дневной летальности. Послеоперационный период сопровождался развитием осложнений значительно чаще в группе больных, перенесших торакотомные операции. Кроме того, в структуре осложнений в соответствии с классификацией ТММ у больных, оперированных из ВТС доступа, а также в группе конверсий, преобладали «малые» осложнения (продленный сброс воздуха по плевральному дренажу, гиповентиляция легкого, пароксизм фибрилляции предсердий, гиперэкссудация, не требовавшие дополнительного хирургического или эндоскопического вмешательства), в то время как более чем у половины больных, имевших осложненное течение раннего послеоперационного периода после торакотомных операций, осложнения относились к III, IV и V классам.

Данные литературы по этому вопросу весьма противоречивы. По мнению ряда авторов, у пациентов с конверсией доступа частота послеоперационных осложнений значительно выше, чем при ВТС и торакотомных операциях [23, 24]. Другие исследователи полагают, что конверсия доступа в ходе оперативного вмешательства не влияет на общую смертность и увеличивает риск развития только «малых» послеоперационных осложнений [22, 25].

Проведенный нами сравнительный анализ между тремя группами (ВТС, торакотомия, конверсия) имеет определенные ограничения как в связи с ретроспективным характером исследования, так и вследствие неоднородности групп по ряду параметров. Именно поэтому для выявления факторов риска развития послеоперационных осложнений у больных, оперированных из торакоскопического и торакотомного доступов, нами был проведен многофакторный анализ, который показал, что наличие эмфизематозных

изменений, спаечного процесса и неудовлетворительная выраженность междолевых щелей являются независимыми неблагоприятными прогностическими факторами в отношении развития осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Выводы

Видеоторакоскопическая анатомическая резекция легких является эффективным и безопасным вариантом хирургического вмешательства при различных заболеваниях легких.

Факторами риска развития конверсии ВТС-доступа в торакотомию при выполнении анатомической резекции легкого являются: размер опухоли более 40 мм, выраженные фиброзные паранодальные и перибронхиальные изменения.

Высокий индекс коморбидности Чарльсона ($CCI \geq 5$), выполнение оперативного вмешательства из торакотомного доступа, а также наличие эмфизематозных изменений, спаечного процесса и неудовлетворительная выраженность междолевых щелей являются независимыми неблагоприятными прогностическими факторами в отношении развития осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: М.А. Атюков, А.С. Петров, П.К. Яблонский

Написание статьи: И.Ю. Земцова, О.А. Жемчугова-Зеленова

Проведение статистического анализа: И.Ю. Земцова

Исправление статьи: М.А. Атюков, П.К. Яблонский

Утверждение окончательной версии: М.А. Атюков,

П.К. Яблонский

Author contributions

Concept and design: Atyukov, Petrov, Yablonskiy

Manuscript writing: Zemtsova, Zhemchugova-Zelenova

Statistical analysis: Zemtsova

Manuscript revising: Atyukov, Yablonskiy

Final approval of the version to be published: Atyukov,

Yablonskiy

Литература/References

1. Kirby TJ, Mack MJ, Landreneau RJ, Rice TW. Initial experience with video-assisted thoracoscopic lobectomy. *Ann Thorac Surg*. 1993;56(6):1248–1253. PMID: 8267420. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(93\)90661-z](https://doi.org/10.1016/0003-4975(93)90661-z)
2. McKenna RJ Jr. Thoracoscopic lobectomy with mediastinal sampling in 80-year-old patients. *Chest*. 1994;106(6):1902–1904. PMID: 7988225. <https://doi.org/10.1378/chest.106.6.1902>
3. Guerrero F, Olland A, Ruffini E, Falcoz PE. VATS lobectomy vs. open lobectomy for early-stage lung cancer: an endless question-are we close to a definite answer?. *J Thorac Dis*. 2019;11(12):5616–5618. PMID: 32030283. PMID: PMC6988071. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.19>
4. Пищик В.Г., Зинченко Е.И., Оборнев А.Д., Коваленко А.И. Видеоторакоскопические анатомические резекции легких: опыт 246 операций. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;(1–2):10–15. PMID: 26977763. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20161210-15>

Pishchik VG, Zinchenko EI, Osborne AD, Kovalenko AI. Video-assisted thoracoscopic anatomic lung resection: experience of 246 operations. *Khirurgiia (Mosk)*. 2016;(1 Pt 2):10–15. (In Russ.). PMID: 26977763. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20161210-15>

5. Рябов А.Б., Пикин О.В., Глушко В.А. и др. Хирургическое лечение рака легкого у больных старше 75 лет. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022;(12):20–30. PMID: 36469465. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202212120>

Rjabov AB, Pikin OV, Glushko VA, et al. Surgical treatment of lung cancer in patients over 75 years old. *Khirurgiia (Mosk)*. 2022;(12):20–30. (In Russ.). PMID: 36469465. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202212120>

6. Lim E, Harris RA, McKeon HE, et al. Impact of video-assisted thoracoscopic lobectomy versus open lobectomy for lung cancer on recovery assessed using self-reported physical function: VIOLET RCT. *Health Technol Assess*. 2022;26(48):1–162. PMID: 36524582. PMID: PMC9791462. <https://doi.org/10.3310/THVQ1793>

7. Сехниадзе Д.Д., Петров В.Г., Зуев В.Ю. и др. Видеоторакоскопическая лобэктомия в хирургическом лечении ранних форм рака легкого. *Эндоскопическая хирургия*. 2013;19(2):24–27.

Sekhniadze DD, Petrov VG, Zuev VIu, et al. Videothoracoscopic lobectomy for early-stage lung cancer. *Endoscopic Surgery*. 2013;19(2):24–27. (In Russ.).

8. Порханов В.А., Данилов В.В., Поляков И.С., Кононенко В.Б., Жихарев В.А., Крыгин С.А. Миниинвазивные видеоторакоскопические и робот-ассистированные лобэктомии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;(8):46–52. PMID: 31464274. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201908146>

Porkhanov VA, Danilov VV, Polyakov IS, Kononenko VB, Zhikharev VA, Krygin SA. Minimally invasive thoracoscopic and robot-assisted lobectomy. *Khirurgiia (Mosk)*. 2019;(8):46–52. (In Russ.). PMID: 31464274. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201908146>

9. Yan TD, Cao C, D'Amico TA, et al; International VATS Lobectomy Consensus Group. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy at 20 years: a consensus statement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45(4):633–639. PMID: 24130372. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt463>

10. 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>

11. Bongiolatti S, Gonfiotti A, Viggiano D, et al; Italian VATS Group. Risk factors and impact of conversion from VATS to open lobectomy: analysis from a national database. *Surg Endosc*. 2019;33(12):3953–3962. Published correction appears in *Surg Endosc*. 2019 Jun 4. PMID: 30706153. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-06682-5>

12. Fourdrain A, Georges O, Gossot D, et al. Patient risk factors for conversion during video-assisted thoracic surgery-the Epithor conversion score. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022;62(3):ezac249. PMID: 35459942. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezac249>

13. Üçvet A, Yazgan S, Samancılar Ö, Türk Y, Gürsoy S, Erbaycu AE. Video-assisted thoracoscopic lobectomy and bilobectomy versus open thoracotomy for non-small cell lung cancer: mortality and survival. *Türk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg*. 2022;30(1):66–74. PMID: 35444859. PMID: PMC8990136. <https://doi.org/10.5606/tgkdc.dergisi.2022.20912>

14. Скороход А.А., Петров А.С., Нефедов А.О., Козак А.Р., Атюков М.А., Яблонский П.К. Видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия: техника выполнения и первые результаты. *Медицинский альянс*. 2021;9(1):52–61.

Skorokhod A, Petrov A, Nefedov A, Kozak A, Atyukov M, Yablonskiy P. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy: technique and first results. *MedAlliance*. 2021;9(1):52–61. (In Russ.).

15. Gazala S, Hunt I, Valji A, Stewart K, Bédard ER. A method of assessing reasons for conversion during video-assisted thoracoscopic lobectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;12(6):962–964. PMID: 21388988. <https://doi.org/10.1510/icvts.2010.259663>

16. Yun JK, Park I, Kim HR, et al. Long-term outcomes of video-assisted thoracoscopic lobectomy for clinical N1 non-small cell lung cancer: a propensity score-weighted comparison with open thoracotomy. *Lung Cancer*. 2020;150:201–208. PMID: 33197685. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.10.014>

17. Kent MS, Hartwig MG, Vallières E, et al. Pulmonary Open, Robotic, and Thoracoscopic Lobectomy (PORTaL) study: an analysis of 5721 cases. *Ann Surg*. 2023;277(3):528–533. PMID: 34534988. PMCID: PMC9891268. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005115>

18. Kolařík J, Stolz A, Vachtenheim J, et al. Video-assisted and robotic-assisted thoracoscopic pulmonary lobectomies, our experience. *Rozhl Chir*. 2022;100(12):576–583. PMID: 35042342. <https://doi.org/10.33699/PIS.2021.100.12.576-583>

19. Gonfiotti A, Bongiolatti S, Borgianni S, et al. Development of a video-assisted thoracoscopic lobectomy program in a single institution: results before and after completion of the learning curve. *J Cardiothorac Surg*. 2016;11(1):130. PMID: 27496022. PMCID: PMC4974708. <https://doi.org/10.1186/s13019-016-0526-8>

20. Petersen RH, Hansen HJ. Learning curve associated with VATS lobectomy. *Ann Cardiothorac Surg*. 2012;1(1):47–50. PMID: 23977465. PMCID: PMC3741706. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2012.04.05>

21. Jeon YJ, Choi YS, Cho JH, et al. Thoracoscopic vs open surgery following neoadjuvant chemoradiation for clinical N2 lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;34(1):300–308. PMID: 33444764. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2021.01.002>

22. Hireche K, Lounes Y, Bacri C, et al. VATS versus open lobectomy following induction therapy for stage III NSCLC: a propensity score-matched analysis. *Cancers (Basel)*. 2023;15(2):414. PMID: 36672363. PMCID: PMC9857329. <https://doi.org/10.3390/cancers15020414>

23. Puri V, Patel A, Majumder K, et al. Intraoperative conversion from video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy to open thoracotomy: a study of causes and implications. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149(1):55–62.e1. PMID: 25439768. PMCID: PMC4272658. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.08.074>

24. Samson P, Guitron J, Reed MF, Hanseman DJ, Starnes SL. Predictors of conversion to thoracotomy for video-assisted thoracoscopic lobectomy: a retrospective analysis and the influence of computed tomography-based calcification assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(6):1512–1518. PMID: 22698554. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.05.028>

25. Byun CS, Lee S, Kim DJ, et al. Analysis of unexpected conversion to thoracotomy during thoracoscopic lobectomy in lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2015;100(3):968–973. PMID: 26188973. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.04.032>

Сведения об авторах

Атюков Михаил Александрович, к. м. н., врач-торакальный хирург, заведующий торакальным хирургическим отделением, Городская многопрофильная больницы № 2 (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6686-6999>

Земцова Ирина Юрьевна, к. м. н., ассистент кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет; врач-торакальный хирург, Городская многопрофильная больницы № 2 (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4587-601X>

Петров Андрей Сергеевич, к. м. н., доцент кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет; врач-торакальный хирург, Городская многопрофильная больницы № 2 (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8422-1342>

Жемчугова-Зеленова Ольга Александровна, аспирант кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9538-243X>

Яблонский Петр Казимирович, д. м. н., профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет; врач-торакальный хирург, Городская многопрофильная больницы № 2 (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Mikhail A. Atyukov, Cand. Sci. (Med.), Thoracic Surgeon, Head of the Thoracic Surgery Unit, City Multidisciplinary Hospital No. 2 (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6686-6999>

Irina Yu. Zemtsova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the Hospital Surgery Department, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University; Thoracic Surgeon, City Multidisciplinary Hospital No. 2 (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4587-601X>

Andrey S. Petrov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Hospital Surgery Department, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University; Thoracic Surgeon, City Multidisciplinary Hospital No. 2 (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8422-1342>

Olga A. Zhemchugova-Zelenova, Postgraduate Student, Hospital Surgery Department, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9538-243X>

Petr K. Yablonskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology; Head of the Hospital Surgery Department, Saint Petersburg State University; Thoracic Surgeon, City Multidisciplinary Hospital No. 2 (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

Conflict of interest: none declared.



Возможности трансторакальной Эхо-КГ и КТ сердца в оценке легочных артерий у детей с атрезией легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки

©К.А. Хасанова^{1,2*}, М.А. Абрамян^{1,3}, А.В. Бедин¹

¹ Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

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

* К.А. Хасанова, Морозовская детская городская клиническая больница, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9, KHasanova@morozdgb.ru

Поступила в редакцию 28 ноября 2023 г. Исправлена 14 декабря 2023 г. Принята к печати 16 января 2024 г.

Резюме

Цель исследования: Оценить и сравнить возможности трансторакальной Эхо-КГ и КТ сердца в определении степени выраженности гипоплазии системы легочной артерии у детей с атрезией легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки в рамках предоперационного планирования.

Материалы и методы: В исследование включено 38 детей, средний возраст – 1,5 года (97% пациентов в возрасте до года), с входящим клиническим диагнозом: было атрезия легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки. Всем детям проведено Эхо-КГ, 36 пациентам – КТ сердца, 33 – прямая ангиокардиография (АКГ). При проведении всех диагностических методик проводилась морфометрия ствола легочной артерии (при его наличии), правой и левой легочных артерий (ЛА) в проксимальных и дистальных отделах, осуществлялся расчет параметра z-score для каждого сосуда, индексов Nakata и McGoon. Все результаты сопоставлялись с данными прямой ангиографии и/или интраоперационными показателями. Интервал между трансторакальной Эхо-КГ, КТ сердца и проведенной АКГ либо открытым хирургическим вмешательством был менее 10 дней. Критерием гипоплазии ЛА и ее ветвей считалось отклонение z-score от нормальных значений (–2). Противопоказанием к проведению радикальной коррекции считались показатели индекса Nakata менее 200 мм²/м², индекса McGoon – менее 1,0.

Результаты: При сравнении возможностей методик Эхо-КГ и КТ сердца с прямой ангиографией/интраоперационными данными в проведении морфометрии проксимальных отделов правой и левой ЛА, а также при расчете z-score показателей статистически значимой разницы получено не было ($p > 0,05$): была продемонстрирована высокая информативность всех используемых методик. При сравнении возможностей методов Эхо-КГ и КТ сердца в проведении ангиометрии легочного ствола были определены статистически значимые различия: результаты измерений легочного ствола по Эхо-КГ статистически значимо отличались от показателей, полученных при проведении КТ сердца и АКГ/интраоперационных данных, с достоверным занижением диаметров сосуда ($p < 0,05$). Результаты измерений дистальных отделов ЛА по Эхо-КГ статистически значимо отличались от показателей КТ сердца и прямой АКГ/интраоперационными данными с достоверным занижением диаметров сосудов ($p < 0,05$). Статистически значимых различий между КТ и прямой АКГ/интраоперационными данными в оценке диаметров дистальных ветвей ЛА зафиксировано не было. При оценке индексированных показателей (индексы McGoon и Nakata) по Эхо-КГ были определены статистически значимые различия в сравнении с прямой АКГ в виде занижения значений ($p < 0,05$). Сравнение измерений индекса McGoon методами Эхо-КГ и КТ сердца также определило статистически значимое занижение индекса методом Эхо-КГ ($p < 0,05$). Рассчитанный индекс McGoon при проведении КТ сердца значимо не отличался от данных прямой АКГ.

Заключение: Трансторакальная Эхо-КГ, ввиду ограничений в визуализации дистальных отделов ЛА и занижения диаметров легочного ствола и индексированных показателей развития системы ЛА, не может считаться окончательным методом предоперационной оценки развития системы ЛА у детей с атрезией легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки. КТ сердца в оценке степени гипоплазии системы ЛА показала себя высоко эффективной и альтернативной прямой ангиографии методикой.

Ключевые слова: атрезия легочной артерии, ДМЖП, КТ сердца, Эхо-КГ, дети, врожденные пороки сердца, катетеризация полостей сердца, прямая ангиография, ангиография, легочная артерия, индекс Nakata, индекс McGoon

Цитировать: Хасанова К.А., Абрамян М.А., Бедин А.В. Возможности трансторакальной Эхо-КГ и КТ сердца в оценке легочных артерий у детей с атрезией легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(1):28–36. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-28-36>



Potential of Transthoracic Echocardiography and Cardiac CT in Pulmonary Arteries Assessment in Children With Pulmonary Atresia With Ventricular Septal Defect

©Ksenia A. Khasanova^{1,2*}, Mikhail A. Abramyan^{1,3}, Aleksey V. Bedin¹

¹ Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

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

* Ksenia A. Khasanova, Morozov Children's City Clinical Hospital, house 1/9, 4 Dobryninskii pereulok, Moscow, 119049, Russian Federation, KHasanova@morozdgb.ru

Received: November 28, 2023. Received in revised form: December 14, 2023. Accepted: January 16, 2024.

Abstract

Objective: To assess and compare the potential of transthoracic echocardiography (TTE) and cardiac computed tomography (CT) in determining severity of pulmonary artery hypoplasia in children with pulmonary atresia with ventricular septal defect (PA-VSD) during preoperative planning.

Materials and methods: The study included 38 children (mean age, 1.5 years; 97% of the patients younger than 1 year) with a clinical diagnosis of PA-VSD. All the patients underwent TTE; 36 of them underwent cardiac CT, while 33 children had direct angiography. During all diagnostic methods we performed morphometry of the pulmonary trunk (if any) and proximal and distal parts of right and left pulmonary arteries, calculated z score for every vessel, Nakata index, and McGoon ratio. All the results were compared with findings of direct angiography and/or intraoperative data. The interval between TTE, cardiac CT, and angiography or open surgery was less than 10 days. The criterion for hypoplasia of the pulmonary artery and its branches was z score deviation less than (-2) from reference values. Nakata index less than $200 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ and McGoon ratio less than 1.0 were considered contraindications for radical correction.

Results: We found no statistically significant difference ($P > .05$) when comparing the potential of TTE and cardiac CT with direct angiography/intraoperative data in terms of morphometry of the proximal parts of the right and left pulmonary arteries and calculating z scores. All the methods demonstrated high diagnostic efficacy. We found statistically significant differences when comparing the potential of TTE and cardiac CT in pulmonary trunk angiometry: the results of pulmonary trunk measurement using TTE were statistically significantly different from the findings of cardiac CT and angiography/intraoperative data with significant underestimation of vessel diameters ($P < .05$). The results of measurements of the distal parts of the pulmonary artery using TTE were statistically significantly different from those of cardiac CT and direct angiography/intraoperative data with significant underestimation of vessel diameters ($P < .05$). There were no statistically significant differences between CT and direct angiography/intraoperative data in assessing the diameters of the distal branches of the pulmonary artery. When assessing McGoon ratio and Nakata index using TTE, we found statistically significant differences (underestimation of values) in comparison with direct angiography ($P < .05$). Comparison of McGoon ratios measured by TTE and cardiac CT also demonstrated their statistically significant underestimation by TTE ($P < .05$). The calculated McGoon ratio during cardiac CT did not differ significantly from the direct angiography findings.

Conclusions: TTE cannot be considered the final method for preoperative assessment of the pulmonary artery system development in children with PA-VSD due to the limited visualization of the distal parts of the right and left pulmonary arteries and significant underestimation of the pulmonary trunk diameter and indices. Cardiac CT proved its high effectiveness in assessment of hypoplasia severity and can be an alternative to direct angiography.

Keywords: pulmonary atresia, ventricular septal defect, cardiac CT, TTE, children, congenital heart disease, cardiac catheterization, direct angiography, angiography, pulmonary artery, Nakata index, McGoon ratio

Cite this article as: Khasanova KA, Abramyan MA, Bedin AV. Potential of transthoracic echocardiography and cardiac CT in pulmonary arteries assessment in children with pulmonary atresia with ventricular septal defect. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(1):28–36. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-28-36>

Атрезия легочной артерии (АЛА) с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) относится к группе пороков конотрункуса с частотой встречаемости 0,07 на 1000 живорожденных детей. Данный порок характеризуется врожденным отсутствием прямого сообщения и кровотока между правым желудочком (ПЖ) и системой легочной артерии (ЛА) на разных уровнях. Естественное течение порока без своевременно проведенного хирургического лечения характеризуется высокими (до 60%) показателями смертности у детей в возрасте до 1-го года [1, 2].

У 60–80% детей с АЛА с ДМЖП легочное кровоснабжение имеет нормальное анатомическое развитие, у трети пациентов легочное кровоснабжение обеспечивается мультифокальными источниками: открытым артериальным протоком (ОАП) или большими

аортолегочными коллатеральными артериями (БАЛ-КА) [1]. Прогноз у детей с АЛА с ДМЖП зависит от коллатеральной «поддержки» легочного кровотока. Ввиду мультифокальности легочного кровотока и анатомической вариабельности порока тактика хирургического лечения АЛА с ДМЖП может быть представлена как этапными вмешательствами, так и одномоментной радикальной хирургической коррекцией [3]. Выбор хирургической стратегии ведения детей с АЛА с ДМЖП и решение об объеме коррекции порока в первую очередь определяется на основании анатомии легочного артериального русла и степени выраженности его гипоплазии [3–5].

Таким образом, первостепенной задачей кардиовизуализационных методик у детей с АЛА с ДМЖП на дооперационном этапе является определение степени

выраженности гипоплазии системы ЛА, которая оценивается с помощью z-score показателей, легочно-артериального индекса (Nakata index) и индекса McGoon. Показатели индекса Nakata менее 150 мм²/м² и индекса McGoon менее 1,0 являются показаниями к проведению паллиативной коррекции АЛА с ДМЖП и невозможности проведения одномоментной коррекции порока [5].

В мировой и отечественной практике первоочередным методом в постановке диагноза АЛА с ДМЖП является трансторакальная Эхо-КГ, которая обеспечивает точную морфофункциональную оценку сердца и магистральных сосудов, являясь безопасной, неинвазивной и не требующей использования контрастных препаратов методикой [1, 5]. Диагностический алгоритм предоперационного планирования АЛА с ДМЖП включает в себя рутинное проведение трансторакальной Эхо-КГ и катетеризации камер сердца с выполнением прямой ангиографии (АГ), которая считается «золотым стандартом» в оценке анатомии и степени выраженности гипоплазии системы ЛА [5–7].

Эхо-КГ является надежной неинвазивной методикой, применяемой для морфометрии крупных сосудов сердца при многих ВПС у детей до года и младшей возрастной группы. Из-за ограничений в акустическом окне, визуализации правых отделов сердца и дистальных отделов ЛА, Эхо-КГ не всегда дает исчерпывающие ответы на вопросы, имеющие решающее значение в определении тактики ведения детей с АЛА с ДМЖП [7]. В исследованиях ряда авторов результаты морфометрии системы ЛА (ствол ЛА и устья правой ЛА и левой ЛА) по Эхо-КГ имеют тенденцию к занижению показателей и отличаются от измерений, полученных при проведении КТ сердца и прямой АГ, тем самым ограничивая возможность проведения радикальной коррекции АЛА с ДМЖП у детей с потенциальной возможностью ее выполнения [1, 7].

Прямая АГ представляет собой инвазивную методику, сопровождающуюся относительно высокой дозой ионизирующего излучения, большими объемами использования рентгеноконтрастных препаратов и риском развития кровотечения, травматизации и окклюзии сосуда, используемого для доступа [7]. В связи с этим в последнее время появляется все больше работ по изучению КТ сердца, как альтернативы прямой АГ в предоперационной оценке развития системы ЛА у детей с АЛА [8].

Отсутствие единого диагностического алгоритма в первичной предоперационной оценке степени выраженности гипоплазии системы ЛА, доступность широкого спектра современных высокоинформативных методов кардиовизуализации и, следовательно, возможный риск дублирования получаемых результатов определяют актуальность проведения сравнительного анализа возможностей трансторакальной Эхо-КГ и КТ сердца с интароперационными и ангиографическими результатами в оценке состояния ЛА у детей с АЛА с ДМЖП.

Цель

Оценить и сравнить возможности трансторакальной Эхо-КГ и КТ сердца в определении степени выраженности гипоплазии системы легочной артерии у детей с атрезией легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки в рамках предоперационного планирования.

Материалы и методы

В исследование было включено 38 детей, средний возраст пациентов составил 5,4 (1,1; 1,5) мес. (минимальный возраст – 7 дней, максимальный – 1,5 года) с входящим клиническим диагнозом: атрезия легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки. Все дети до выполнения КТ и АКГ были обследованы по общеклинической схеме, принятой в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» для ведения пациентов с ВПС, которая из инструментальных методов диагностики включает в себя проведение Эхо-КГ и рентгенографии органов грудной клетки. В рамках предоперационного планирования 36 детям была выполнена КТ сердца с внутривенным контрастным усилением, 33 пациентам – АКГ.

Эхо-КГ выполняли на ультразвуковом аппарате фирмы GE ViVid E95 и Philips iE33 xMatrix с использованием секторных поличастотных датчиков с частотой 3–8 МГц. Исследование включало протоколы двухмерной эхокардиографии, доплерографии и цветного доплеровского картирования (ЦДК).

КТ сердца была проведена у 36 из 38 пациентов, исследование выполнялось на фоне общей медикаментозной седации. КТ сердца проводили на 256-срезовом компьютерном томографе Philips Brilliance iCT с шириной детектора 8 см, с и без ретроспективной ЭКГ-синхронизации. Использовали толщину реконструируемых срезов 0,625 и 1,5 мм. В качестве контрастного вещества применяли неионный низкоосмолярный контрастный препарат – Ультравист-350, внутривенное введение осуществляли с помощью двухколбового шприца-инжектора в объеме 1,5–2 мл/кг со скоростью 0,4–1,5 мл/с. Постпроцессорная обработка выполнялась на мультимодальных рабочих станциях с построением трехмерных реконструкций.

АКГ была проведена у 33 детей, исследование проводилось на ангиографическом комплексе Philips Allura Centron под общей анестезией с выполнением ретроградной катетеризации аорты, аортографии и селективной ангиографии БАЛКА при их наличии.

Сравнение возможностей Эхо-КГ, КТ и АКГ в оценке наличия и степени выраженности гипоплазии ЛА осуществлялось у пациентов с АЛА 1-го и 2-го типов (n = 35).

Морфометрия системы легочной артерии

При проведении Эхо-КГ и КТ сердца проводилась морфометрия сегментов ЛА на уровнях: ствола ЛА, устья правой ЛА, устья левой ЛА.

Морфометрия на дистальных уровнях правой ЛА и левой ЛА по Эхо-КГ осуществлялась только при условии возможности выведения этих сегментов сосудов – $n = 12$ (при хорошем акустическом окне), при проведении КТ сердца – у всех пациентов. На основании полученных данных был произведен расчет:

- показателей z-score для ствола ЛА, правой ЛА (пЛА) и левой ЛА (лЛА). Показатель z-score определялся на основе весовых характеристик по шкалам z-score калькулятора.
- индекса McGoon по формуле отношения суммы диаметров пЛА и лЛА (измеренных перед отхождением верхнедолевой ветви) к диаметру нисходящей аорты на уровне диафрагмы.
- индекса Nakata по формуле отношения суммы диаметров пЛА и лЛА (измеренных перед отхождением верхнедолевой ветви) к площади поверхности тела.

Индекс McGoon рассчитывался только для тех детей, у которых была проведена диагностическая катетеризация полостей сердца с АГ либо паллиативная коррекция порока с проведением прямой АГ для возможности сопоставления полученных измерений диаметра нисходящей аорты.

Полученные измерения сопоставлялись с ангиометрическими результатами прямой АГ, интраоперационными данными и данными аутопсии (при ее наличии). Интервал между трансторакальной Эхо-КГ, КТ сердца и проведенной АГ либо открытым хирургическим вмешательством был менее 10 дней.

Критерием гипоплазии ЛА и ее ветвей считалось отклонение Z-score от нормальных значений менее (-2) . Противопоказанием к проведению радикальной коррекции считались показатели индекса Nakata менее $150 \text{ мм}^2/\text{м}^2$, индекса McGoon – менее 1,0 [4, 5].

Проверка данных на нормальность распределения была выполнена с помощью теста Шапиро-Уилка. В качестве описательных статистик для количественных показателей посчитаны средние значения и средние квадратические отклонения; медиана и квартили; минимальные и максимальные значения в выборке. Сравнение количественных показателей проводилось с помощью критерия Вилкоксона для связанных выборок. Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Оценка диаметров и рассчитанных показателей z-score легочного ствола, пЛА и лЛА на уровне устьев методами Эхо-КГ и КТ сердца

При проведении Эхо-КГ оценка диаметров ствола, пЛА и лЛА на уровне проксимальных отделов

проводилась у всех пациентов и не представляла технических сложностей (рис. 1). При сравнении возможностей метода Эхо-КГ с прямой АГ/интраоперационными данными в проведении морфометрии ствола ЛА и были получены статистически значимые различия: трансторакальная Эхо-КГ значимо занижала диаметр легочного ствола. Также было значимое занижение показателя z-score методом Эхо-КГ как в сравнении с прямой АГ, так и в сравнении с КТ сердца. Сравнение показателей морфометрии ствола ЛА методом КТ сердца не показало статистически значимых различий в сравнении с прямой АГ. КТ сердца статистически не значимо занижала диаметр легочного ствола. При сравнении возможностей методик Эхо-КГ и КТ сердца с прямой АГ/интраоперационными данными в проведении морфометрии и проксимальных отделов пЛА и лЛА статистически значимой разницы диаметров получено не было: была продемонстрирована высокая информативность всех используемых методик. По рассчитанным показателям z-score при определении наличия гипоплазии легочно-артериального русла статистически значимой разницы между методами и интраоперационными/АГ результатами получено не было (рис. 2).

Оценка диаметров пЛА и лЛА на уровне дистальных отделов и индексированных показателей (индексы Nakata и McGoon) методами Эхо-КГ и КТ сердца

Возможность измерения диаметров дистальных отделов пЛА и лЛА и расчет индексов Nakata и McGoon по Эхо-КГ были только у 12 пациентов из 35 (34,2%) из-за ограничений в акустическом окне и объективными сложностями визуализации пЛА и лЛА на уровне их деления на долевые ветви, особенно в случаях выраженной гипоплазии легочно-артериального русла. Полученные результаты измерений дистальных отделов пЛА и лЛА у 12 пациентов по Эхо-КГ статистически значимо отличались от показателей КТ сердца и прямой АГ/интраоперационными данными с достоверным занижением диаметров сосудов. Результаты измерений дистальных отделов ЛА по КТ в сравнении с прямой АГ/интраоперационными данными статистически значимо не различались (рис. 2). КТ сердца не значимо занижала диаметр сосудов.

Индекс McGoon рассчитывался у 33 пациентов, которым была проведена диагностическая катетеризация с прямой АГ либо паллиативная коррекция, в рамках которой была проведена прямая АГ и в ходе которой рассчитывался диаметр аорты на уровне диафрагмы. Сравнение измерений индекса McGoon методом Эхо-КГ и данными прямой АГ было проведено у детей с возможностью оценки дистальных отделов ЛА по Эхо-КГ ($n = 12$). Анализ определил значимое занижение индексов по Эхо-КГ в сравнении

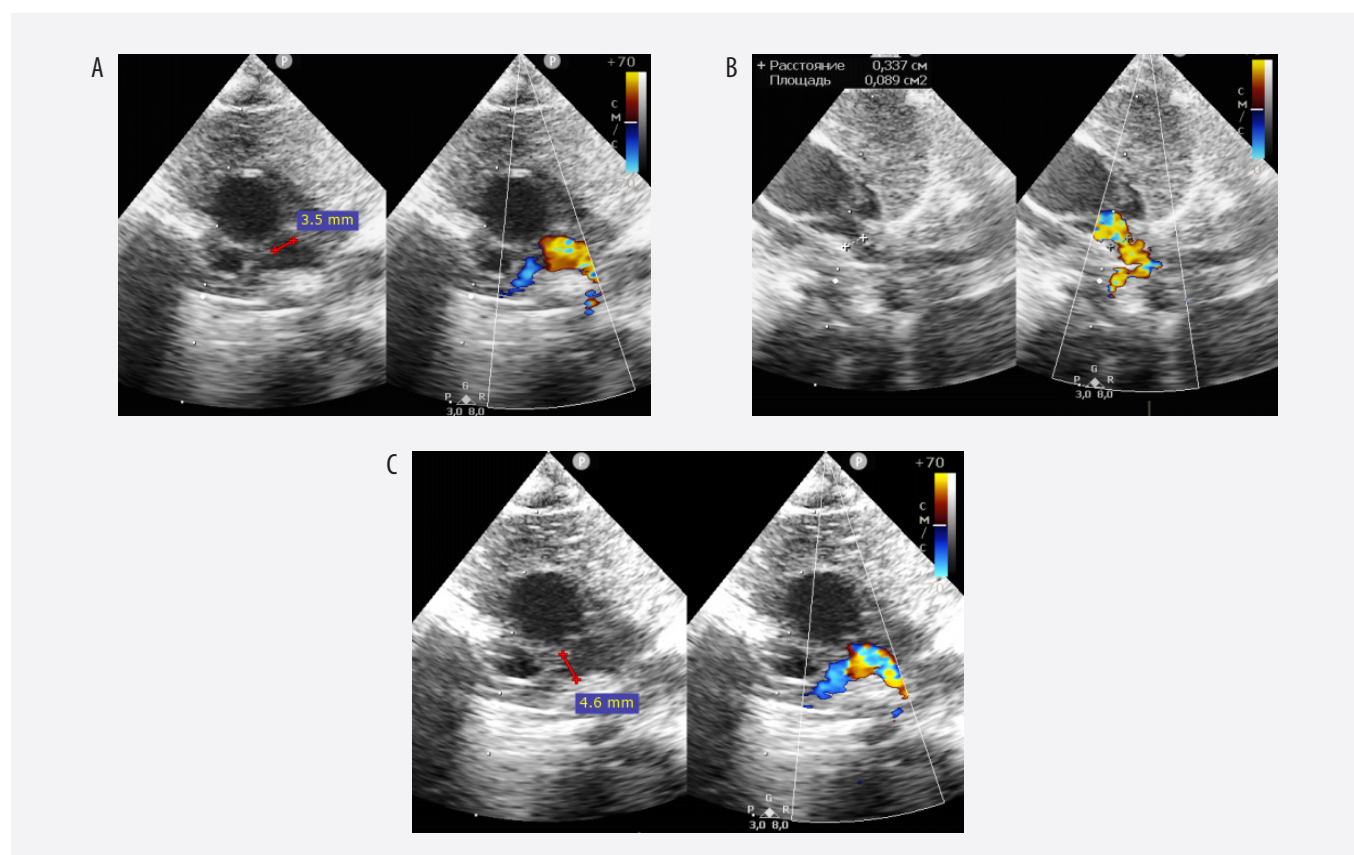


Рисунок 1. Пациент С., 3 дня (BSA 0,22 м²), атрезия легочной артерии, 1-й тип. Предоперационная морфометрия системы легочной артерии методом трансторакальной Эхо-КГ.

А) Парастеральная позиция, короткая ось. Морфометрия легочного ствола для расчета z-score показателей (z-score –5,54)

В) Парастеральная позиция, короткая ось. Морфометрия левой легочной артерии на уровне проксимальных отделов для расчета z-score показателя (z-score –2,6)

С) Парастеральная позиция, короткая ось. Морфометрия правой легочной артерии на уровне проксимальных отделов для расчета z-score показателя (z-score –0,15)

По результатам морфометрии системы ЛА методом Эхо-КГ: z-score легочного ствола = –5,54, z-score пЛА = –2,6, z-score лЛА = –0,15 (гипоплазия системы ЛА). Индексы Nakata и McGoon не рассчитывались ввиду объективных сложностей в визуализации дистальных ветвей правой легочной артерии. В рамках предоперационного планирования для уточнения состояния дистальных отделов правой и левой ЛА, степени выраженности гипоплазии системы легочной артерии пациенту выполнена КТ. Временной промежуток между исследованиями – 3 дня.

Figure 1. Patient S., 3 days (body surface area [BSA] 0.22 m²), pulmonary atresia, type 1. Preoperative morphometry of the pulmonary artery system by transthoracic echocardiography (TTE):

A) Parasternal short-axis view. Morphometry of the pulmonary trunk to calculate z score (z score –5.54)

B) Parasternal short-axis view. Morphometry of the left pulmonary artery at the level of the proximal parts to calculate z score (z score –2.6)

C) Parasternal short-axis view. Morphometry of the right pulmonary artery at the level of the proximal parts to calculate z score (z score –0.15)

Based on the results of morphometry of the pulmonary artery system using TTE: z score of the pulmonary trunk, –5.54; z score of the right pulmonary artery, –2.6; z score of the left pulmonary artery, –0.15 (hypoplasia of the pulmonary artery system). The Nakata index and McGoon ratio were not calculated due to objective difficulties in visualizing the distal branches of the right pulmonary artery. As part of preoperative planning, the patient underwent computed tomography (CT) to check the condition of the distal parts of the right and left pulmonary arteries and severity of hypoplasia of the pulmonary artery system. The interval between the examinations was 3 days.

с прямой АГ и КТ сердца. Рассчитанный индекс McGoon при проведении КТ сердца статистически значимо не отличался от данных прямой АГ.

Индекс Nakata по Эхо-КГ также рассчитывался у детей с технической возможностью оценки диаметров ЛА на дистальном уровне (n = 12). По КТ индекс

Nakata рассчитывался у всех детей, включенных в исследование. Сравнение измерений индекса Nakata методом Эхо-КГ и данными прямой АГ выявило статистически значимые различия: были зафиксированы пониженные значения индекса по Эхо-КГ. Сравнение измерений индекса Nakata между методами Эхо-КГ и КТ сердца

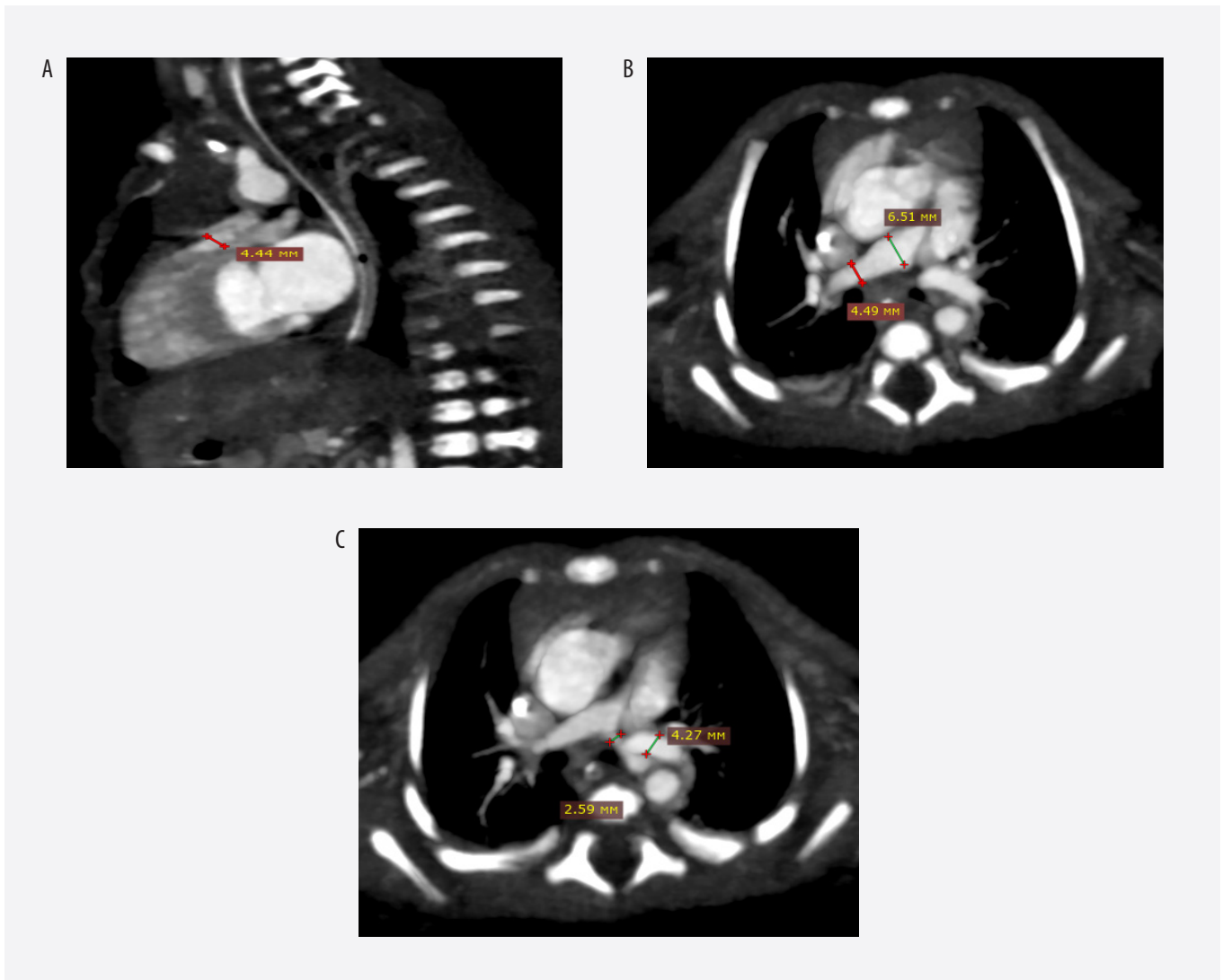


Рисунок 2. Тот же пациент, что и на рисунке 1, 6 дней. Предоперационная морфометрия системы легочной артерии методом КТ сердца.

А) КТ сердца с болюсным контрастированием в условиях медикаментозной седации, без ЭКГ-синхронизации. Венозная фаза, косо-сагиттальная плоскость по выводящему отделу правого желудочка. Морфометрия легочного ствола.

В) КТ сердца с болюсным контрастированием в условиях медикаментозной седации, без ЭКГ-синхронизации. Венозная фаза, аксиальная плоскость, МIP-реконструкция. Морфометрия правой легочной артерии на проксимальном и дистальном уровнях.

С) КТ сердца с болюсным контрастированием в условиях медикаментозной седации, без ЭКГ-синхронизации. Венозная фаза, аксиальная плоскость, МIP-реконструкция. Морфометрия левой легочной артерии на проксимальном и дистальном уровнях: определен устьевой стеноз левой легочной артерии (стрелка).

По результатам проведенной морфометрии системы ЛА с помощью КТ сердца определена гипоплазия системы ЛА: z -score = -3.29 , пЛА z -score = -1.84 , лЛА z -score = -3.45 , индекс Nakata index $-129 \text{ mm}^2/\text{m}^2$, индекс McGoon index 1.5. В связи с гипоплазией системы ЛА пациенту было выполнено стентирование общего артериального протока для поддержания альтернативного легочного кровотока и роста нативных легочных артерий

Figure 2. The same patient as in Figure 1, 6 days. Preoperative morphometry of the pulmonary artery system using CT.

А) Cardiac CT scan under general anesthesia with bolus contrast enhancement and no ECG gating. Venous phase, oblique sagittal plane along the right ventricular outflow tract. Morphometry of the pulmonary trunk.

В) Cardiac CT under general anesthesia with bolus contrast enhancement and no ECG gating. Venous phase, axial plane, maximum intensity projection (MIP) reconstruction. Morphometry of the right pulmonary artery at the proximal and distal levels.

С) Cardiac CT under general anesthesia with bolus contrast enhancement and no ECG gating, MIP reconstruction. Venous phase, axial plane. Morphometry of the left pulmonary artery at the proximal and distal levels: ostial stenosis of the right pulmonary artery (arrow).

Based on the results of morphometry of the pulmonary artery system using CT: z score of the pulmonary trunk, -3.29 ; z score of the right pulmonary artery, -1.84 ; z score of the left pulmonary artery, -3.45 ; Nakata index, $-129 \text{ mm}^2/\text{m}^2$; McGoon ratio, 1.5. Due to hypoplasia of the pulmonary artery system, the patient underwent patent ductus arteriosus stenting to maintain alternative pulmonary blood flow and pulmonary arterial growth.

зафиксировало статистически значимое занижение индекса методом Эхо-КТ в сравнении с КТ сердца. Рассчитанный индекс Nakata при проведении КТ сердца значимо не отличался от данных прямой АГ. Сравнение всех морфометрических параметров и индексированных показателей представлено в таблице.

Обсуждение

Возможность радикальной коррекции у детей с АЛА с ДМЖП в первую очередь определяется типом АЛА с ДМЖП. У детей с развитыми нативными легочными артериями (АЛА 1–2-й тип) при невыраженной их гипоплазии или при ее отсутствии возможно проводить одномоментные коррекции порока [1]. Оценка развития системы ЛА выполняется ангиометрическим путем с последующим расчетом индексированных показателей и с помощью широкого спектра визуализационных методов: Эхо-КТ, КТ сердца и кардио-МРТ. В условиях ограниченного легочного кровотока существует тенденция к недооценке легочно-артериального русла методами кардиовизуализации, что может ограничивать возможность проведения радикальной коррекции порока [8]. Прямая АГ все еще занимает лидирующие позиции в предоперационном планировании АЛА с ДМЖП и считается

«золотым стандартом» в оценке анатомии ЛА и определении ее гипоплазии [2, 5]. Однако все чаще обсуждается вопрос об использовании менее инвазивных методик (Эхо-КТ, КТ и МРТ сердца), как альтернативы прямой АГ в оценке системы ЛА у детей с АЛА с ДМЖП [9, 10].

В условиях доступности и высокой информативности неинвазивных инструментов визуализации сердца вопрос необходимости рутинного применения прямой АГ у детей с АЛА остается открытым [8–10]. В проведенном исследовании были определены возможности Эхо-КТ и КТ сердца в оценке степени выраженности гипоплазии системы ЛА у детей с АЛА путем морфометрической оценки диаметров и индексированных показателей легочно-артериальной системы на дооперационном этапе. Полученные в ходе Эхо-КТ и КТ сердца измерения сопоставлялись с результатами прямой АГ и/или интраоперационными данными.

Трансторакальная Эхо-КТ имеет ограничения анализа диаметров пЛА и лЛА на протяжении и в проксимальных отделах, что затрудняет объективную оценку развития легочно-артериальной системы. Описанные ограничения метода в оценке ЛА на протяжении и в дистальных отделах коррелируют с полученными в ходе нашего исследования

Таблица

Сравнительный анализ возможностей Эхо-КТ и КТ сердца в оценке показателей гипоплазии системы легочной артерии у детей с атрезией легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки

Table

Analysis of the potential of TTE and cardiac CT in assessing hypoplasia of the pulmonary artery system in children with pulmonary atresia with ventricular septal defect

Параметр	Эхо-КТ	КТ сердца	Прямая АГ/ интраоперационные данные	p-критерий
Диаметр легочного ствола (мм)	2,35 (1,3; 3)	5,2 (4,1; 5,9)	6,24 (3,6; 6,12)	Эхо-КТ vs. АГ = 0,009 Эхо-КТ vs. КТ = 0,04 КТ vs. АГ = 0,43
Диаметр пЛА на уровне устья (мм)	5,97 (2,22; 5,1)	6,76 (3,8; 6,4)	7,1 (3,5; 6,7)	Эхо-КТ vs. АГ = 0,06 Эхо-КТ vs. КТ = 0,08 КТ vs. АГ = 0,32
Диаметр пЛА на дистальном уровне (мм)	3,68 (3,21; 5,23)	6,2 (3,4; 6,25)	6,9 (4,1; 6,8)	Эхо-КТ vs. АГ = 0,001 Эхо-КТ vs. КТ = 0,006 КТ vs. АГ = 0,61
Диаметр лЛА на уровне устья (мм)	5,9 (5,6; 7,0)	6,3 (5,43; 6,35)	7,0 (4,2; 6,01)	Эхо-КТ vs. АГ = 0,08 Эхо-КТ vs. КТ = 0,3 КТ vs. АГ = 0,8
Диаметр лЛА на дистальном уровне (мм)	5,51 (2,9; 6,18)	7,12 (2,9; 4,94)	8,5 (3,1; 4,54)	Эхо-КТ vs. АГ = 0,03 Эхо-КТ vs. КТ = 0,043 КТ vs. АГ = 0,2
Nakata индекс (мм ² /м ²)	134 (92,9; 152)	156 (111,7; 196)	168(105,4; 201,1)	Эхо-КТ vs. АГ = 0,03 Эхо-КТ vs. КТ = 0,01 КТ vs. АГ = 0,23
McGoon индекс	1,01 (1,17; 1,8)	1,83 (1,54; 2,2)	1,94 (1,6; 1,9)	Эхо-КТ vs. АГ = 0,01 Эхо-КТ vs. КТ = 0,03 КТ vs. АГ = 0,5

результатами: из 35 детей с АЛА 1–2-го типа по Эхо-КГ была возможность оценки диаметров пЛА и лЛА на дистальном уровне только у 12 пациентов (34,2%). При этом во всех случаях четкая визуализация была затруднена: получены результаты значимого занижения диаметров и индексированных показателей (индекс McGoon и индекс Nakata) по Эхо-КГ как в сравнении с прямой АГ/интраоперационными данными, так и в сравнении с КТ сердца.

Таким образом, трансторакальная Эхо-КГ не может быть окончательным методом предоперационной оценки диаметров и индексированных показателей системы ЛА у детей с ТФ и даже при условии технической возможности проведения измерений и оценки диаметров дистальных отделов пЛА и лЛА во всех случаях должна дополняться более информативными визуализационными методами.

По данным ряда авторов, КТ сердца также, как и Эхо-КГ имеет тенденцию к значимой недооценке системы ЛА: сообщается о статистически значимом занижении диаметров пЛА, лЛА и индекса Nakata при проведении КТ сердца у детей с ТФ [11]. В настоящем исследовании результаты оценки развития системы ЛА по данным КТ сердца (z-score, индексы McGoon и Nakata) сопоставимы и статистически значимо не отличаются от прямой АГ, что позволяет судить о возможности использования КТ сердца, как альтернативы прямой АГ у детей с АЛА с ДМЖП на дооперационном этапе.

Заключение

Основным методом лечения детей с АЛА с ДМЖП является хирургическая коррекция порока. Одним из важных критериев, влияющим на выбор метода коррекции данной группы ВПС, помимо определения типа АЛА, является оценка степени выраженности гипоплазии системы ЛА.

КТ сердца в проведении морфометрии системы ЛА является методикой, равнозначной прямой ангиографии. Трансторакальная Эхо-КГ не может считаться окончательным методом предоперационной оценки развития системы ЛА у детей с АЛА с ДМЖП ввиду ограничения возможности визуализации дистальных отделов правой и левой легочных артерий и значимым занижением диаметров и индексированных показателей последних.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования: все авторы
Обзор литературы: К.А. Хасанова
Сбор, анализ и интерпретация данных: К.А. Хасанова
Проведение статистического анализа: К.А. Хасанова
Подготовка и редактирование текста: К.А. Хасанова
Ответственность за целостность всех частей статьи: все авторы
Утверждение окончательного варианта статьи: А.В. Бедин, М.А. Абрамян

Author contributions

Concept and design: All authors
Literature review: Khasanova
Acquisition, analysis, or interpretation of data: Khasanova
Statistical analysis: Khasanova
Manuscript drafting and revising: Khasanova
Responsibility for the integrity of any part of the work: All authors
Final approval of the version to be published: Bedin, Abramyan

Литература/References

1. Trezzi M, Cetrano E, Albanese SB, Borro L, Secinaro A, Carotti A. The modern surgical approach to pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries. *Children (Basel)*. 2022;9(4):515. PMID: 35455558. PMCID: PMC9030555. <https://doi.org/10.3390/children9040515>
2. Sana MK, Ahmed Z. Pulmonary atresia with ventricular septal defect. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. PMID: 32965948.
3. Чвамания А.А. Атрезия легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки у детей первого года жизни. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2019;20(2):100–109. <https://doi.org/10.24022/1810-0694-2019-20-2-100-109>
4. Chvamaniya AA. Pulmonary atresia with ventricular septal defect in infants. *The Bulletin of Bakoulev Center "Cardiovascular Diseases"*. 2019;20(2):100–109. (In Russ.). <https://doi.org/10.24022/1810-0694-2019-20-2-100-109>
4. Под ред. В.И. Бураковского, Л.А. Бокерия. *Сердечно-сосудистая хирургия: Руководство*. Медицина; 1996.
5. Burakovskii VI, Bockeria LA, eds. *Cardiovascular Surgery: A Guide*. Meditsina; 1996. (In Russ.).
5. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Ассоциация детских кардиологов России, Российское кардиологическое общество, Российское научное общество специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальная курортная ассоциация. *Клинические рекомендации «Атрезия легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки (АЛА С ДМЖП)»*. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.
- Association of Cardiovascular Surgeons of Russia, Russian Association of Pediatric Cardiologists, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Society of Specialists in X-Ray Endovascular Diagnosis and Treatment, National Resort Association. *Clinical Guidelines. Pulmonary Atresia With Ventricular Septal Defect*. Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. (In Russ.).
6. Krishnamurthy R, Golriz F, Toole BJ, Qureshi AM, Crystal MA. Comparison of computed tomography angiography versus cardiac catheterization for preoperative evaluation of major aortopulmonary collateral arteries in pulmonary atresia with ventricular septal defect. *Ann Pediatr Cardiol*. 2020;13(2):117–122. PMID: 32641882. PMCID: PMC7331845. https://doi.org/10.4103/apc.APC_94_19
7. Soquet J, Barron DJ, d'Udekem Y. A review of the management of pulmonary atresia, ventricular septal defect, and major aortopulmonary collateral arteries. *Ann Thorac Surg*. 2019;108(2):601–612. PMID: 30831109. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.01.046>
8. Хасанова К.А., Терновой С.К., Абрамян М.А. Роль трансторакальной ЭХО-КГ, КТ и МРТ сердца в оценке легочных артерий у детей с тетрадой Фалло. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2023;13(3):39–50. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2023-13-3-39-50>

Khasanova KA, Ternovoy SK, Abramyan MA. Transthoracic echocardiography, cardiac CT and MRI in pulmonary arteries assessment in children with tetralogy of Fallot. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2023;13(3):39–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2023-13-3-39-50>

9. Yin L, Lu B, Han L, et al. Quantitative analysis of pulmonary artery and pulmonary collaterals in preoperative patients with pulmonary artery atresia using dual-source computed tomography. *Eur J Radiol*. 2011;79(3):480–485. PMID: 20627639. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.04.032>

10. Chaosuwanakit N, Makarawate P. The value of dual-source multidetector-row computed tomography in determining pulmonary blood supply in patients with pulmonary atresia with ventricular septal defect. *Folia Morphol (Warsz)*. 2018;77(1):116–122. PMID: 28703845. <https://doi.org/10.5603/FM.a2017.0062>

11. Козырев И., Морозов А., Латыпов А. и др. Оценка легочных артерий у пациентов с тетрадой Фалло. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2018;22(4):48–53. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2018-4-48-53>

Kozyrev I, Morozov A, Latypov A, et al. Assessment of pulmonary arteries in patients with tetralogy of Fallot. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2018;22(4):48–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2018-4-48-53>

Сведения об авторах

Хасанова Ксения Андреевна, заведующая отделением лучевой диагностики, Морозовская детская городская клиническая больница; доцент кафедры лучевой диагностики, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6926-3165>

Абрамян Михаил Арамович, заведующий отделением экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии, Морозовская детская городская клиническая больница; профессор кафедры педиатрии, факультет непрерывного медицинского образования, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4018-6287>

Бедин Алексей Владимирович, врач сердечно-сосудистый хирург отделения экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии, Морозовская детская городская клиническая больница (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8489-6438>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Ksenia A. Khasanova, Head of the Diagnostic Radiology Unit, Morozov Children's City Clinical Hospital; Associate Professor at the Diagnostic Radiology Department, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6926-3165>

Mikhail A. Abramyan, Head of the Unit of Emergency Cardiac Surgery and Interventional Cardiology, Morozov Children's City Clinical Hospital; Professor at the Department of Pediatrics, Faculty of Continuing Medical Education, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4018-6287>

Aleksey V. Bedin, Cardiovascular Surgeon, Unit of Emergency Cardiac Surgery and Interventional Cardiology, Morozov Children's City Clinical Hospital (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8489-6438>

Conflict of interest: none declared.



Долгосрочные эффекты сакубитрила/валсартана после химиотерапии рака молочной железы у больных с хронической сердечной недостаточностью

©С.Г. Канорский^{1*}, В.П. Павловец²

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

² Многопрофильная клиника «МАММЭ», Краснодар, Россия

* С.Г. Канорский, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4, kanorskysg@mail.ru

Поступила в редакцию 2 февраля 2024 г. Исправлена 20 февраля 2024 г. Принята к печати 1 марта 2024 г.

Резюме

Актуальность: Одновременно с улучшением выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями растёт актуальность темы поиска средств кардиопротекции для противодействия токсическому влиянию химиотерапии.

Цель исследования: Сравнение кардиопротективной эффективности сакубитрила/валсартана и кандесартана у женщин с хронической сердечной недостаточностью и исходно сниженной фракцией выброса левого желудочка в течение 5 лет проспективного наблюдения после химиотерапии рака молочной железы.

Материалы и методы: В рандомизированном исследовании у 127 женщин с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка после радикального хирургического лечения рака молочной железы проводилась потенциально кардиотоксичная адъювантная полихимиотерапия (фторурацил + доксорубин + циклофосфамид) с добавлением сакубитрила/валсартана в дозе до 97/103 мг 2 раза в сут. ($n = 63$) или кандесартана в дозе до 32 мг 1 раза в сут. ($n = 65$) с контролем лечения в течение 5 лет.

Результаты: При длительном наблюдении сакубитрил/валсартан значительно превосшел кандесартан в отношении улучшения функции левого желудочка, снижения бремени желудочковых аритмий и риска сердечно-сосудистой смерти ($p = 0,039$). Группы сакубитрила/валсартана и кандесартана не различались в отношении смертности от прогрессирования или рецидива рака молочной железы ($p = 0,628$).

Заключение: Сакубитрил/валсартан может рассматриваться в качестве эффективного и безопасного средства защиты сердечно-сосудистой системы при потенциально кардиотоксичной полихимиотерапии рака молочной железы у пациенток с хронической сердечной недостаточностью и исходно сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Ключевые слова: рак молочной железы, доксорубин, кардиотоксичность, сакубитрил/валсартан, кандесартан

Цитировать: Канорский С.Г., Павловец В.П. Долгосрочные эффекты сакубитрила/валсартана после химиотерапии рака молочной железы у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(1):37–44. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-37-44>

Long-Term Effects of Sacubitril/Valsartan After Chemotherapy for Breast Cancer in Patients With Chronic Heart Failure

©Sergey G. Kanorskiy^{1*}, Vadim P. Pavlovets²

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Multidisciplinary Clinic "MAMME", Krasnodar, Russian Federation

* Sergey G. Kanorskiy, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, kanorskysg@mail.ru

Received: February 2, 2024. Received in revised form: February 20, 2024. Accepted: March 1, 2024.

Abstract

Background: As the survival of patients with malignant neoplasms is improving, the urgent need for cardioprotective agents to counteract toxic effects of chemotherapy is growing.

Objective: To compare the cardioprotective efficacy of sacubitril/valsartan and candesartan in women with chronic heart failure and baseline reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) during a 5-year prospective follow-up after chemotherapy for breast cancer.

Materials and methods: In this randomized study, 127 women with chronic heart failure and reduced LVEF after radical surgical treatment of breast cancer received potentially cardiotoxic adjuvant polychemotherapy (fluorouracil + doxorubicin + cyclophosphamide). In addition, the patients received sacubitril/valsartan at a dose of up to 97/103 mg twice daily ($n = 63$) or candesartan at a dose of up to 32 mg once daily ($n = 65$), and this treatment was monitored for 5 years.



Results: The combination of sacubitril/valsartan was significantly superior to candesartan in improving left ventricular function and reducing the burden of ventricular arrhythmias and the risk of cardiovascular death ($P = .039$) at the long-term follow-up. Sacubitril/valsartan group and candesartan group did not differ in terms of mortality due to breast cancer progression or recurrence ($P = .628$).
Conclusions: Sacubitril/valsartan can be considered an effective and safe option for protecting the cardiovascular system during potentially cardiotoxic polychemotherapy for breast cancer in patients with chronic heart failure and baseline reduced LVEF.

Keywords: breast cancer, doxorubicin, cardiotoxicity, sacubitril/valsartan, candesartan

Cite this article as: Kanorskiy SG, Pavlovets VP. Long-term effects of sacubitril/valsartan after chemotherapy for breast cancer in patients with chronic heart failure. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(1):37–44. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-37-44>

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является часто встречающимся злокачественным новообразованием, и ожидается, что его распространенность во всем мире значительно увеличится в будущем [1]. Принимая во внимание значительно более низкий, чем при других злокачественных новообразованиях, возраст на момент постановки диагноза у больных с РМЖ, его социальное воздействие, определяемое инвалидностью и преждевременной смертностью, является особенно значимым [2].

В настоящее время большинство пациентов с РМЖ подвергаются хирургическому удалению опухоли, лучевой терапии и адъювантной химиотерапии. Несмотря на то что химиотерапия способна улучшать прогноз, она нередко сопровождается развитием кардиотоксичности, определяемой как сердечная дисфункция, связанная с терапией рака (СДСТР), в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии [3]. Термин СДСТР объединяет клинически значимую хроническую сердечную недостаточность (ХСН), бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), а также развитие других признаков сердечной дисфункции на основе данных визуализации или уровней биомаркеров [3]. Развитие СДСТР связано с повышенной заболеваемостью и смертностью и, согласно предыдущим анализам, в 2,0–17,0% случаев приводит к временному или окончательному прекращению жизненно важной химиотерапии, что увеличивает риск рецидива злокачественных новообразований и ухудшения прогноза [4]. Кроме того, пациенты, у которых развивается кардиотоксичность, подвержены повышенному риску смерти и симптоматической ХСН в будущем [5].

В последние годы предпринимались попытки определить лекарственные препараты, которые могли бы предотвратить развитие кардиотоксичности у пациентов с онкологическими заболеваниями. Хотя результаты ранее опубликованных исследований продемонстрировали небольшое улучшение эхокардиографических показателей или снижение уровня сердечного тропонина, ассоциированного с повреждением миокарда, ни в одной из этих работ не отмечено стойкого улучшения ФВ ЛЖ [3].

Введение сакубитрила/валсартана в схемы лечения пациентов с ХСН привело к значительно-

му улучшению прогноза пациентов со сниженной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ [6]. Из-за выраженного влияния препарата на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, которая играет важную роль в развитии кардиотоксичности, вызванной химиотерапией, раннее назначение сакубитрила/валсартана может оказаться полезным для пациентов с онкологическими заболеваниями, нуждающихся в химиотерапии. Доклинические исследования и ретроспективные анализы показали эффективность сакубитрила/валсартана в снижении риска кардиотоксичности, вызванной системной химиотерапией [7]. Однако в настоящее время отсутствуют работы, в которых исследовалось бы долгосрочное влияние данного препарата на выживаемость пациентов после проведенной химиотерапии.

Цель

Сравнение кардиопротективной эффективности сакубитрила/валсартана и кандесартана у женщин с ХСН и исходно сниженной ФВ ЛЖ в течение 5 лет проспективного наблюдения после химиотерапии РМЖ.

Материалы и методы

В период с 2017 по 2023 г. проведено открытое рандомизированное проспективное исследование. Настоящая работа выполнялась в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека» пересмотра 2013 г., была одобрена Независимым комитетом по этике ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (протокол № 150 от 16 ноября 2016 г.). От всех пациенток получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследовании участвовали 127 женщин в возрасте от 53 до 65 лет (средний возраст $59,4 \pm 8,3$ года) после радикального хирургического лечения с последующей полихимиотерапией (ПХТ) по поводу РМЖ, соблюдавших протокол настоящего исследования.

Критерии включения в исследование: 1) женщины старше 18 лет с подтвержденным гистологически диагнозом РМЖ, ранее не проходившие курсы ПХТ по поводу данного или другого злокачественного

заболевания; 2) ХСН II или III функциональных классов по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации с ФВ ЛЖ $< 40\%$; 3) титр N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) > 600 пг/мл при включении в исследование; 4) синусовый ритм; 5) планируемая ПХТ, согласно рецепторному статусу опухоли, включающая антрациклиновые антибиотики; 6) подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Для лечения РМЖ использовались 6 циклов ПХТ по схеме FАC (фторурацил + доксорубин + циклофосфамид) с интервалами в 21 день между введениями.

В качестве базовой терапии ХСН со сниженной ФВ ЛЖ всем пациентам назначались, в соответствии с действовавшими на период проводимого исследования рекомендациями, селективный бета-адреноблокатор небиволол по 2,5–10 мг в сут.; антагонист минералокортикоидных рецепторов эплеренон в стартовой дозировке 25 мг с постепенным увеличением до 50 мг в сут. (в случае развития лабораторно подтвержденной гиперкалиемии – 5,5–5,9 ммоль/л дозу препарата снижали до 25 мг в сут.).

Включенных в исследование пациенток рандомизировали методом случайных чисел в 2 группы: 1) получавшие ингибитор рецепторов ангиотензина и не-прилизина сакубитрил/валсартан ($n = 63$) с титрацией до целевой дозы 97/103 мг 2 раза в сут.; 2) получавшие блокатор ангиотензиновых рецепторов 1-го типа кандесартан ($n = 64$) с титрацией до целевой дозы 32 мг 1 раз в сут. Полученные пациентками суммарные дозы доксорубина составляли 406 ± 101 мг/м² в группе сакубитрила/валсартана и 414 ± 108 мг/м² в группе кандесартана ($p = 0,957$). Образовавшиеся группы оказались сопоставимыми по основным исходным клиничко-демографическим характеристикам, данным лабораторно-инструментальных методов исследований и результатам оценки качества жизни с помощью Миннесотского опросника [8].

При установлении диагноза ХСН со сниженной ФВ ЛЖ руководствовались критериями, представленными в национальных клинических рекомендациях (2018, 2020 г.), на основании наличия симптомов и признаков заболевания, показателя ФВ ЛЖ $< 40\%$ и уровня NT-proBNP > 125 пг/мл. В 2020 г., согласно новым клиническим рекомендациям, к ранее проводимой терапии ХСН в обеих группах наблюдения был добавлен дапаглифлозин в дозе 10 мг в сут. [9].

Стандартные общеклиническое и лабораторное исследования крови дополнялись определением уровня NT-proBNP и тропонина I высокочувствительным методом (вчТропонин I).

Инструментальное исследование включало трансторакальную эхокардиографию. Ее основными задачами являлись оценка систолической (определение

биплановым методом по Симпсону ФВ ЛЖ, глобальной продольной деформации левого желудочка – с помощью speckle-tracking эхокардиографии) и диастолической (измерение скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка при импульсной доплерографии трансмитрального кровотока – E, расчет усредненной перегородочной/латеральной максимальной скорости раннего диастолического подъема основания левого желудочка при тканевом доплеровском исследовании – e') функций левого желудочка. Выполнялся тест 6-минутной ходьбы, заполнялся Миннесотский опросник качества жизни больных с ХСН. Все исследования проводились исходно (после рандомизации) после первого, третьего и последнего курсов специальной терапии рака, а в дальнейшем – каждые 12 мес. на протяжении 5 лет проспективного наблюдения с регистрацией летальных исходов вследствие прогрессирования онкологического заболевания или от сердечно-сосудистых причин.

Обрабатывали статистически результаты обследования пациенток, принимавших назначенную фармакотерапию ХСН и завершивших участие в исследовании согласно его протоколу, с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Обе группы пациенток проверялись на нормальность распределения показателей с помощью одностороннего теста Колмогорова-Смирнова. Большинство исследованных показателей подчинялись закону нормального распределения. Все данные представлены в виде средней арифметической (M) и стандартного отклонения средней арифметической (SD). Статистическое сравнение выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента для параметрических переменных и непараметрического U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Для оценки статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты

В таблицах 1 и 2 представлена динамика в ходе контролируемого лечения основных клинических, биохимических и эхокардиографических показателей. В обеих группах наблюдалось существенное снижение концентрации NT-proBNP в течение всего 5-летнего периода наблюдения, однако в группе сакубитрила/валсартана уровень данного биомаркера оказался значимо ниже по сравнению с группой кандесартана. После 2020 г. (4-й год проспективного наблюдения), когда в схему терапии был добавлен дапаглифлозин, в обеих группах регистрировалась тенденция к снижению уровня NT-proBNP по сравнению с его концентрацией в 3-й год наблюдения.

Таблица 1
Изменения основных клинических, биохимических и эхокардиографических показателей в группе сакубитрила/валсартана в течение 5-летнего проспективного наблюдения (M ± SD)

Table 1
Changes in the main clinical, biochemical, and echocardiographic parameters in sacubitril/valsartan group during a 5-year prospective follow-up (M ± SD)

Показатель	Исходно	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
n	63	52	44	35	32	30
вчТропонин I, нг/л	15,1 ± 5,3	14,3 ± 4,9	15,0 ± 5,1	13,9 ± 4,5	14,5 ± 5,0	14,7 ± 4,8
NT-proBNP, пг/мл	1068 ± 255	354 ± 68*	382 ± 77*	341 ± 60*	287 ± 71*	275 ± 52*
Расстояние 6-минутной ходьбы, м	361 ± 64	383 ± 55	367 ± 65	378 ± 50	357 ± 49	349 ± 45
Бремя желудочковой экстрасистолии, %	6,9 ± 2,8	2,1 ± 1,1*	1,8 ± 0,8*	2,3 ± 1,0*	1,5 ± 0,8*	1,9 ± 0,8*
Больные с неустойчивой ЖТ, n (%)	11 (17,5)	5 (9,6)	3 (6,8)	3 (8,6)	2 (6,3)	2 (6,7)
ФВ ЛЖ, %	37,2 ± 4,1	43,4 ± 4,9*	42,1 ± 3,5*	42,5 ± 3,1*	44,2 ± 3,5*	42,9 ± 3,1*
E/e'	15,9 ± 3,2	14,3 ± 2,9	14,5 ± 2,5	15,4 ± 3,0	14,4 ± 2,6	15,1 ± 2,6
Глобальная продольная деформация ЛЖ, %	-16,0 ± 2,8	-19,1 ± 2,5*	-18,7 ± 2,8*	-17,2 ± 3,1	-18,1 ± 2,7*	-18,0 ± 2,4*
Качество жизни по MHFLQ, баллы	54,3 ± 7,1	46,4 ± 6,8*	48,2 ± 5,5*	50,5 ± 7,5	45,2 ± 5,1*	47,3 ± 6,0*

Прим.: Здесь и в табл. 2. * – $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением показателя; вчТропонин I – тропонин I, определенный высокочувствительным методом; NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; ЖТ – желудочковая тахикардия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; E/e' – отношение скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка к усредненной перегородочной/латеральной максимальной скорости раннего диастолического подъема основания левого желудочка; ЛЖ – левый желудочек; MHFLQ – Миннесотский опросник качества жизни больных с хронической сердечной недостаточностью

Note: Here and in Table 2. *, $P < .05$ when comparing with the baseline value of the parameter; вчТропонин I, troponin I determined by a highly sensitive method; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; ЖТ, ventricular tachycardia; ФВ ЛЖ, left ventricular ejection fraction; E/e', ratio of early left ventricular diastolic filling velocity to the mean septal/lateral maximum velocity of early diastolic rise of the base of the left ventricle; ЛЖ, left ventricle; MHFLQ, The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire

Таблица 2
Изменения основных клинических, биохимических и эхокардиографических показателей в группе кандесартана в течение 5-летнего проспективного наблюдения (M ± SD)

Table 2
Changes in the main clinical, biochemical, and echocardiographic parameters in candesartan group during a 5-year prospective follow-up (M ± SD)

Показатель	Исходно	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
n	64	52	41	30	26	21
вчТропонин I, нг/л	17,4 ± 6,0	15,2 ± 4,5	14,3 ± 5,2	15,6 ± 5,8	13,9 ± 4,9	14,4 ± 5,2
NT-proBNP, пг/мл	1143 ± 219	456 ± 75*#	477 ± 66*#	438 ± 55*#	365 ± 59*#	397 ± 61*#
Расстояние 6-минутной ходьбы, м	340 ± 76	368 ± 56	388 ± 71	366 ± 45	372 ± 54	351 ± 51
Бремя желудочковой экстрасистолии, %	6,4 ± 2,4	4,2 ± 1,3#	4,4 ± 1,5#	4,7 ± 1,9#	5,0 ± 1,6#	5,4 ± 2,0#
Больные с неустойчивой ЖТ, n (%)	12 (18,8)	10 (19,2)#	7 (17,1)#	5 (16,7)	3 (11,5)	3 (14,3)
ФВ ЛЖ, %	38,3 ± 4,0	40,3 ± 3,5#	39,6 ± 4,2	37,5 ± 2,6#	41,2 ± 2,9	38,5 ± 3,7#
E/e'	15,1 ± 3,6	14,8 ± 3,1	15,5 ± 2,9	15,7 ± 2,6	14,9 ± 3,2	15,0 ± 2,8
Глобальная продольная деформация ЛЖ, %	-16,8 ± 3,4	-15,7 ± 3,5#	-16,1 ± 2,8#	-15,2 ± 3,0#	-16,5 ± 2,2	-15,8 ± 2,4#
Качество жизни по MHFLQ, баллы	55,6 ± 6,9	47,5 ± 5,9*	49,4 ± 6,1*	49,0 ± 5,2*	46,7 ± 4,8*	47,1 ± 5,9*

Прим.: # – $p < 0,05$ при сравнении с группой сакубитрила/валсартана

Note: #, $P < .05$ when comparing with sacubitril/valsartan group

Таблица 3

Причины летальных исходов в течение 5 лет наблюдения, в зависимости от проводимой терапии

Table 3

Causes of deaths during a 5-year follow-up depending on the therapy

Причина летального исхода	Сакубитрил/ валсартан	Кандесартан	p
n	63	64	
Смерть от сердечно-сосудистых причин, n (%)	15 (23,8)	23 (35,9)	0,039
Смерть от прогрессирования/рецидива РМЖ, n (%)	18 (28,6)	20 (31,6)	0,628

По данным суточного холтеровского мониторирования электрокардиограммы частота желудочковой экстрасистолии в течение всего периода наблюдения была существенно ниже в группе сакубитрила/валсартана по сравнению с группой пациентов, получавших кандесартан. Доля пациентов с сохранявшимися эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии имела тенденцию к сокращению при применении сакубитрила/валсартана, но практически не изменялась при назначении кандесартана. Сакубитрил/валсартан поддерживал увеличение ФВ ЛЖ и глобальной продольной деформации левого желудочка на протяжении 5 лет наблюдения, в то время как кандесартан только предупреждал их снижение. После включения дапаглифлозина в схему терапии ХСН к 4 году наблюдения отмечалась тенденция к улучшению этих параметров систолической функции.

Показатель качества жизни значимо улучшался по сравнению с исходными значениями в обеих группах наблюдения, однако оставался сопоставимым в течение всего исследования.

Причины летальных исходов в течение 5 лет наблюдения указаны в таблице 3. В группе пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, отмечалось значимо меньшее количество случаев смерти от сердечно-сосудистых причин по сравнению с группой, получавших кандесартан. При этом по показателю смертности от прогрессирования или рецидива РМЖ группы не различались. В таблицах 1 и 2 указано количество пациентов, остававшихся под наблюдением в различные периоды 5-летнего исследования. Остальные больные выбывали из исследования в связи с наступлением смертельного исхода (рис.). Основное количество умерших от сердечно-сосудистых причин приходилось на первые 3 года наблюдения. Однако после добавления к ранее проводившейся терапии ХСН дапаглифлозина в течение оставшихся 2-х лет наблюдения в группе сакубитрила/валсартана смерть от сердечно-сосудистых причин регистрировалась в 2-х случаях (до назначения дапаглифлозина за 3 года умерли 13 больных), а в группе кандесартана – в 4-х случаях (до назначения дапаглифлозина за 3 года умерли 19 больных).

У пациенток, умерших от сердечно-сосудистых причин в течение 5 лет наблюдения, в период лечения

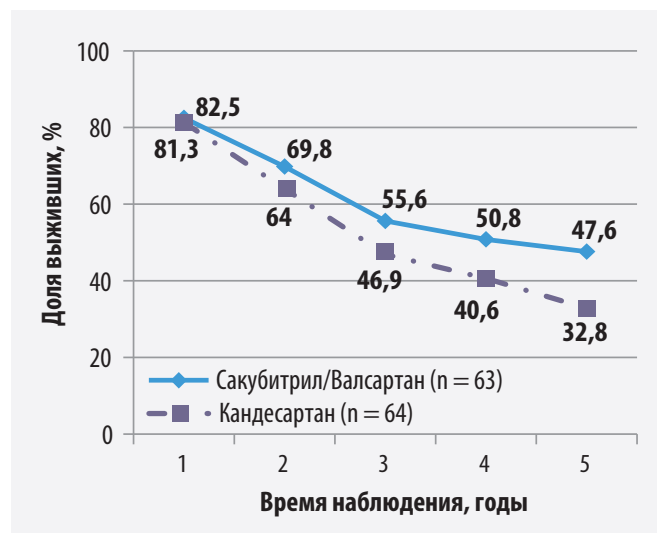


Рисунок. Динамика выживаемости пациентов в группах сакубитрила/валсартана и кандесартана в течение 5 лет
Figure. Dynamics of survival in sacubitril/valsartan group and candesartan group over a span of 5 years

РМЖ с помощью ПХТ регистрировался рост концентрации вТропонина I на 27,4% (исходно – 16,4 ± 5,9 нг/л, после 3-го курса ПХТ – 20,9 ± 5,2 нг/л, $p = 0,028$), тогда как в группе выживших больных существенной динамики данного биомаркера не отмечалось (исходно – 16,1 ± 5,5 нг/л, после 3-го курса ПХТ – 16,5 ± 5,0 нг/л, $p = 0,727$).

Обсуждение

Важнейшими препаратами химиотерапии РМЖ по-прежнему являются антрациклины и моноклональные антитела, направленные против молекул HER-2, в то время как другие группы лекарств используются реже. Следует отметить, что каждый из двух этих методов лечения может оказывать неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему, и его риск может экспоненциально возрастать при использовании препаратов в комбинации [10, 11].

Недавно были опубликованы консенсусные документы и первые рекомендации по кардиоонкологии, которые направлены на выявление пациентов с риском кардиотоксичности, внедрение кардиопротективных мероприятий и лечение возникающих осложнений [3, 12]. Однако содержащиеся в них рекомендации,

главным образом, были основаны на опыте авторов руководств, а не на рандомизированных данных, которых все еще недостаточно. Возможное объяснение заключается в том, что до настоящего времени ни один вариант терапии не обеспечивал убедительно доказанное снижение риска проявлений кардиотоксичности химиотерапии.

При обнаружении систолической дисфункции или значительного порока клапанов сердца следует рассмотреть вопрос о кардиопротекции. Как при любом другом типе кардиомиопатии, приводящей к ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, у пациентов с СДСТР раннее добавление ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II и бета-адреноблокаторов также способно приводить к сохранению или улучшению функции левого желудочка [3].

Проекты PRADA и SECCY – достаточно крупные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, в которых изучалась возможность кардиопротективного эффекта при добавлении к адьювантной ПХТ РМЖ, включавшей антрациклины, препаратов, ингибирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую и симпатoadреналовую системы. В исследовании PRADA ($n = 130$) лечение кандесартаном, но не метопрололом, сопровождалось небольшим, но статистически значимым протективным действием в отношении снижения ФВ ЛЖ [13]. Между тем при долгосрочном наблюдении различий во влиянии на ФВ ЛЖ и уровни тропонина Т и I между группами не выявлялось [14]. В исследовании SECCY ($n = 200$) карведилол не снижал частоту случаев кардиотоксичности (доля пациентов со снижением ФВ ЛЖ на $\geq 10\%$) по сравнению с плацебо, хотя приводил к значительному уменьшению уровня тропонина и диастолической дисфункции [15]. Результаты обоих исследований подтверждают, что ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем может привести, по крайней мере, к временному улучшению функции сердца и снижению уровня маркеров повреждения миокарда при адьювантной ПХТ РМЖ. Следует учитывать, что в этих работах участвовали пациентки без исходной сердечно-сосудистой патологии.

Доклинические исследования показали, что активация клеточных путей натрийуретического пептида снижает риск развития антрациклин-индуцированной кардиомиопатии у грызунов, в то время как депривация гена рецептора ангиотензина II типа 1 минимизирует риск антрациклин-индуцированной кардиотоксичности [16]. Следовательно, существовало обоснование того, чтобы рассматривать сакубитрил/валсартан в качестве возможной терапии выбора для профилактики СДСТР. Сакубитрил/валсартан одновременно действует через пути натрийуретических пептидов, а также посредством ингибирования оси ренин-ангиотензин,

что обеспечивает наиболее выраженное улучшение ФВ ЛЖ и толерантности к физической нагрузке у пациентов со сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ среди препаратов, ингибирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Поскольку развитие СДСТР предполагает снижение ФВ ЛЖ, можно прогнозировать, что препарат, более эффективно снижающий риск при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, способен оказаться более результативным в предотвращении СДСТР [17].

Несмотря на присущие им ограничения, ретроспективные исследования подтверждали возможность успешного применения сакубитрила/валсартана у пациентов с СДСТР. В одноцентровом анализе у пациентов с уменьшением ФВ ЛЖ $> 10\%$ до $< 53\%$ под действием ПХТ лечение сакубитрилом/валсартаном снижало медиану NT-proBNP и увеличивало медиану расстояния в тесте 6-минутной ходьбы, а также средний показатель ФВ ЛЖ [18]. В испанском регистре использование сакубитрила/валсартана у онкологических больных с симптомным снижением ФВ ЛЖ до $< 40\%$, вызванным ПХТ, ассоциировалось со значительным увеличением ФВ ЛЖ и улучшением функционального класса ХСН наряду со снижением уровня NT-proBNP и объемов левого желудочка [19].

Однако кроме этих двух обсервационных исследований в настоящее время нет данных об использовании сакубитрила/валсартана у онкологических пациентов с СДСТР, за исключением сообщений о сериях случаев [20, 21]. Сообщалось о двух пациентах с прогрессированием симптомов ХСН из-за химиотерапии антрациклинами, состояние которых значительно улучшалось после лечения сакубитрилом/валсартаном [20]. Другие авторы также отмечали, что сакубитрил/валсартан является безопасным и эффективным препаратом первой линии терапии вместо ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II для профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности [21].

В нашей работе впервые продемонстрировано преимущество сакубитрила/валсартана по сравнению с кандесартаном во влиянии на течение ХСН у женщин с РМЖ после терапии антрациклинами. В нем также впервые изучалась эффективность кардиопротективной терапии сакубитрилом/валсартаном у онкологических больных с ХСН в течение 5 лет проспективного наблюдения. Нами показано, что включение в схему лечения ХСН сакубитрила/валсартана во время и после химиотерапии РМЖ имеет значимые преимущества по сравнению с применением кандесартана. Терапия, включавшая сакубитрил/валсартан, сопровождалась увеличением ФВ ЛЖ и его глобальной продольной деформации, тогда как лечение кандесартаном значимо не влияло динамику этих показателей в течение 5 лет. По данным суточного холтеровского мониторирования электрокардиограммы бремя желудочковой

экстрасистолии значимо снижалось в группе сакубитрила/валсартана, но не кандесартана. Доля пациентов с сохранявшимися эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии также сокращалась у пациентов, рандомизированных для приема сакубитрила/валсартана, и практически не изменялась в группе кандесартана. Ранее нами сообщалось о снижении частоты развития желудочковых нарушений ритма сердца при лечении сакубитрилом/валсартаном женщин с ХСН, получавших адыювантную ПХТ РМЖ [8]. Настоящее исследование показало, что сакубитрил/валсартан в течение 5 лет применения сохраняет преимущества по сравнению с кандесартаном в отношении снижения риска желудочковых аритмий – основной причины смертельных исходов при ХСН II–III функциональных классов по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации.

Среди возможных механизмов преимущества сакубитрила/валсартана при лечении ХСН, вызванной доксорубицином, в доклинических исследованиях упоминалось снижение митохондриальной дисфункции в кардиомиоцитах [22]. Отмечалось, что сакубитрил/валсартан обеспечивал лучшую защиту от патологического ремоделирования и дисфункции левого желудочка по сравнению с валсартаном за счет снижения активации матриксных металлопротеиназ на экспериментальной модели прогрессирующей кардиотоксичности доксорубицина у грызунов [23].

Важным результатом нашей работы являются данные, продемонстрировавшие, что терапия сакубитрилом/валсартаном показывает лучшие результаты в отношении выживаемости пациентов в течение 5 лет после проведения химиотерапии. Группы сакубитрила/валсартана и кандесартана не различались в отношении смертности от прогрессирования или рецидива РМЖ ($p = 0,628$), но смертность от сердечно-сосудистых причин в течение 5 лет наблюдения была значимо ниже в группе сакубитрила/валсартана ($p = 0,039$). Основное количество умерших от сердечно-сосудистых причин приходилось на первые 3 года наблюдения, тогда как в течение 2-х лет после добавления к ранее проводившейся терапии ХСН дапаглифлозина в группах сакубитрила/валсартана и кандесартана сердечно-сосудистая смертность снижалась. Можно думать, что эти данные демонстрируют прогностическое преимущество квадротерапии ХСН в целом [24]. Вместе с тем нельзя исключать самостоятельного протективного действия ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с СДСТР. Так, по данным крупного ретроспективного когортного анализа ($n = 1280$) отмечалась способность препаратов этого класса значительно снижать риск смерти от всех причин ($p = 0,001$) у пациентов с СДСТР/ХСН [25], что требует подтверждения в рандомизированном исследовании.

Заключение

Улучшение выживаемости пациенток с РМЖ и наблюдение кардиотоксичности химиотерапии поставили перед онкологами и кардиологами задачу обеспечения кардиопротекции, особенно при исходно имеющейся ХСН. Желаемый кардиопротективный эффект без негативного влияния на онкологическую патологию может достигаться при дополнении ПХТ РМЖ сакубитрилом/валсартаном. Данный препарат превосходит кандесартан в отношении улучшения показателей функции левого желудочка, снижения бремени желудочковых аритмий и риска сердечно-сосудистой смерти при длительном наблюдении.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна: С.Г. Канорский
Сбор, анализ и интерпретация данных: В.П. Павловец
Проведение статистического анализа: В.П. Павловец
Подготовка и редактирование текста: С.Г. Канорский
Утверждение готовой версии: С.Г. Канорский

Author contributions

Concept and design: Kanorskiy
Acquisition, analysis, or interpretation of data: Pavlovets
Statistical analysis: Pavlovets
Manuscript drafting and revising: Kanorskiy
Final approval of the version to be published: Kanorskiy

Литература/References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. PMID: 33538338. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Zhu JW, Charkhchi P, Adekunle S, Akbari MR. What is known about breast cancer in young women?. *Cancers (Basel).* 2023;15(6):1917. PMID: 36980802. PMCID: PMC10047861. <https://doi.org/10.3390/cancers15061917>
3. 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>
4. Padegimas A, Clasen S, Ky B. Cardioprotective strategies to prevent breast cancer therapy-induced cardiotoxicity. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(1):22–28. PMID: 30745071. PMCID: PMC7287268. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.01.006>
5. Galimzhanov A, Istanbulu S, Tun HN, et al. Cardiovascular outcomes in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2023;30(18):2018–2031. PMID: 37499186. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad243>
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–3726. Published correction appears in *Eur Heart J.* 2021 Oct 14. PMID: 34447992. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
7. Sobiborowicz-Sadowska AM, Kamińska K, Cudnoch-Jędrzejewska A. Neprilysin inhibition in the prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancers (Basel).* 2023;15(1):312.

PMID: 36612307. PMCID: PMC9818213. <https://doi.org/10.3390/cancers15010312>

8. Канорский С.Г., Павловец В.П. Сакубитрил/валсартан против кандесартана у женщин с сердечной недостаточностью, получающих адъювантную химиотерапию рака молочной железы, – можно ли констатировать антиаритмический эффект?. *Вестник аритмологии*. 2020;27(3):34–41. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-34-41>

Kanorskii SG, Pavlovets VP. Sacubitril/valsartan versus candesartan in women with heart failure receiving adjuvant therapy for breast cancer – is there any antiarrhythmic effect?. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(3):34–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-34-41>

9. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>

Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>

10. Fu Z, Lin Z, Yang M, Li C. Cardiac toxicity from adjuvant targeting treatment for breast cancer post-surgery. *Front Oncol*. 2022;12:706861. PMID: 35402243. PMCID: PMC8988147. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.706861>

11. Papageorgiou C, Andrikopoulou A, Dimopoulos MA, Zagouri F. Cardiovascular toxicity of breast cancer treatment: an update. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2021;88(1):15–24. PMID: 33864486. <https://doi.org/10.1007/s00280-021-04254-w>

12. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J*. 2022;43(4):280–299. PMID: 34904661. PMCID: PMC8803367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab674>

13. Gulati G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016;37(21):1671–1680. PMID: 26903532. PMCID: PMC4887703. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw022>

14. Heck SL, Mecinaj A, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): extended follow-up of a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Circulation*. 2021;143(25):2431–2440. PMID: 33993702. PMCID: PMC8212877. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054698>

15. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR Jr, et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2281–2290. PMID: 29540327. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.049>

16. Toko H, Oka T, Zou Y, et al. Angiotensin II type 1a receptor mediates doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Hypertens Res*. 2002;25(4):597–603. PMID: 12358147. <https://doi.org/10.1291/hypres.25.597>

17. Zheng C, Dai H, Huang J, et al. The efficacy and safety of sacubitril/valsartan in the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis. *Am J Transl Res*. 2021;13(11):12114–12128. PMID: 34956440. PMCID: PMC8661232.

18. Gregoriotti V, Fernandez TL, Costa D, Chahla EO, Daniele AJ. Use of sacubitril/valsartan in patients with cardio-

toxicity and heart failure due to chemotherapy. *Cardiooncology*. 2020;6(1):24. PMID: 33292750. PMCID: PMC7643279. <https://doi.org/10.1186/s40959-020-00078-4>

19. Martín-García A, López-Fernández T, Mitroi C, et al. Effectiveness of sacubitril-valsartan in cancer patients with heart failure. *ESC Hear Fail*. 2020;7(2):763–767. PMID: 32022485. PMCID: PMC7160493. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12627>

20. Sheppard CE, Anwar M. The use of sacubitril/valsartan in anthracycline-induced cardiomyopathy: a mini case series. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(5):1231–1234. PMID: 29945530. <https://doi.org/10.1177/1078155218783238>

21. Dankowski R, Sacharczuk W, Łojko-Dankowska A, Nowicka A, Szałek-Goralewska A, Szyszka A. Sacubitril/valsartan as first-line therapy in anthracycline-induced cardiotoxicity. *Kardiologia Pol*. 2021;79(9):1040–1041. PMID: 34227674. <https://doi.org/10.33963/KP.a2021.0052>

22. Xia Y, Chen Z, Chen A, et al. LCZ696 improves cardiac function via alleviating Drp1-mediated mitochondrial dysfunction in mice with doxorubicin-induced dilated cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 2017;108:138–148. PMID: 28623750. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2017.06.003>

23. Boutagy NE, Feher A, Pfau D, et al. Dual angiotensin receptor-neprilysin inhibition with sacubitril/valsartan attenuates systolic dysfunction in experimental doxorubicin-induced cardiotoxicity. *JACC CardioOncol*. 2020;2(5):774–787. PMID: 33437965. PMCID: PMC7799406. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.007>

24. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. A systematic review and network meta-analysis of pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2022;10(2):73–84. Published correction appears in *JACC Heart Fail*. 2022;10(4):295–296. PMID: 34895860. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.09.004>

25. Avula V, Sharma G, Kosiborod MN, et al. SGLT2 inhibitor use and risk of clinical events in patients with cancer therapy-related cardiac dysfunction. *JACC Heart Fail*. 2024;12(1):67–78. PMID: 37897456. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.08.026>

Сведения об авторах

Канорский Сергей Григорьевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-1510-9204>

Павловец Вадим Петрович, врач-кардиолог многопрофильной клиники «МАММЭ» (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0002-2914-7594>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Sergey G. Kanorskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Therapy Department No. 2, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1510-9204>

Vadim P. Pavlovets, Cardiologist, Multidisciplinary Clinic “MAMME” (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0002-2914-7594>

Conflict of interest: none declared.



Последствия со стороны легких у пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легочной ткани свыше 75% (КТ-4)

©К.В. Комиссарова^{1,2*}, А.В. Годзенко¹, Д.А. Дорошенко^{1,2}, И.Г. Гордеев^{1,2},
О.В. Аверков^{1,2}, В.И. Вечорко^{1,2}

¹ Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

* К.В. Комиссарова, Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова, 111539, Москва, ул. Вешняковская, 23, Komissarova_kv@mail.ru

Поступила в редакцию 25 октября 2023 г. Исправлена 15 января 2024 г. Принята к печати 29 января 2024 г.

Резюме

Введение: В ряде исследований тяжесть поражения легочной ткани Sars-Cov-2 в остром периоде выступает предиктором наличия изменений в легких в отдаленном периоде.

Цель исследования: Оценить КТ-картину в отдаленном периоде после перенесенного поражения легких степени КТ-4 коронавирусной этиологии в различные «волны» пандемии и сопоставить ее с клиническими данными.

Материалы и методы: В исследование вошел 51 пациент (51,0% женщин, возраст 57 ± 12 (95% ДИ, 53–60 лет), пролеченный в ГКБ № 15 им. О.М. Филатова г. Москвы по поводу коронавирусной инфекции с поражением легких степени КТ-4, больные после выписки дали согласие на обследование. В отдаленном периоде проводилась КТ органов грудной клетки и оценивалась одышка по MRC. Пациенты делились на группы, в зависимости от волны пандемии (12 пациентов первой волны, обследованы через 12,5 мес. после выписки, 13 пациентов – второй волны, обследованы через 6,5 мес., 26 – третьей волны через 8 мес.), и степени одышки (19 человек – в группе 0 степени, 32 человека – в группе 1-й и 2-й степеней).

Результаты исследования: У 50 (98,0%) обследованных выявлены патологические изменения. Наиболее часто – фиброзоподобные (88,2%), участки уплотнения (47,1%), «матовые стекла» (13,7%). Указанные паттерны встречались с одинаковой частотой в группах трех волн. Среди пациентов не наблюдалось одышки выше 2 степени по MRC. У 100,0% пациентов с одышкой 1-й и 2-й степени выявлялись фиброзоподобные изменения, а у пациентов со степенью 0 только в 68,4%, $p = 0,002$. При проведении многофакторного анализа наличие фиброзоподобных изменений было единственным фактором, ассоциированным с одышкой выше нулевой степени.

Заключение: После перенесенного поражения легких степени КТ-4 изменения на КТ присутствовали практически у всех пациентов. Полученные результаты иллюстрируют клиническое значение данных изменений, а также демонстрируют реабилитационный потенциал группы.

Ключевые слова: COVID-19, крайне тяжелая степень, КТ-4, отдаленное наблюдение, рентгенологические проявления отдаленно, волны пандемии

Цитировать: Комиссарова К.В., Годзенко А.В., Дорошенко Д.А., Гордеев И.Г., Аверков О.В., Вечорко В.И. Последствия со стороны легких у пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легочной ткани свыше 75% (КТ-4). *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(1):45–52. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-45-52>

Pulmonary Sequelae of COVID-19 in Patients With Lung Damage Over 75% (CT-4)

©Ksenia V. Komissarova^{1,2*}, Andrew V. Godzenko¹, Dmitriy A. Doroshenko^{1,2},
Ivan G. Gordeev^{1,2}, Oleg V. Averkov^{1,2}, Valerij I. Vechorko^{1,2}

¹ O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15 of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

* Ksenia V. Komissarova, O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15, ulitsa Veshnyakovskaya 23, Moscow, 111539, Russian Federation, Komissarova_kv@mail.ru

Received: October 25, 2023. Received in revised form: January 15, 2024. Accepted: January 29, 2024.

Abstract

Introduction: A number of studies uses severity of lung damage as a predictor of lung changes in the long-term period.

Objective: To evaluate computed tomography (CT) findings in the long-term period after extremely severe lung damage (CT-4) caused by COVID-19 during different pandemic waves and compare those with clinical data.

Materials and methods: The study included 51 patients (51.0% of them were women; age, 57 ± 12 years [95% CI, 53–60]) that were treated for COVID-19 with lung damage (CT-4) in O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15 (Moscow, Russian Federation)



and gave their consent for examination after discharge. The patients underwent chest CT and dyspnea assessment (Medical Research Council [MRC] dyspnea scale) in the long-term period and were grouped based on the pandemic wave and dyspnea grade. Twelve patients from the first pandemic wave were examined 12.5 months after discharge; 13 patients from the second pandemic wave were examined in 6.5 months, and 26 patients from the third pandemic wave were examined in 8 months. The group with MRC dyspnea grade 0 included 19 patients, whereas 32 patients comprised the group with MRC dyspnea grades 1 and 2.

Results: CT revealed changes in 50 (98.0%) of the examined patients, with fibrotic-like changes (88.2%), areas of consolidation (47.1%), and ground-glass opacity (13.7%) being the most common findings. All 3 patterns were equally common, regardless of the pandemic wave. No dyspnea higher than MRC grade 2 was observed. Fibrotic-like changes were found in 100.0% of the patients with MRC dyspnea grades 1 and 2, whereas they were detected only in 68.4% of the patients with MRC dyspnea grade 0, $P = .002$. The multivariate analysis showed that fibrotic-like changes were the only factor associated with dyspnea higher than grade 0.

Conclusions: After extremely severe lung damage (CT-4) CT changes were present in almost all the patients. The study results highlight clinical significance of these changes and demonstrate the rehabilitation potential of this group.

Keywords: COVID-19, extremely severe form, CT-4, long-term follow-up, long-term radiological manifestations, pandemic waves

Cite this article as: Komissarova KV, Godzenko AV, Doroshenko DA, Gordeev IG, Averkov OV, Vechorko VI. Pulmonary sequelae of COVID-19 in patients with lung damage over 75% (CT-4). *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(1):45–52. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-45-52>

Введение

В настоящее время уделяется большое внимание отдаленным последствиям коронавирусной инфекции. В метаанализе по теме сообщается о развитии постковидных явлений у 80% больных [1]; самый частый симптом со стороны легких – одышка, встречался в 24% случаев. По данным различных исследований, у большинства госпитализированных в острую фазу заболевания в отдаленном периоде имелись изменения на компьютерной томографии (КТ) [2–4], диапазон распространенности которых в течение 1 года, по опубликованным данным, составлял 7,1–96,7% [5]. Однозначно не установлена взаимосвязь между указанными изменениями и клинической картиной, однако есть сообщения о снижении диффузионной способности легких у пациентов с фиброзоподобными изменениями [6]. Независимым предиктором наличия данных изменений отсрочено в ряде исследований выступает большой объем поражения легочной ткани в острой фазе заболевания [2, 7]. Также, по данным метаанализа, тяжесть заболевания была связана не только с изменениями на КТ отдаленно, но и с нарушением диффузионной способности легких [8]. Поражение легких свыше 75% (степень КТ-4) ассоциировано с крайне тяжелым течением заболевания, сниженной выживаемостью в стационаре [9], что иллюстрирует значимость исследования последствий в указанной группе.

Волнообразность характера пандемии проявляется эпизодами нарастания и снижения количества заболевших. Описание и сравнение волн позволяет оценить особенности вирусного штамма, доминирующего в тот или иной период и эффективность проводимых мероприятий в конкретном географическом регионе [10, 11].

Вышеизложенное демонстрирует актуальность изучения отдаленных последствий у пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких КТ-4, в том числе в контексте волнообразного течения эпидемического процесса.

Цель исследования

Оценить КТ-картину в отдаленном периоде после перенесенного поражения легких степени КТ-4 коронавирусной этиологии в различные волны пандемии и сопоставить ее с клиническими данными.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ГКБ № 15 им. О.М. Филатова ДЗ г. Москвы и одобрено локальным этическим комитетом стационара (протокол № 234 от 31.03.21 г.). Поправки к протоколу исследования были одобрены ЛЭК РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол №211 от 18.10.2021 г.).

Первоначально в исследование ретроспективно было включено 1093 пациента (537 (49,1%) женщин, возраст 69 (59–79) лет), которые были госпитализированы в стационар по поводу поражения легких, вызванного вирусом Sars-CoV2 степени КТ-4 в периоды с 04.04.20 по 01.07.20 г. (первая волна), с 01.10.20 по 22.01.21 г. (вторая волна), с 15.06.2021 по 28.08.2021 г. – третья волна. Сроки соответствуют пикам заболеваемости в г. Москве. В исследование не включались несовершеннолетние; случаи, требующие дифференциальной диагностики между вирусным поражением и иными заболеваниями (в том числе установления альтернативного диагноза после выписки), а также пациенты, участвующие в любом плацебо-контролируемом исследовании по COVID-19. Лечение в стационаре проводилось в соответствии с действующими временными методическими рекомендациями Департамента здравоохранения Москвы. Пролечены и выписаны 369 (33,8%) человек. С 341 пациентом в отдаленном периоде был установлен телефонный контакт. 289 (84,8%) пациентам было предложено посетить ГКБ № 15. Обследование проведено 51 пациенту (женщин 26 (51,0%), возраст 57 ± 12 (95% ДИ, 53–60 лет) и включало: КТ органов грудной клетки, оценку уровня одышки по шкале Медицинского исследовательского совета Великобритании (Medical Research

Council, MRC). Все обследованные подписали форму информированного согласия на участие в исследовании.

КТ органов грудной клетки в стационаре и при очном визите проводилась на томографе Toshiba Aquilion 64 без контрастного усиления с толщиной среза 0,5 мм, напряжением на трубке 120 кВ, силой тока – 150 мА. Тяжесть поражения легких в острую фазу заболевания оценивалась по визуальной эмпирической шкале. Лучевая нагрузка на одно исследование составляла в среднем 2,5–3 мЗв. Описание проводилось врачами-рентгенологами ГКБ № 15. Учитывалась частота встречаемости паттернов: «матовые стекла», ретикулярные изменения, участки уплотнения, фиброзоподобные изменения. Сроки проведения обследования отличались у пролеченных в различные волны пандемии, в соответствии с чем пациенты делились на группы. Группу 1 составили 12 пациентов: 2 (16,7%) женщины, возраст 58 (64–63) лет, пролеченные в первую волну, обследованы через 372 ± 33 (95% ДИ 350–393) дня после выписки; группу 2 – 13 пациентов, пролеченных во вторую волну: возраст 52 (47–66) лет, женщин 5 (38,5%), обследованы через 205 ± 25 (95% ДИ 190–220) дней; группу 3 – 26 пациентов третьей волны: 19 (73,1%) женщин, возраст 60 (51–66) лет, обследованы через 241 ± 25 (95% ДИ 231–251) день. Группы были сопоставимы по возрасту ($p = 0,787$), в группе 1 женщин было меньше, чем в группе 3 ($p = 0,004$, $p_{12} = 0,378$, $p_{13} = 0,002$, $p_{23} = 0,079$).

Для оценки взаимосвязи между изменениями в легких и выраженностью одышки пациенты делились на группы, в соответствии со степенью по MRC при опросе: 19 пациентов (возраст 57 (60–63) лет, из них 9 (47,4%) женщин) в группе со степенью 0; 32 пациента в группе симптоматической одышки (1 и 2 степень, возраст 61 (52–68) год, 17 (53,1%) женщин). Группы были сопоставимы по полу ($p = 0,776$) и возрасту ($p = 0,219$). Для определения значения изменений в легких, как прогностических факторов одышки, дополнительно к наиболее частым встречающимся паттернам – фиброзоподобным изменениям, участкам уплотнения и «матовым стеклам» были подобраны клинические параметры: пол, возраст, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, факт коморбидности (наличие двух и более сопутствующих заболеваний), выраженность дыхательной недостаточности в стационаре (минимальное зарегистрированное значение SpO₂), выраженность мультифоспитального синдрома (максимальное значение С-реактивного белка, прокальцитонина, D-димера) и развитие тромбоэмболии легочной артерии во время госпитализации.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ StatTech v. 3.1.6 (разработчик – ООО «Статтех», Россия), jamovi 2.3.28.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при $n < 50$), критерия Колмогорова-Смирнова (при $n > 50$). Количественные показатели с нормальным распределением представлены средней арифметической величиной (М) и стандартными отклонениями (SD), границей 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) с отличным от нормального – медианой (Me) и квантилями (Q1 – Q3). При сравнении двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, использовался U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения более двух групп по количественному показателю с распределением, отличным от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса. Категориальные данные описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей. При анализе четырехпольных таблиц использовался критерий χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), критерий Фишера (при значении менее 10), вычислялись отношения шансов и 95%-й доверительный интервал. При анализе многопольных таблиц сопряженности использовался χ^2 Пирсона и критерий Фишера, при сравнении более двух групп применены поправки по методу Холма и попарное сравнение групп при выявлении значимых различий.

Анализ предикторов одышки включал сравнение моделей: дерево решений, случайный лес, логистическая регрессия и градиентный бустинг, для чего использовались метрики AUC, Classification Accuracy (CA), F1-мера, чувствительность и специфичность. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В остром периоде преобладали изменения по типу «матового стекла», чаще в комбинации с ретикулярными изменениями и участками консолидации, регрессировавшие к выписке из стационара у части больных. Единично встречались фиброзоподобные изменения (рис. 1).

В отдаленном периоде КТ-картина отличалась от нормальной у 50 обследованных (98%). На рисунке 2 проиллюстрировано увеличение частоты встречаемости фиброзоподобных изменений, в то время как «матовые стекла» и ретикулярные изменения наблюдались реже.

В половине случаев (26 (52,0%), 95% ДИ 37,4–66,3) наблюдались комбинации фиброзоподобных изменений и других паттернов (рис. 3).

Полный регресс изменений был выявлен у одной пациентки группы 2 (женщина, 28 лет, рис. 4).

При сравнении волн не выявлено статистически значимых различий по встречаемости различных паттернов (табл. 1).

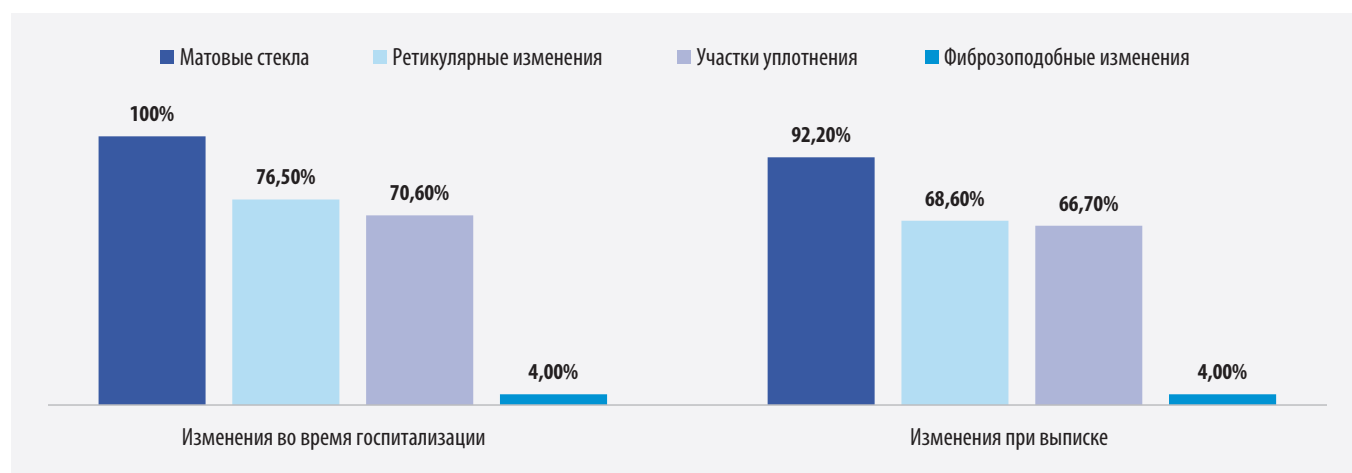


Рисунок 1. Паттерны КТ в острую фазу заболевания

Figure 1. CT patterns in the acute phase of the disease

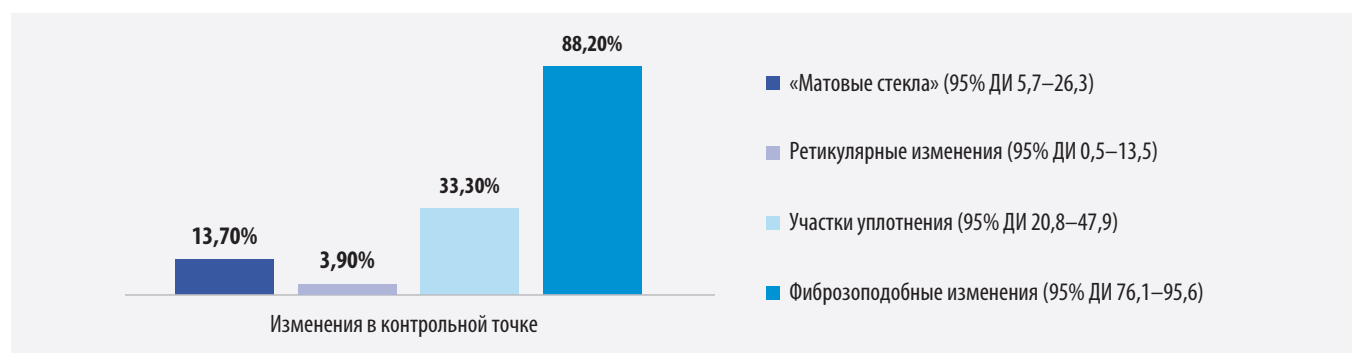


Рисунок 2. Паттерны КТ через 7–12 мес. после выписки

Figure 2. CT patterns 7–12 months after discharge

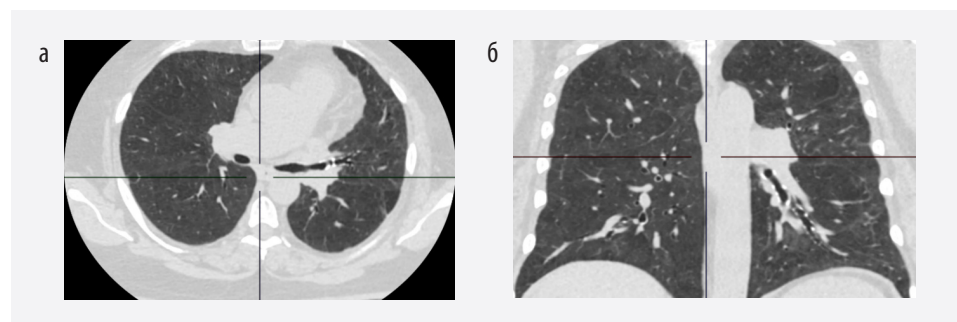


Рисунок 3. Комбинация фиброзоподобных изменений с участками уплотнений у пациентки 69 лет, а – аксиальная проекция, б – коронарная проекция
Figure 3. Combination of fibrotic-like changes with areas of consolidation in a 69-year-old woman, а: axial plane, б: coronal plane

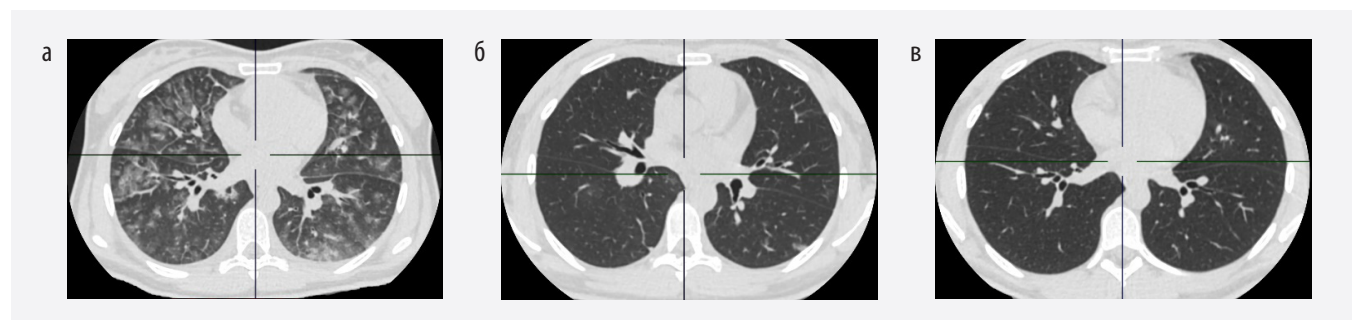


Рисунок 4. Динамика изменений в легких у пациентки 28 лет. а – КТ-4 в острую фазу, б – КТ-1 при выписке (спустя 8 сут.), в – полный регресс изменений через 235 дней после выписки

Figure 4. Dynamics of lung changes in a 28-year-old woman. а: CT-4 in the acute phase of the disease, б: CT-1 at discharge (8 days later); в: complete regression of changes 235 days after discharge

Таблица 1
Частота встречаемости различных КТ-паттернов
Table 1
Frequency of different CT patterns

	Группа 1 (n = 12)	Группа 2 (n = 13)	Группа 3 (n = 26)	p-value
«Матовые стекла», n (%)	3 (25,0%)	2 (15,4%)	2 (7,7%)	0,347
«Участки уплотнения», n (%)	5 (41,7%)	4 (30,8%)	15 (57,7%)	0,259
Фиброзоподобные изменения, n (%)	9 (75,0%)	12 (92,3%)	24 (92,3%)	0,266
Ретикулярные изменения, n (%)	1 (8,3%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	0,338

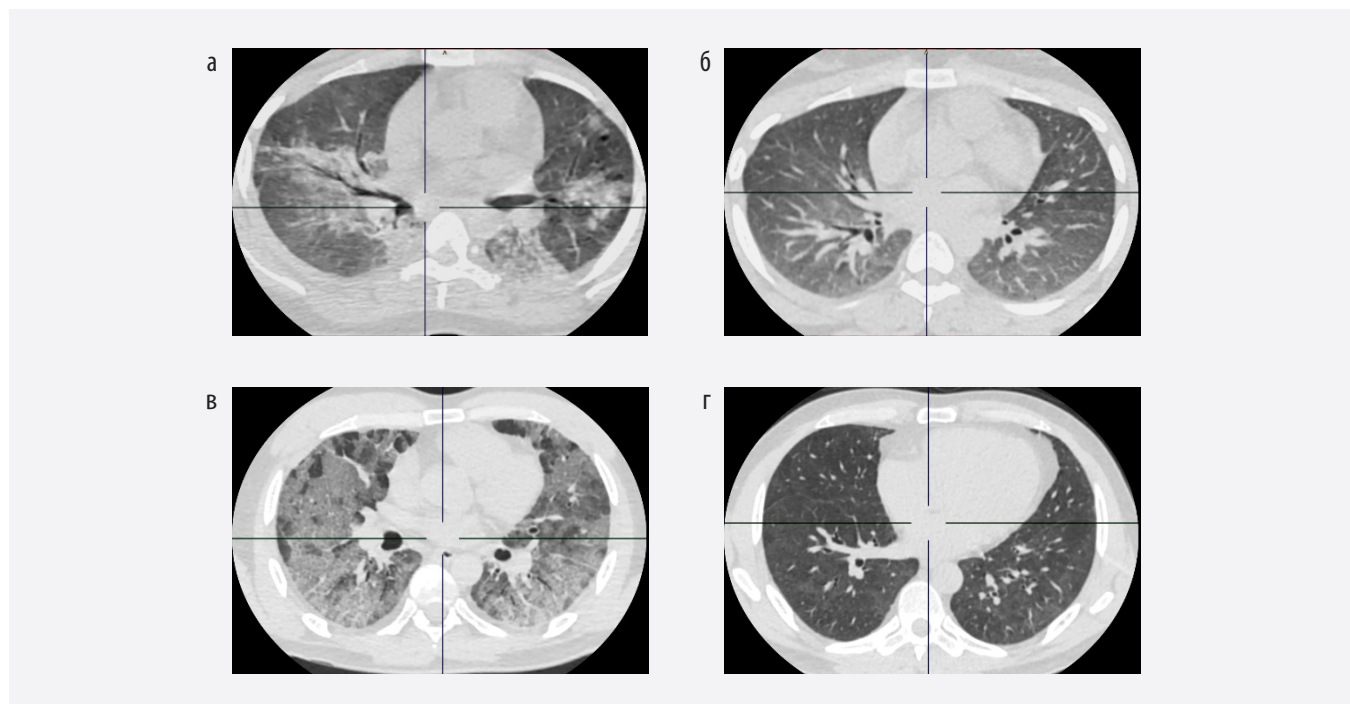


Рисунок 5. Уменьшение интенсивности «матовых стекол», но сохранение объема поражения легочной ткани у пациентки 22-х лет (рис. а, б) и пациента 48 лет (рис. в, г). а – КТ-4 при выписке, б – динамика спустя 255 дней, в – КТ-4 при выписке, г – динамика спустя 238 дней

Figure 5. The intensity of ground-glass opacities decreased, while the volume of lung damage remained unchanged in a 22-year-old woman (a, б) and a 48-year-old man (в, г). а: CT-4 at discharge, б: dynamics after 255 days, в: CT-4 at discharge, г: dynamics after 238 days

Вторым по частоте встречаемости стал паттерн «участки уплотнения», который наблюдался у 41,7% обследованных с одинаковой частотой в 3 волны пандемии. «Матовые стекла» также встречались вне зависимости от времени, которое прошло после выписки из стационара. У 2-х пациентов группы 3 спустя 8 мес. после выписки было отмечено распространение «матовых стекол», соответствующее КТ-4, и в сравнении с КТ при выписке картина не имела значимой динамики (рис. 5). Оба пациента впоследствии проконсультированы врачом-пульмонологом – картина расценена как резидуальные изменения, терапии не требовалось.

Обследованные не отмечали одышку выше 2-й степени по шкале MRC (рис. 6).

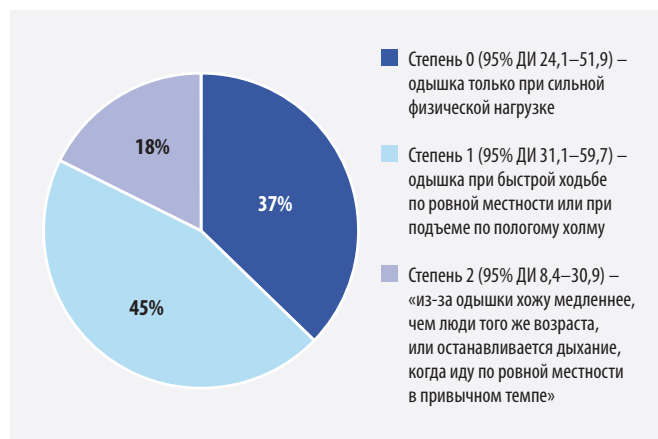


Рисунок 6. Распределение степеней MRC среди исследуемых
Figure 6. Distribution of MRC dyspnea grades among the examined patients

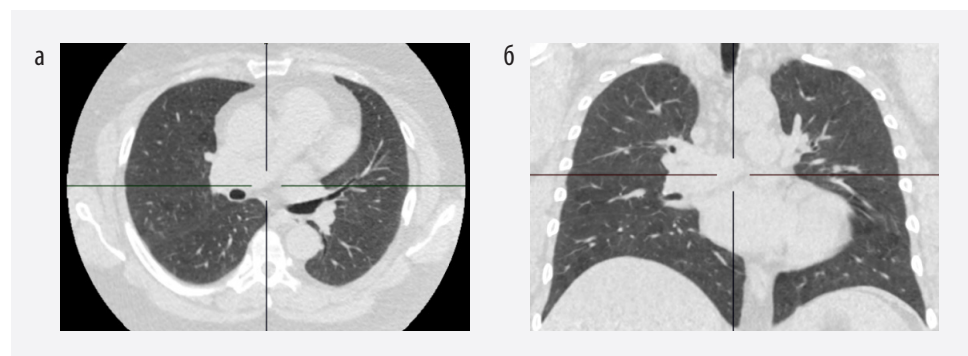


Рисунок 7. Отсутствие фиброзоподобных изменений у пациентки первой волны, 52 лет, с 0 степенью одышки. а – аксиальная проекция, б – коронарная проекция

Figure 7. Absence of fibrotic-like changes in a 52-year-old woman (first pandemic wave) with grade 0 dyspnea, a: axial plane, б: coronal plane

Таблица 2
Результаты оценки производительности моделей

Table 2

Results of model performance evaluation

Модель	AUC	CA	F1-мера	Чув-ть	Спец-ть
Дерево решений	0,64	0,61	0,71	0,78	0,32
Случайный лес	0,66	0,59	0,67	0,69	0,42
Логистическая регрессия	0,58	0,71	0,80	0,94	0,32
Градиентный бустинг	0,61	0,55	0,67	0,72	0,26

У 32 (100,0%) пациентов, отмечающих одышку 1 и 2 степени, выявлялись фиброзоподобные изменения, в то время как у пациентов с 0 степенью – в 13 (68,4%) случаях, $p = 0,002$ ОШ 31,296 (95% ДИ 1,645–595,331). В отношении других наиболее частых изменений на КТ различий не наблюдалось. Пример КТ-картины пациентки с 0 степенью одышки представлен на рисунке 7, со 2-й – на рисунке 1.

Для оценки значения фиброзоподобных изменений при прогнозировании одышки были составлены 4 прогностические модели, которые включали потенциальные предикторы, перечисленные в разделе материалы и методы. Самую высокую полноту показала модель логистической регрессии, которая наилучшим

образом выявляет случаи симптоматической одышки (табл. 2).

По результатам анализа важности предикторов на основе метрики “recall” и 100 случайных перестановок, было обнаружено, что единственным значимым предиктором для выявления симптоматической одышки являлось наличие на КТ фиброзоподобных изменений, обуславливающим падение чувствительности модели на $13,8 \pm 4,4\%$ (рис. 8).

Обсуждение

В данном исследовании какие-либо изменения со стороны легких обнаружены у 98,0% пациентов, которые ранее находились на стационарном лечении по поводу поражения легких КТ-4, вызванного вирусом Sars-Cov2. X. Han и соавт. (2021) сообщили о наличии фиброзных изменений у трети пациентов через 6 мес. Описана роль высокого балла поражения легких в остром периоде, как предиктора развития изменений в отдаленном периоде [2]. В другом исследовании Н.А. Карчевской и соавт. (2022) проводилось обследование пациентов, перенесших КТ-3 и КТ-4 в ранние (30–60 дней после выписки) и поздние (61–180 дней) сроки. Изменения в поздние сроки были описаны у 33% пациентов [12]. А.К. Luger и соавт. (2022) описывали изменения через 1 год у 54% больных и у 67% через полгода и отметили степень поражения легких, как предиктора остаточных изменений [7]. В данной работе оценивались только пациенты, у которых в остром периоде заболевания процент поражения легких был 75% и более. Поскольку в большинстве работ данный фактор представлен предрасполагающим к изменениям

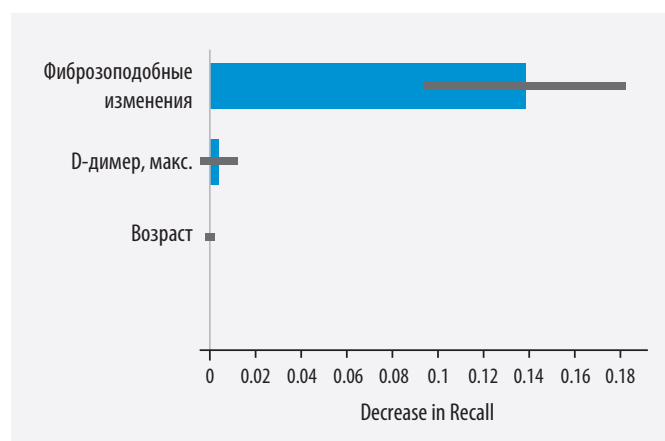


Рисунок 8. Анализ важности предикторов в модели логистической регрессии

Figure 8. Analysis of the predictors' importance in the logistic regression model

в легких в отдаленном периоде, наши результаты согласуются с другими публикациями по теме.

Фиброзоподобные изменения были отмечены наиболее часто в отдаленном периоде, а при сравнении пациентов, обследованных через различные временные промежутки (6–7 мес., 8 мес., 12–13 мес.), не выявлено значимых различий в частоте, что позволяет судить об их стойкости. Исследование, в которое вошли 262 пациента, пролеченных по поводу коронавируса, оценивало наличие изменений на КТ через 3 и 12 мес. после выписки и не выявило снижения количества фиброзоподобных находок через 12 мес. [13]. Т.А. Берген и соавт. (2021) исследовали взаимосвязь показателей ФВД и изменений на КТ в отдаленном периоде пациентам с КТ-3, 4 и не обнаружили ассоциаций [14]. В нашем исследовании установлена роль фиброзоподобных изменений, как предиктора одышки выше нулевой степени по MRC.

Вторым по частоте встречаемости в отдаленном периоде стал паттерн консолидации (участки уплотнения), который наблюдался более чем у 30% пациентов в отдаленном и у 70% больных в остром периоде. Сравнение «волн» не выявило значимых различий. Учитывая сроки проведения КТ (пациенты третьей волны обследованы через 8 мес., пациенты второй волны – через 6–7 мес., а первой волны – через 12–13 мес.), можно судить о том, что данный паттерн, появляясь в остром периоде, сохраняется длительное время. Исследований, сообщающих о сравнении различных вариантов Sars-Cov2 по картине КТ в отдаленном промежутке времени при анализе литературы не найдено.

Особенностью данного исследования является изучение отдаленных последствий, взаимосвязи изменений в легких с клиническими данными и иллюстрация роли шкалы MRC для оценки одышки у пациентов, перенесших COVID-19 с КТ-4, а также сравнение волн пандемии. Заболевание с КТ-4 сопровождается высокой смертностью в остром и отсроченном периодах, в связи с чем исследуемая группа представляет интерес. К недостаткам относится отсутствие единой контрольной точки для всех исследуемых, малый объем выборки. Указанные обстоятельства связаны с особенностями набора пациентов на ретроспективном этапе.

Заключение

Практически у всех пациентов после перенесенного поражения легких степени КТ-4 присутствуют стойкие изменения на КТ, которые сохраняются в течение многих месяцев; наиболее часто – фиброзоподобные, которые, вероятно, имеют клиническое значение и в данном исследовании были связаны со снижением толерантности пациентов к физической нагрузке. Таким образом, пациентам, перенесшим КТ-4, целесообразно выполнение КТ через 6–12 мес.

после выписки, а также оценка одышки и проведение функциональных тестов при выявлении фиброзоподобных изменений.

В то же время данная группа демонстрирует высокий реабилитационный потенциал, что выражалось в отсутствии одышки выше второй степени в отдаленном периоде. Различий КТ-картины, в зависимости от волны пандемии, в данном исследовании не установлено.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования: все авторы

Сбор, анализ и интерпретация данных: все авторы

Подготовка и редактирование текста: все авторы

Проведение статистического анализа: К.В. Комиссарова

Author contributions

Concept and design: All authors

Acquisition, analysis, or interpretation of data: All authors

Manuscript drafting and revising: All authors

Statistical analysis: Komissarova

Литература/References

1. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):16144. PMID: 34373540. PMCID: PMC8352980. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>
2. Han X, Fan Y, Alwalid O, et al. Six-month follow-up chest CT findings after severe COVID-19 pneumonia. *Radiology.* 2021;299(1):E177–E186. PMID: 33497317. PMCID: PMC7841877. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021203153>
3. Погосова Н.В., Палеев Ф.Н., Аушева А.К. и др. Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2022;18(2):118–126. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-04-03>
4. Pogosova NV, Paleev FN, Ausheva AK, et al. Sequelae of COVID-19 at long-term follow-up after hospitalization. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022;18(2):118–126. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-04-03>
4. D'Cruz RF, Waller MD, Perrin F, et al. Chest radiography is a poor predictor of respiratory symptoms and functional impairment in survivors of severe COVID-19 pneumonia. *ERJ Open Res.* 2021;7(1):00655-2020. PMID: 33575312. PMCID: PMC7585700. <https://doi.org/10.1183/23120541.00655-2020>
5. Bocchino M, Rea G, Capitelli L, Lieto R, Bruzzese D. Chest CT lung abnormalities 1 year after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2023;308(1):e230535. PMID: 37404150. <https://doi.org/10.1148/radiol.230535>
6. Han X, Fan Y, Alwalid O, et al. Fibrotic interstitial lung abnormalities at 1-year follow-up CT after severe COVID-19. *Radiology.* 2021;301(3):E438–E440. PMID: 34313470. PMCID: PMC8335811. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021210972>
7. Luger AK, Sonnweber T, Gruber L, et al. Chest CT of lung injury 1 year after COVID-19 pneumonia: the CovILD study. *Radiology.* 2022;304(2):462–470. PMID: 35348379. PMCID: PMC8988857. <https://doi.org/10.1148/radiol.211670>
8. Lee JH, Yim JJ, Park J. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6-12 months after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2022;23(1):233. PMID: 36068582. PMCID: PMC9446643. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02163-x>

9. Морозов С.П., Гомболевский В.А., Чернина В.Ю. и др. Прогнозирование летальных исходов при COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(6):7–14. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14>

Morozov SP, Gombolevskiy VA, Chernina VYu, et al. Prediction of lethal outcomes in COVID-19 cases based on the results chest computed tomography. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(6):7–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14>

10. Баврина А.П., Саперкин Н.В., Другова О.В., Карякин Н.Н., Ковалишена О.В. Сравнительная характеристика очередного подъема заболеваемости COVID-19 в различных регионах мира. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2021;20(4):89–102. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-89-102>

Bavrina AP, Saperkin NV, Drugova OV, Karjakin NN, Kovalishena OV. Comparative characteristics of a subsequent morbidity wave COVID-19 in various regions of the world. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(4):89–102. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-89-102>

11. Iftimie S, López-Azcona AF, Vallverdú I, et al. First and second waves of coronavirus disease-19: a comparative study in hospitalized patients in Reus, Spain. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248029. PMID: 33788866. PMCID: PMC8011765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248029>

12. Карчевская Н.А., Скоробогач И.М., Черняк А.В. и др. Результаты отдаленного обследования пациентов после COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022;94(3):378–388. PMID: 36286902. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201399>

Karchevskaya NA, Skorobogach IM, Cherniak AV, et al. Long-term follow-up study of post-COVID-19 patients. *Ter Arkh*. 2022;94(3):378–388. (In Russ.). PMID: 36286902. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201399>

13. Lerum TV, Meltzer C, Rodriguez JR, et al. A prospective study of pulmonary outcomes and chest computed tomography in the first year after COVID-19. *ERJ Open Res*. 2023;9(2):00575-2022. PMID: 36915802. PMCID: PMC9790092. <https://doi.org/10.1183/23120541.00575-2022>

14. Берген Т.А., Бобрикова Е.Э., Таркова А.Р., Чернявский А.М. Компьютерная томография легких в период наблюдения после госпитализации по поводу COVID-19: оценка взаимосвязи с функциональными показателями внешнего дыхания. В: *Кардиоторакальная радиология: Сборник тезисов VIII Международного конгресса и школы для врачей, Санкт-Петербург, 26–27 марта 2021 года*. Изд-во «Человек и его здоровье»; 2021:12–13.

Bergen TA, Bobrikova EYe, Tarkova AR, Chernyavskii AM. Computed tomography of the lungs during the follow-up of patients following COVID-19 hospitalization: assessment of correlation with pulmonary function indicators. In: *Cardiothoracic Radiology: Collection of Abstracts of the VIII International Congress and School for Physicians, Saint Petersburg, March 26-27, 2021*. Izd-vo “Chelovek i ego zdorovye”; 2021:12–13. (In Russ.).

Сведения об авторах

Комиссарова Ксения Вадимовна, врач-терапевт, Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова; лаборант кафедры госпитальной терапии им. П.Е. Лукомского, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия). <https://orcid.org/0009-0000-4277-3456>

Годзенко Андрей Вячеславович, врач-рентгенолог, Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова (Москва, Россия). <https://orcid.org/0009-0005-0242-0265>

Дорошенко Дмитрий Александрович, к. м. н., доцент кафедры ультразвуковой диагностики, руководитель Университетской клиники кафедры ультразвуковой диагностики, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова; заведующий отделом лучевых методов диагностики и лечения, Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8045-1423>

Гордеев Иван Геннадьевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии им. акад. П.Е. Лукомского, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3233-4369>

Аверков Олег Валерьевич, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. П.Е. Лукомского, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова; заместитель главного врача по медицинской части, Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3010-755X>

Вечорко Валерий Иванович, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. П.Е. Лукомского, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова; главный врач Городской клинической больницы № 15 им. О.М. Филатова (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3568-5065>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Ksenia V. Komissarova, Primary Care Physician, O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15; Department Assistant, Department of Hospital Therapy named after Academician P.E. Lukomsky, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0000-4277-3456>

Andrew V. Godzenko, Radiologist, O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15 (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0005-0242-0265>

Dmitriy A. Doroshenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Diagnostic Ultrasound Department, Head of the University Clinic, Diagnostic Ultrasound Unit, Pirogov Russian National Research Medical University; Head of the Unit of Diagnostic Radiology and Radiation Therapy, O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15 (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8045-1423>

Ivan G. Gordeev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy named after Academician P.E. Lukomsky, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3233-4369>

Oleg V. Averkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy named after Academician P.E. Lukomsky, Pirogov Russian National Research Medical University; Deputy Chief Physician for Medical Affairs, O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15 (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3010-755X>

Valerij I. Vechorko, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Hospital Therapy named after Academician P.E. Lukomsky, Pirogov Russian National Research Medical University; Chief Physician, O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15 (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3568-5065>

Conflict of interest: none declared.



Профилактика периоперационных кровотечений у больных хронической ишемией, угрожающей потерей конечности

©Д.А. Максимкин*, В.А. Халабузарь, З.Х. Шугушев, А.Г. Чепурной,
А.Г. Файбушевич, Е.А. Гительзон

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 24 ноября 2023 г. Исправлена 10 декабря 2023 г. Принята к печати 15 декабря 2023 г.

Резюме

Цель: Выявление факторов риска развития геморрагических осложнений в периоперационном периоде и усовершенствование мер профилактики у больных хронической ишемией, угрожающей потерей конечности, с последующей оценкой их эффективности.

Материалы и методы: На I этапе ретроспективно изучены истории болезни и амбулаторные карты 766 пациентов с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности (с 2006 по 2020 г.), с целью выявления геморрагических осложнений и возможных факторов риска их развития. Выполнен анализ эффективности различных шкал оценки риска развития кровотечений. На основании полученных данных были усовершенствованы меры профилактики развития геморрагических осложнений у данной когорты больных. На II этапе оперировано 114 пациентов, имеющих один или несколько факторов риска развития большого кровотечения за период с 2021 по 2023 г. В отношении всех пациентов применялись предложенные и усовершенствованные меры профилактики. Периоды наблюдения – госпитальный, через 6 и 12 мес.

Результаты: На I этапе у 44 (5,74%) пациентов в раннем послеоперационном периоде наблюдались геморрагические осложнения. Структура кровотечений: забрюшинная гематома, кровотечение из операционной раны и пульсирующая гематома (15,9%); желудочно-кишечные кровотечения (31,8%); макрогематурия (13,7%); геморрагический инсульт (6,8%). Наиболее значимыми факторами риска кровотечения являлись: эндоваскулярное вмешательство плечевым и бедренным доступом ($p = 0,000$), гибридное вмешательство ($p = 0,000$), двойная антитромбоцитарная терапия ($p = 0,014$), длительность хирургического вмешательства более 60 мин ($p = 0,001$), тройная антитромботическая терапия ($p = 0,001$), выраженный кальциноз сосудистой стенки ($p = 0,023$). Эффективной, с прогностической точки зрения, показала себя шкала PRECISE-DAPT ($p = 0,073$, ОШ 2,88). На II этапе, благодаря предложенным мерам профилактики, кровотечение наблюдалось у 5 (4,38%) из 114 пациентов, которое потребовало гемотрансфузии. У 1 (0,9%) из этих пациентов возник острый коронарный синдром. Больших ампутаций не было, малая ампутация выполнена у 3 (2,63%) пациентов. Через 6 и 12 мес. наблюдения суммарная частота больших сердечно-сосудистых осложнений (кардиальная смерть, инфаркт миокарда) составила 0,9 и 2,6% соответственно, больших ампутаций – 0 и 1,75% соответственно, малых ампутаций – 0,9 и 2,6% соответственно.

Заключение: Хирургическое лечение больных хронической ишемией, угрожающей потерей конечности, которые имели факторы риска развития геморрагических осложнений и были оперированы с применением предложенных мер профилактики, продемонстрировало высокую эффективность в снижении количества кровотечений и связанных с ними кардиальных осложнений, а также низкую частоту больших и малых ампутаций в отдаленном периоде наблюдения.

Ключевые слова: геморрагические осложнения, кровотечения, меры профилактики, хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности

Цитировать: Максимкин Д.А., Халабузарь В.А., Шугушев З.Х., Чепурной А.Г., Файбушевич А.Г., Гительзон Е.А. Профилактика периоперационных кровотечений у больных хронической ишемией, угрожающей потерей конечности. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(1):53–59. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-53-59>

Prevention of Perioperative Bleeding in Patients With Chronic Limb-Threatening Ischemia

©Daniil A. Maximkin*, Vladislav A. Khalabuzar, Zaurbek Kh. Shugushev,
Alexander G. Chepurnoy, Alexander G. Faybushevich, Ekaterina A. Gitelzon

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: November 24, 2023. Received in revised form: December 10, 2023. Accepted: December 15, 2023.

Abstract

Objective: To identify risk factors for hemorrhagic complications in the perioperative period, improve their prevention in patients with chronic limb-threatening ischemia, and evaluate the effectiveness of preventive measures.



Materials and methods: At stage I, we retrospectively studied histories and outpatient medical records of 766 patients with chronic limb-threatening ischemia (from 2006 to 2020) to identify hemorrhagic complications and potential risk factors for their development. We analyzed the effectiveness of different scores for assessment of the bleeding risk. Based on the obtained data, measures to prevent hemorrhagic complications in this cohort of patients were improved. During stage II, 114 patients with 1 or several risk factors for major bleeding underwent surgery between 2021 and 2023. We used the proposed and improved preventive measures for all the patients. Follow-up periods were during the hospital stay and in 6 and 12 months.

Results: At stage I, 44 (5.74%) patients were found to have hemorrhagic complications in the early postoperative period: retroperitoneal hematoma, bleeding from an operating wound, and pulsating hematoma (15.9%); gastrointestinal hemorrhage (31.8%); gross hematuria (13.7%), and hemorrhagic stroke (6.8%). The most significant risk factors for bleeding were endovascular intervention using brachial and femoral approaches ($P = .000$), hybrid intervention ($P = .000$), dual antiplatelet therapy ($P = .014$), surgery duration above 60 minutes ($P = .001$), triple antithrombotic therapy ($P = .001$), and significant vascular calcification ($P = .023$). The PRECISE-DAPT score has proven to be of prognostic value ($P = .073$; odds ratio, 2.88). At stage II, due to the proposed preventive measures, bleeding that required blood transfusion was found in 5 (4.38%) of 114 patients: of them, 1 (0.9%) patient had acute coronary syndrome. There were no major amputations, whereas 3 (2.63%) patients underwent minor amputation. In 6 and 12 months of the follow-up, the total frequency of major cardiovascular complications (cardiac death, myocardial infarction), major and minor amputation was 0.9% and 2.6%, 0% and 1.75%, and 0.9% and 2.6%, respectively.

Conclusions: Surgical treatment of patients with chronic limb-threatening ischemia and risk factors for hemorrhagic complications who underwent surgery with the proposed preventive measures demonstrated high efficiency in reducing the number of hemorrhages and associated cardiac complications and low frequency of major and minor amputations in the long-term follow-up.

Keywords: hemorrhagic complications, bleeding, preventive measures, chronic limb-threatening ischemia

Cite this article as: Maximkin DA, Khalabuzar VA, Shugushev ZKh, Chepurnoy AG, Faybushevich AG, Gitelzon EA. Prevention of perioperative bleeding in patients with chronic limb-threatening ischemia. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(1):53–59. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-53-59>

Введение

Лечение больных хронической ишемией, угрожающей потерей конечности (ХИУПК), требует мультидисциплинарного подхода и часто не ограничивается только лишь хирургическим вмешательством [1]. Осложненный коморбидный фон таких пациентов требует высокой фармакологической нагрузки, в том числе, антитромбоцитарными и антикоагулянтными препаратами, что существенно повышает риск развития геморрагических осложнений [2–4].

Кровотечение у больных ХИУПК является одним из осложнений периоперационного периода [5]. Данные крупного исследования, проведенного А. Elbadawi и соавт. (2021), в которое вошли 2 401 110 пациентов, показали, что послеоперационные геморрагические осложнения наблюдаются у 7–8% больных (ОР 1,16; $p < 0,001$) [6].

Гемотрансфузия после перенесенного осложнения требуется 15–18% пациентам, острый инфаркт миокарда возникает у 2,9–3,1% пациентов, ишемический инсульт – у 0,7–0,9%, острая почечная недостаточность – у 11,2–12,5 % пациентов. Длительность пребывания в стационаре при этом в среднем удлиняется на 35–40% от стандартного времени пребывания [7–8].

Периоперационная оценка риска геморрагических осложнений у больных ХИУПК не является общепринятой. Вопрос валидности шкал, применяемых в кардиологической практике (ISTH, REACH, HAS-BLED, PRECISE-DAPT, CRUSADE) и конкретно у больных ХИУПК, также остается открытым [9].

В литературе встречаются лишь единичные работы, уделяющие внимание факторам риска развития кровотечений. Не существует унифицированных мер профилактики геморрагических осложнений

у данной когорты больных, учитывающих антиромботическую терапию согласно существующим международным рекомендациям [10–12].

Цель исследования

Выявление факторов риска развития геморрагических осложнений в периоперационном периоде, усовершенствование мер профилактики у больных ХИУПК с последующей оценкой их эффективности.

Материалы и методы

Исследование было выполнено на клинической базе кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского института Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, в Центральной клинической больнице «РЖД-Медицина» и состояло из двух этапов – ретроспективного и пилотного.

Ретроспективный этап включал всех пациентов, оперированных по поводу ХИУПК. Пилотный этап – пациентов, оперированных по поводу ХИУПК и имеющих один или несколько факторов риска развития большого кровотечения. Критериями исключения на данном этапе являлись: острый коронарный синдром, острая ишемия нижних конечностей, инсульт, сахарный диабет 1-го типа, выраженные гнойно-некротические поражения нижних конечностей, требующие выполнения ампутаций. Периоды наблюдения – госпитальный, через 6 и 12 мес.

Ретроспективно проанализированы 766 историй болезни и амбулаторных карт пациентов, оперированных в клинике с 2006 по 2020 г., с целью выявления геморрагических осложнений, а также дополнительных, ранее

неизученных факторов, способствующих их развитию. Все больные были оперированы в одном центре.

Под геморрагическими осложнениями понимали любой эпизод большого кровотечения, соответствующего определению Международного общества тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis, 2020), возникшего в период госпитализации пациента в стационаре [13].

На основании проведенного анализа были выявлены 44 (5,74%) пациента с геморрагическими осложнениями (табл. 1). Больные имели отягощенный коморбидный фон. Более 80% страдали гипертонической болезнью, более 60% – ишемической болезнью сердца, у половины пациентов диагностирован сахарный диабет 2-го типа. Более 30% больных имели сочетанное атеросклеротическое поражение других артериальных бассейнов, нарушение функции почек и ХОБЛ. У трети пациентов исходно верифицирована

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика
пациентов
Table 1

Clinical and demographic characteristics of the patients

Показатель	n = 766 (100%)
Пол:	
Мужской пол (n, %)	556 (72,58)
Женский пол (n, %)	210 (27,42)
Сроки пребывания в стационаре, дней	14 ± 5,7 [5; 44]
Средний возраст, лет (M ± σ)	65,53 ± 9,19
Табакокурение (n, %)	261 (34,07)
Гиперхолестеринемия (n, %)	296 (38,64)
Артериальная гипертония (n, %)	644 (84,07)
Фибрилляция предсердий (n, %)	172 (22,45)
ИБС, стенокардия напряжения II–IV ФК (n, %)	522 (68,14)
Сахарный диабет 2-го типа (n, %)	435 (56,78)
ИМТ > 25 кг/м ² (n, %)	453 (59,13)
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (n, %)	87 (11,35)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий (n, %)	192 (25,06)
Хроническая болезнь почек, СКФ < 60 мл/мин (n, %)	226 (29,50)
Хроническая болезнь печени (n, %)	34 (4,43)
Хроническая обструктивная болезнь легких (n, %)	174 (22,71)
Коагулопатия (n, %)	35 (4,56)
Анемия (n, %)	243 (31,72)
Злокачественные новообразования (n, %)	52 (6,78)

Прим.: ИБС – ишемическая болезнь сердца. ФК – функциональный класс. ИМТ – индекс массы тела. СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Note: ИБС, ischemic heart disease; ФК, functional class; IMT, body mass index; СКФ, glomerular filtration rate

Таблица 2
Характеристика выполненных вмешательств
и уровня поражений артерий нижних конечностей

Table 2
Characteristics of the performed interventions and the level of the lower extremities arteries involvement

Показатель	n = 766 (100%)
Уровень поражения:	
• аорто-подвздошный сегмент	70 (9,1)
• бедренно-подколенный	278 (36,3)
• голень	139 (18,2)
• многоуровневое поражение	279 (36,4)
Эндоваскулярное вмешательство	400 (52,2)
• баллонная ангиопластика	260 (33,9)
• баллонная ангиопластика со стентированием	140 (18,3)
Открытое вмешательство	
• бифуркационное аортобедренное шунтирование	174 (22,7)
• эндартерэктомия, тромбэктомия	12 (1,6)
• бедренно-подколенное шунтирование аутовенозным протезом	83 (10,9)
• бедренно-подколенное шунтирование синтетическим протезом	49 (6,4)
Гибридное вмешательство	
• эндартерэктомия, баллонная ангиопластика	192 (25,06)
• эндартерэктомия, бап, стентирование	69 (9,01)
• эндартерэктомия, шунтирование аутовенозным протезом, баллонная ангиопластика	36 (4,69)
• эндартерэктомия, шунтирование синтетическим протезом, баллонная ангиопластика	49 (6,39)
Вид гемостаза:	
• хирургическое ушивание раны	366 (47,78)
• ушивающее устройство	123 (16,06)
• мануальный	277 (36,16)
Доступ при эндоваскулярных вмешательствах (включая гибридные):	592 (77,28)
• феморальный	455 (59,39)
• радиальный	35 (4,56)
• брахиальный	102 (13,31)
Кальциноз артерий	362 (47,25)
Средняя продолжительность операции, мин.	
• эндоваскулярная, (M ± σ)	112,7 ± 62,9 мин
• открытая, (M ± σ)	148,6 ± 82,4 мин
• гибридной, (M ± σ)	262,3 ± 85,8 мин

анемия, у 6,8% – онкологические заболевания в активной фазе либо с периодом ремиссии менее 5 лет.

Характеристика выполненных вмешательств и особенности поражения артериального русла представлены в таблице 2.

Результаты лабораторных исследований отражены в таблице 3.

Также в исследовании проводился анализ эффективности существующих шкал оценки риска геморрагических осложнений – ISTH, REACH, HAS-BLED, PRECISE-DAPT и CRUSADE.

Таблица 3
Показатели лабораторных исследований
Table 3
Laboratory values

Показатель	n = 766 (95% ДИ)
Общий холестерин, ммоль/л; М [Q1; Q2]	5,75 [5,4–5,9]
ЛПВП, ммоль/л; М [Q1; Q2]	1,17 [1,0–1,4]
ЛПНП, ммоль/л; М [Q1; Q2]	3,8 [3,1–4,1]
Триглицериды, ммоль/л; М [Q1; Q2]	1,8 [1,65–2,1]
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л; М [Q1; Q2]	6,4 [6,2–6,7]
Гликозилированный гемоглобин, %; М [Q1; Q2]	7,2 [6,8–7,5]
Креатинин плазмы крови, мкмоль/л; М [Q1; Q2]	102,5 [100,32–103,35]
Протромбиновое время сек; М [Q1; Q2]	11,7 [10,1–12,8]

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

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

На этапе пилотного исследования с 2021 по 2023 г. было оперировано 114 пациентов, у которых выявлены один или несколько факторов риска развития больших кровотечений (табл. 4).

В таблице показано, что все пациенты, по аналогии с ретроспективным этапом, также имели отягощенный коморбидный фон.

Статистический анализ выполняли с помощью программы SPSS v. 23.0.0.0 (IBM, США). Данные представлены в виде абсолютных значений (частота в процентах). Анализ различий между группами проводили с использованием критерия χ^2 . Рассчитывали отношение шансов (odds ratio, OR) и 95%-й доверительный интервал (confidence interval, CI). Двустороннее значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты

На I этапе у 44 (5,74%) пациентов наблюдались геморрагические осложнения. Структура кровотечений: забрюшинная гематома (15,9%), кровотечение из операционной раны и пульсирующая гематома

Таблица 4
Клинико-демографическая характеристика
пациентов на II этапе исследования
Table 4
Clinical and demographic characteristics
of the patients at stage II

Показатель	(n = 114)
Пол:	
Мужской пол (n, %)	78 (68,42%)
Женский пол (n, %)	36 (31,58%)
Сроки пребывания в стационаре, дней, (М ± σ)	12,9 ± 5,7
Средний возраст, лет (М ± σ)	66,12 ± 9,45
Табакокурение (n, %)	36 (31,57%)
Гиперхолестеринемия (n, %)	47 (41,22%)
Артериальная гипертония (n, %)	98 (85,96%)
Фибрилляция предсердий (n, %)	22 (19,29%)
ИБС, стенокардия напряжения	
II-IV ФК (n, %)	81 (71,05%)
Сахарный диабет 2-го типа (n, %)	62 (54,38%)
ИМТ > 25 кг/м ² (n, %)	69 (60,52%)
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (n, %)	11 (9,64%)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий (n, %)	32 (28,07%)
Хроническая болезнь почек, СКФ < 60 мл/мин (n, %)	36 (31,57%)
Хроническая болезнь печени (n, %)	5 (4,38%)
Хроническая обструктивная болезнь легких (n, %)	29 (25,43%)
Коагулопатия (n, %)	7 (6,14%)
Анемия (n, %)	41 (35,96%)
Злокачественные новообразования (n, %)	8 (7,01%)

(15%); желудочно-кишечные кровотечения (31,8%); макрогематурия (13,7%); геморрагические инсульты (6,8%).

В ходе выполнения бинарной логистической регрессии наиболее значимыми факторами кровотечения явились: эндоваскулярное вмешательство плечевым и бедренным доступами ($p = 0,0001$), гибридное вмешательство ($p = 0,0001$), длительность хирургического вмешательства более 60 мин ($p = 0,001$), тройная антитромботическая терапия ($p = 0,001$), выраженный кальциноз сосудистой стенки ($p = 0,023$) (табл. 5).

Таблица 5
Наиболее значимые факторы риска кровотечений
Table 5
The most significant risk factors for bleeding

Фактор риска	Кровотечение (n = 44)		
	n (%)	χ^2	p value
Эндоваскулярное вмешательство плечевым и бедренным доступами	25 (56,81)	16,980	0,000
Гибридное вмешательство	15 (34,09)	20,678	0,000
Тройная антитромбоцитарная терапия	9 (20,45)	11,376	0,001
Выраженный кальциноз сосудистой стенки	24 (54,54)	13,256	0,023
Длительность хирургического вмешательства > 60 мин	43 (97,72)	7,028	0,001

Таблица 6
Валидность изучаемых шкал оценки риска
геморрагических осложнений

Table 6
Validity of the studied scores for assessing the risk of
hemorrhagic complications

Шкала оценки	Кровотечение		
	χ^2	<i>p</i> value	OR
ISTH	1,644	0,949	0,89
REACH	0,789	0,374	0,55
HAS-BLED	0,027	0,871	1,12
PRECISE-DAPT	3,213	0,073	2,88
CRUSADE	1,579	0,454	0,48

Эффективность исследуемых шкал, определяющих вероятность развития кровотечений, изучалась ретроспективно, путем сопоставления полученных баллов с эпизодом возникшего кровотечения. Все 5 шкал сопоставлялись у каждого конкретного пациента (табл. 6).

Согласно полученным данным, в периоперационном периоде у пациентов с ХИУПК наиболее эффективной, с прогностической точки зрения, была шкала PRECISE-DAPT ($p = 0,073$, OR 2,88).

На основании выявленных ранее факторов риска были усовершенствованы меры профилактики кровотечений у больных ХИУПК (табл. 7).

Критериями оценки эффективности предложенных мер считали: отсутствие эпизода большого кровотечения, сопровождающегося снижением уровня гемоглобина на 2 г/дл и требующего гемотрансфузий; отсутствие необходимости выполнения больших ампутаций по поводу стойкой ишемии конечности на фоне перенесенного эпизода кровотечения; отсутствие больших сердечно-сосудистых осложнений, сокращение сроков пребывания пациента в стационаре.

На II этапе лечения в первые сутки после выполненных вмешательств кровотечение наблюдалось у 5 из 114 пациентов, которое потребовало гемотрансфузии. У 1 (0,9%) из этих пациентов возник острый коронарный синдром без подъема сегмента ST. У 3 (2,6%) пациентов перенесенное кровотечение осложнилось развитием острого нарушения мозгового кровообращения. Больших ампутаций не было, малая ампутация выполнена у 3 (2,6%) человек. Средняя длительность пребывания пациентов в стационаре с возникшими кровотечениями составила $11,3 \pm 6,2$ дня. У пациентов с неосложненным послеоперационным периодом – $5,8 \pm 3,4$ дня ($p = 0,0024$).

Причинами кровотечений у одного пациента была несостоятельность артериального анастомоза, у одного пациента – забрюшинная гематома с выраженным кальцинозом артерий, у 3 (2,63 %) пациентов – желудочно-кишечное кровотечение.

Таблица 7
Меры профилактики кровотечения у больных
ХИУПК

Table 7
Measures to prevent bleeding in patients with chronic
limb-threatening ischemia

Меры профилактики
• Оценка показателей коагуляционного гемостаза. • Отмена ДААТ за 3 дня перед открытым оперативным вмешательством, при наличии ФП перевод пациента на низкомолекулярные гепарины. • Возобновление ДААТ при открытом оперативном лечении через 12 ч после операции. • При гибридных операциях – препараты ацетилсалициловой кислоты не отменять. В качестве антикоагулянтов использовать НОАК либо НМГ, либо гепарин с контролем АЧТВ каждые 4 ч. • Предоперационная коррекция анемии; • Интраоперационная нормотермия (не допускать падения температуры тела ниже 36 °С), контроль ацидоза. • Применение монополярной и биполярной диатермокоагуляции в рутинной практике при выделении анатомических структур и хирургическом гемостазе. • Контроль гемостаза зоны реконструкции и операционной раны при достижении контролируемой умеренной гипертензии (sist АД 140–150 мм рт. ст.). • Предоперационная подготовка компонентов и препаратов крови. • Применение аппарата Cell saver при предполагаемой интраоперационной кровопотере более 500 мл (гибридные вмешательства, вмешательства на магистральных сосудах – аорта, подвздошные артерии). • Использование механических ушивающих устройств при эндоваскулярных вмешательствах.

Прим.: ДААТ – двойная антитромбоцитарная терапия. ФП – фибрилляция предсердий. НОАК – новые оральные антикоагулянты. НМГ – низкомолекулярные гепарины. АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

Note: ДААТ, dual antiplatelet therapy; ФП, atrial fibrillation; НОАК, novel oral anticoagulants; НМГ, low-molecular-weight heparins; АЧТВ, activated partial thromboplastin time

Через 6 и 12 мес. наблюдения частота больших сердечно-сосудистых осложнений (кардиальная смерть, инфаркт миокарда) составила 0,9 и 2,6% соответственно срокам наблюдения, больших ампутаций – 0 и 1,75% соответственно, малых ампутаций – 0,9 и 2,6% соответственно.

Обсуждение результатов

Частота кровотечений в периоперационном периоде в группе пациентов с ХИУПК составила 4,48% на II этапе и 5,75% – на I этапе. Данные показатели сопоставимы с общемировой статистикой [14]. На втором этапе, благодаря предложенным мерам профилактики, удалось добиться значительного численного снижения эпизодов кровотечения, на фоне чего и снизилась потребность в гемотрансфузиях, а также сократились сроки пребывания пациентов в стационаре.

По результатам проведенного исследования сокращение эпизодов кровотечений у больных ХИУПК отразилось также на низкой частоте больших кардиальных осложнений. Кроме того, в исследовании не было ни одного наблюдения, когда пациенту потребовалось бы выполнение больших ампутаций на фоне возникшей ишемии после перенесенного кровотечения, что также способствовало снижению больших кардиальных осложнений.

Отсутствие надежного калькулятора, прогнозирующего возможные риски геморрагических осложнений, не позволяет объективно планировать тактику хирургического лечения и анестезиологического пособия. Тем не менее, подтвержденные в работе данные о валидности шкалы PRECISE-DAPT, могут способствовать ее широкому внедрению именно у пациентов с ХИУПК.

Хорошо известно, что любое большое кровотечение требует безотлагательного повторного вмешательства, применения дополнительных методов диагностики, гемотрансфузии, коррекции либо полного отказа от антитромботической терапии, что, в свою очередь, утяжеляет течение основного заболевания и может привести к нарушению проходимости реконструированного артериального русла, а также большим сердечно-сосудистым осложнениям [15, 16].

Несмотря на проанализированные факторы риска эпизодов кровотечений, наше исследование было сосредоточено на особенностях хирургических вмешательств, чему ранее уделялось недостаточно внимания [17, 18]. Таким образом, дальнейшее изучение данных факторов требует продолжения исследований на более обширных выборках пациентов.

Заключение

Хирургическое лечение больных хронической ишемией, угрожающей потерей конечности, которые имели факторы риска развития геморрагических осложнений и были прооперированы с применением предложенных мер профилактики, показало высокую эффективность в снижении количества кровотечений и связанных с ними кардиальных осложнений, а также низкую частоту больших и малых ампутаций в отдаленном периоде наблюдения.

Вклад авторов

Обзор литературы: В.А. Халабузарь, Е.А. Гительзон

Обработка, анализ и интерпретация данных:

В.А. Халабузарь, А.Г. Чепурной

Подготовка текста: В.А. Халабузарь

Редактирование текста: Д.А. Максимкин, З.Х. Шугушев,

А.Г. Файбушевич

Проверка критически важного содержания:

Д.А. Максимкин, З.Х. Шугушев

Утверждение окончательного варианта статьи:

Д.А. Максимкин

Author contributions

Literature review: Khalabuzar, Gitelzon

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Khalabuzar, Chepurnoy

Manuscript drafting: Khalabuzar

Manuscript revising: Maximkin, Shugushev, Faybushevich

Critical review for important intellectual content: Maximkin, Shugushev

Final approval of the version to be published: Maximkin

Литература/References

1. Komai H. Multidisciplinary treatment for critical limb ischemia in peripheral arterial disease. *Ann Vasc Dis.* 2019;12(2):151–156. PMID: 31275466. PMCID: PMC6600110. <https://doi.org/10.3400/avd.ra.19-00026>
2. Baubeta Fridh E, Andersson M, Thuresson M, et al. Editor's choice – impact of comorbidity, medication, and gender on amputation rate following revascularisation for chronic limb threatening ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;56(5):681–688. PMID: 30093176. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.06.003>
3. Gottsäter A. Antithrombotic treatment in lower extremity peripheral arterial disease. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:773214. PMID: 35004888. PMCID: PMC8733381. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.773214>
4. Uccioli L, Meloni M, Izzo V, Giurato L, Merolla S, Gandini R. Critical limb ischemia: current challenges and future prospects. *Vasc Health Risk Manag.* 2018;14:63–74. PMID: 29731636. PMCID: PMC5927064. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S125065>
5. Bhardwaj B, Spertus JA, Kennedy KF, et al. Bleeding complications in lower-extremity peripheral vascular interventions insights from the NCDR PVI Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(12):1140–1149. PMID: 31221303. PMCID: PMC7176493. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.03.012>
6. Elbadawi A, Barssoum K, Megaly M, et al. Sex differences in trends and in-hospital outcomes among patients with critical limb ischemia: a nationwide analysis. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(18):e022043. PMID: 34533036. PMCID: PMC8649496. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022043>
7. Yoshioka N, Tokuda T, Koyama A, et al. Association between high bleeding risk and 2-year mortality in patients with chronic limb-threatening ischemia. *J Atheroscler Thromb.* 2023;30(11):1674–1686. PMID: 36948637. PMCID: PMC10627769. <http://doi.org/10.5551/jat.64157>
8. Agarwal S, Sud K, Shishehbor MH. Nationwide trends of hospital admission and outcomes among critical limb ischemia patients: from 2003–2011. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(16):1901–1913. PMID: 27012780. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.040>
9. Baumann F, Husmann M, Benenati JF, Katzen BT, Del Conde I. Bleeding risk profile in patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Endovasc Ther.* 2016;23(3):468–471. PMID: 26969606. <http://doi.org/10.1177/1526602816637621>
10. Twine CP, Kakkos SK, Aboyans V, et al. Editor's choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 clinical practice guidelines on antithrombotic therapy for vascular diseases. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2023;65(5):627–689. PMID: 37019274. <http://doi.org/10.1016/j.ejvs.2023.03.042>
11. Hess CN, Norgren L, Ansel GM, et al. A structured review of antithrombotic therapy in peripheral artery disease with a focus on revascularization: a TASC (InterSociety Consensus for the Management of Peripheral Artery Disease) Initiative. *Circulation.* 2017;135(25):2534–2555. Published correction appears in *Circulation.* 2017;136(19):e347. PMID: 28630267. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.024469>

12. Полянцеv А.А., Фролов Д.В., Линченко А.М. и др. Встречаемость эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта и кровотечений у больных, оперированных на артериях нижних конечностей по поводу критической ишемии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021;(7):57–64. PMID: 34270195. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202107157>

Polyantsev AA, Frolov DV, Linchenko AM, et al. Incidence of peptic ulcers accompanied by gastrointestinal bleeding after surgery for critical lower limb ischemia. *Khirurgiia (Mosk)*. 2021;(7):57–64. (In Russ.). PMID: 34270195. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202107157>

13. Franco L, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Definition of major bleeding: prognostic classification. *J Thromb Haemost*. 2020;18(11):2852–2860. PMID: 32767653. <http://doi.org/10.1111/jth.15048>

14. Cha JJ, Kim JY, Kim H, et al; K-VIS (Korean Vascular Intervention Society) investigators. Long-term clinical outcomes and prognostic factors after endovascular treatment in patients with chronic limb threatening ischemia. *Korean Circ J*. 2022;52(6):429–440. PMID: 35257522. PMCID: PMC9160641. <http://doi.org/10.4070/kcj.2021.0342>

15. Weissler H, Patel MR, Shah N, et al. Abstract 12458: limb and cardiovascular events at 6 months among CLTI patients receiving routine care at BEST-CLI sites: an interim report from the BEST-Registry. *Circulation*. 2022;146:A12458. https://doi.org/10.1161/circ.146.suppl_1.12458

16. Дюсупов А.А., Буланов Б.С., Дюсупов А.А., Иманбаев М.Н., Дюсупова А.А., Дюсупова Б.Б. Профилактика осложнений хирургического лечения больных с окклюзией аорто-подвздошного сегмента. *Наука и здравоохранение*. 2018;20(6):81–89.

Dyussupov AA, Bulanov BS, Dyussupov AA, Imanbayev MN, Dyussupova AA, Dyussupova BB. Prevention of complications of surgical treatment of patients with occlusion of aorta-iliac segment. *Science & Healthcare*. 2018;20(6):81–89. (In Russ.).

17. Cea Soriano L, Fowkes FGR, Allum AM, Johansson S, García Rodríguez LA. Predictors of bleeding in patients with symptomatic peripheral artery disease: a cohort study using The Health Improvement Network in the United Kingdom. *Thromb Haemost*. 2018;118(6):1101–1112. PMID: 29702713. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1646923>

18. Полянцеv А.А., Фролов Д.В., Линченко А.М. и др. Профилактика желудочно-кишечных кровотечений у больных после эндоваскулярных операций на артериях нижних конечностей по поводу критической ишемии при сахарном диабете. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2023;20(1):140–151. <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-1-140-151>

Polyantsev AA, Frolov DV, Linchenko AM, et al. Prevention of gastrointestinal bleeding in patients after endovascular surgery on the arteries of the lower extremities for critical ischemia in diabetes mellitus. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2023;20(1):140–151. (In Russ.). <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-1-140-151>

Сведения об авторах

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>

Халабужарь Владислав Андреевич, аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского института, Российский университет дружбы им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3587-7171>

Шугушев Заурбек Хасанович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии, факультет непрерывного медицинского образования Медицинского института, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5335-5062>

Чепурной Александр Геннадиевич, к. м. н., ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, факультет непрерывного медицинского образования Медицинского института, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3286-7509>

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>

Гительзон Екатерина Александровна, ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского института, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3871-5530>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

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>

Vladislav A. Khalabuzar, 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/0000-0003-3587-7171>

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>

Alexander G. Chepurnoy, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the Cardiovascular Surgery Department, Faculty of Continuous Medical Education, Institute of Medicine, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3286-7509>

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>

Ekaterina A. Gitelzon, Assistant 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/0000-0003-3871-5530>

Conflict of interest: none declared.



Возможности динамической магнитно-резонансной ангиографии у пациентов с церебральными аневризмами в послеоперационном периоде

©Д.О. Кардаильская^{1,2*}, Е.И. Зяблова^{1,2}, Т.Н. Трофимова³, И.Н. Север²,
Д.В. Литвиненко¹, В.В. Ткачев^{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

³ Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН, Санкт-Петербург, Россия

* Д.О. Кардаильская, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, k.daria2702@gmail.com

Поступила в редакцию 14 декабря 2023 г. Исправлена 18 января 2024 г. Принята к печати 30 января 2024 г.

Резюме

Актуальность: Разрывы церебральных аневризм (ЦА) являются главной причиной геморрагических инсультов, на их долю приходится 70–85% нетравматических субарахноидальных кровоизлияний. Основными целями лечения ЦА являются предотвращение разрыва, тромбоза или симптомов масс-эффекта. Ведущими методами лечения внутричерепных аневризм являются открытое клипирование, имплантация потокотклоняющих устройств, резектирование и стентирование. За пролеченными аневризмами необходимо наблюдать, чтобы оценить устойчивость окклюзии, так как известно, что более 20% аневризм после оперативного лечения рецидивируют.

В последнее время магнитно-резонансная ангиография (МРА) становится все более привлекательной как неинвазивный метод последующего наблюдения за ЦА после оперативного лечения, поскольку не требуется госпитализации пациентов и уменьшается количество осложнений, связанных с частым использованием церебральной ангиографии (ЦАГ).

Цель исследования: Оценить возможности динамической магнитно-резонансной ангиографии при послеоперационном контроле пациентов с ЦА.

Материалы и методы: Исследование было проведено на базе ГБУЗ «Научно-исследовательского института – Краевой клинической больницы № 1 им. С.В. Очаповского» г. Краснодара. В условиях стационара было обследовано 38 пациентов с ЦА в позднем послеоперационном периоде с помощью МРТ, МРА (3D-TOF) и динамической МРА, а затем ЦАГ. Данные визуализации, полученные в результате исследований МРА, динамической МРА и ЦАГ были оценены врачами-рентгенологами, рентген-хирургами и нейрохирургами. Исследователи оценивали леченые аневризмы с точки зрения окклюзии, в соответствии с классификацией Raymond-Roy: полная окклюзия (1-я степень), резидуальная шейка (2-я степень) и резидуальная аневризма (3-я степень). Была проведена оценка состояния нелеченых аневризм у пациентов с множественными ЦА, аневризм de novo, а также поиск других сосудистых мальформаций.

Результаты: Исследование проводилось у пациентов в позднем послеоперационном периоде от 6 до 18 мес. Приняли участие 38 пациентов, из них 27 женщин (возраст от 32 до 77 лет) и 11 мужчин (возраст от 32 до 65 лет). В результате проведения динамической МРА были найдены пришеечные части у 4-х клипированных аневризм и у 2-х эмболизированных, что подтвердилось на ЦАГ. По результатам динамической МРА пришеечные части среди клипированных аневризм определялись в ПСоА (n = 2), ВСА (n = 1), ПВА (n = 1). Среди эмболизированных аневризм пришеечные части были обнаружены в ВСА (n = 1) и ОА (n = 1). По данным динамической МРА дополнительно были найдены 5 аневризм: 2 – в ВСА, по одной – в ОА, ПМА, ПСоА. Данные совпали с результатами ЦАГ.

По результатам данных нашего исследования чувствительность и специфичность метода динамической МРА в выявлении пришеечной части ЦА составила соответственно 100 и 100%, при выявлении нелеченых аневризм – 100 и 100%.

Обсуждение: Данные динамической МРА полностью согласуются с ЦАГ для определения статуса окклюзии аневризмы в послеоперационном контроле. Для оценки внутричерепных аневризм de novo динамическая МРА также превосходит бесконтрастную 3D-TOF МРА при оценке формы аневризмы, обнаружении шейки. Таким образом, динамическая МРА может четко отображать структуру сосудов головного мозга преимущественно за счет эффекта потока крови и контраста статических тканей, а принцип заключается в основном в эффекте многофазного сканирования и накопления контрастного препарата.

Заключение: Использование динамической МРА имеет ряд преимуществ перед ЦАГ, такие как неинвазивность данной процедуры, высокое разрешение изображений церебральных артерий, отсутствие лучевой нагрузки и введения йодсодержащего контрастного препарата, а также отсутствие артефактов от металлических клипс или эмболизирующего материала.

Ключевые слова: церебральные аневризмы, головной мозг, магнитно-резонансная томография, динамическая магнитно-резонансная ангиография, церебральная ангиография

Цитировать: Кардаильская Д.О., Зяблова Е.И., Трофимова Е.И. и др. Возможности динамической магнитно-резонансной ангиографии у пациентов с церебральными аневризмами в послеоперационном периоде. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(1):60–68. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-60-68>



Capabilities of Dynamic Magnetic Resonance Angiography in Patients With Cerebral Aneurysms in the Postoperative Period

©Daria O. Kardailskaya^{1,2*}, Elena I. Zyablova^{1,2}, Tatyana N. Trofimova³, Irina N. Sever²,
Dmitriy V. Litvinenko¹, Vyacheslav V. Tkachev^{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

³ Bekhtereva Institute for Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, 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: December 14, 2023. Received in revised form: January 18, 2024. Accepted: January 30, 2024.

Abstract

Introduction: The leading cause of hemorrhagic stroke is a ruptured cerebral aneurysm (CA), accounting for 70%–85% of nontraumatic subarachnoid hemorrhages. The primary goals of CA treatment are to prevent a rupture, thrombosis, or symptoms of mass effect. The main treatment options for intracranial aneurysms are open clipping, flow-diverter device implantation, resection and stenting of aneurysms. Treated aneurysms should be monitored to assess the stability of the occlusion because more than 20% of surgically treated aneurysms are known to recur.

Magnetic resonance angiography (MRA) has recently become increasingly attractive for the follow-up of surgically treated CAs because it is noninvasive, does not require hospitalization, and reduces complications associated with the frequent use of cerebral angiography.

Objective: To evaluate capabilities of dynamic MRA in postoperative monitoring of patients with CAs.

Materials and methods: The study was conducted at the premises of the Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). In a hospital setting, 38 patients with CAs were examined in the late postoperative period. All the patients underwent magnetic resonance imaging, 3-dimensional time-of-flight (3D-TOF) MRA, and dynamic MRA followed by cerebral angiography. Imaging findings (MRA, dynamic MRA, and cerebral angiography) were evaluated by radiologists, x-ray surgeons, and neurosurgeons. They assessed treated aneurysms according to the Raymond-Roy occlusion classification: complete obliteration (class 1), residual neck (class 2), and residual aneurysm (class 3). Untreated aneurysms in patients with multiple CAs and de novo aneurysms were also assessed, and we looked for other vascular malformations.

Results: The study was conducted in the late postoperative period from 6 to 18 months. A total of 38 patients participated in the study; of them 27 were women (age, 32–77 years) and 11 were men (age, 32–65 years). Dynamic MRA detected neck remnants of 4 clipped aneurysms and 2 embolized ones, which was confirmed by cerebral angiography. According to the dynamic MRA results, in case of clipped aneurysms neck remnants were found in the anterior communicating artery (n=2), internal carotid artery (n=1), and anterior choroidal artery (n=1). In case of embolized aneurysms, neck remnants were revealed in the internal carotid artery (n=1) and basilar artery (n=1). Dynamic MRA also detected 5 additional aneurysms: 2 internal carotid artery aneurysms, 1 basilar artery aneurysm, 1 anterior cerebral artery aneurysm, and 1 anterior communicating artery aneurysm. These findings coincided with those of cerebral angiography. Based on the results of our study, the sensitivity and specificity of dynamic MRA in detecting CA neck remnants and untreated aneurysms were 100%.

Discussion: Dynamic MRA findings are fully consistent with those of cerebral angiography in terms of determining an aneurysm occlusion status during postoperative follow-up. As for evaluation of de novo intracranial aneurysms, dynamic MRA is also superior to noncontrast 3D-TOF MRA in assessment of aneurysm shape and neck detection. Therefore, dynamic MRA can clearly visualize the structure of cerebral vessels mainly due to the effect of blood flow and static tissue contrast, and the principle is mainly the effect of multiphase scanning and accumulation of contrast agent.

Conclusions: Dynamic MRA has a number of advantages over cerebral angiography, such as noninvasiveness, high-resolution images of the cerebral arteries, absence of radiation exposure, use of iodinated contrast agent, and absence of artifacts from metal clips or embolic material.

Keywords: cerebral aneurysms, brain, magnetic resonance imaging, dynamic magnetic resonance angiography, cerebral angiography

Cite this article as: Kardailskaya DO, Zyablova EI, Trofimova TN, et al. Capabilities of dynamic magnetic resonance angiography in patients with cerebral aneurysms in the postoperative period. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(1):60–68. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-60-68>

Актуальность

Церебральные аневризмы (ЦА) – это приобретенные сосудистые аномалии, возникающие в результате выпячивания артериальной стенки. Наиболее распространенная локализация интракраниальных аневризм – места разветвления артерий переднего отдела Виллизиева многоугольника [1]. В клинической практике выявление неразорвавшихся внутричерепных аневризм увеличилось благодаря рутинному использованию компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Разрывы ЦА являются ведущей причиной геморрагических инсультов, на их долю приходится 70–85%

нетравматических субарахноидальных кровоизлияний (нСАК). Первоначально считалось, что ЦА встречаются у 1–2% населения, однако, по последним данным, распространенность внутричерепных аневризм может достигать от 5–8% и даже 11% [2].

Тактика лечения пациентов с разорвавшимися ЦА является «бескомпромиссной» – они подлежат тотально эрадикации. Наряду с этим оптимальное лечение неразорвавшейся внутричерепной аневризмы должно включать сравнение вероятности разрыва аневризмы без какого-либо вмешательства с риском хирургического клипирования или внутрисосудистого лечения. Факторы, которые следует учитывать:

1 – аневризматические факторы, такие как расположение, размер, морфология, наличие тромба внутри аневризмы и наличие дочернего мешка или нескольких долей; 2 – факторы пациента, такие как возраст, анамнез, история субарахноидального кровоизлияния и семейный анамнез субарахноидального кровоизлияния [3]. Лечение ЦА заключается в предотвращении разрыва, тромбоза или симптомов масс-эффекта [4]. Основные методы лечения внутричерепных аневризм: открытое клипирование, имплантация потокотклоняющих устройств, резектирование и стентирование.

За пролеченными аневризмами необходимо наблюдать, чтобы оценить устойчивость окклюзии, так как известно, что более 20% аневризм после оперативного лечения рецидивируют. Согласно данным клинических рекомендаций 2022 г., назначение визуализирующих методик после лечения необходимо проводить через 6–12 мес. [5]. Несмотря на то что церебральная ангиография (ЦАГ) остается «золотым стандартом», этот инвазивный метод визуализации сопряжен с рядом рисков: воздействие ионизирующего излучения, нефротоксичность контрастных веществ на основе йода, церебральная тромбоэмболия, а также ятрогенное повреждение артерий [6]. Поскольку эффективность лечения ЦА должна быть подтверждена с течением времени, это требует госпитализации пациентов для проведения многочисленных диагностических исследований, в результате чего риски, связанные с последующим использованием ЦАГ, усугубляются [7].

В последнее время магнитно-резонансная ангиография (МРА) становится все более привлекательна как неинвазивный метод последующего наблюдения за ЦА после оперативного лечения, поскольку не требуется госпитализация пациентов и осложнения, связанные с частым использованием ЦАГ, минимизированы [8]. Для практического применения при обследовании пациентов в послеоперационном периоде рекомендуется использовать два различных метода МРА: времяпролетную (TOF) и МРА с контрастным усилением (КУ). Отмечено, что чувствительность и специфичность контрастной МРА внутричерепных аневризм после внутрисосудистого лечения составляют 88 и 94% соответственно, в то время как в послеоперационном периоде после открытого клипирования эти данные составляют 90 и 92% соответственно [9].

Необходимо также отметить важность послеоперационного контроля в целях обнаружения аневризм *de novo*. Имеется мало информации о необходимости, частоте и эффективности плановых последующих визуализирующих исследований после лечения разорвавшихся или неразорвавшихся ЦА для исключения возможного образования аневризм *de novo*,

однако, по данным ряда авторов, частота образования аневризм *de novo* варьируется в пределах 0,23–2,2% в год [10–13].

В нашем исследовании мы проанализировали возможности использования динамической МРА у пациентов с ЦА в позднем послеоперационном контроле в сравнении с ЦАГ. Метод динамической МРА на практике используется преимущественно для более четкой визуализации сосудистых мальформаций [14, 15]. В России имеется только один опыт применения динамической МРА для оценки ЦА в послеоперационном периоде, однако в данном исследовании в группу обследуемых вошли только пациенты с клипированными ЦА [16].

Цель исследования

Оценить возможности динамической магнитно-резонансной ангиографии при послеоперационном контроле пациентов с ЦА.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ГБУЗ «Научно-исследовательского института – Краевая клиническая больница №1 им. С.В. Очаповского» г. Краснодара. В условиях стационара было обследовано 38 пациентов с ЦА в позднем послеоперационном периоде. Все пациенты данной группы были обследованы с помощью МРТ, МРА (3D-TOF) и динамической МРА, а затем визуализирующего исследования ЦАГ.

В протокол исследования входили нативная МРТ головного мозга, МРА и динамическая МРА с внутривенным введением гадолиний-содержащего контрастного препарата.

МРТ проводили на аппаратах MR Optima MR450w 1,5T General Electric с использованием 24-канальной головной катушки и Ingenia 3T Philips с применением 32-канальной катушки. В протокол сканирования входили следующие импульсные последовательности: T1-WI, T2-WI, FLAIR, DWI, SWAN (SWI), 3D-TOF, TRICKS (TRACKS), SPGR. Пациент находился в положении лежа на спине, с зафиксированной головой.

При проведении МРТ в нативном виде были использованы следующие параметры сканирования на аппарате General Electric: T1-BI (TR: 352, TE: 11), T2-BI (TR: 4944-5133, TE: 10-104), FLAIR (TR: 8800, TE: 123), 3D-TOF (TR: 28, TE: 3,2), SPGR (TR: 4,4, TE: 1,4), среднее время сканирования составило 20 мин. На аппарате фирмы Philips параметры сканирования были следующие: 3D T1-BI (TR: 6,6, TE: 3), T2-BI (TR: 3000, TE: 80), FLAIR (TR: 4800, TE: 340), SWI (TR: 31, TE: 7,2), DWI (TR: 4937, TE: 68), 3D-TOF (TR: 23, TE: 3,5), среднее время проведения исследования – 17 мин.

Исследование по протоколу динамической МРА выполнялось при введении гадолиний-содержащего контрастного препарата объемом из расчета

0,1 ммоль/кг с применением болюсного шприца со скоростью 3 мл/с. Первоначально проводилось трехмерное сканирование с использованием маски с быстрым градиентом для определения зоны интереса. Далее сканирование осуществлялось одновременно с инъекцией контрастного препарата, всего было просканировано 14–16 временных фаз. Далее изображения каждой фазы автоматически вычитались из маски и были получены улучшенные изображения кровеносных сосудов различных фаз. Параметры динамической МРА были следующие: на аппарате General Electric (TRICKS): FOV: 24×19, NEX = 0,5, количество срезов 168, TR: 3,4, TE: 1,3, толщина среза 2,2 мм, среднее время сканирования – 1 мин, на аппарате фирмы Philips (TRACKS): FOV: 250×241, количество срезов 120, TR: 3,9, TE: 1,38, толщина среза 1,5 мм, среднее время – 1 мин.

Все изображения, полученные при МРТ исследования, обрабатывались на врачебных станциях General Electric и Philips соответственно. В отличие от станции Philips, которая позволяет просматривать только статические изображения, врачебная станция фирмы General Electric позволяет обрабатывать полученные изображения как в статическом варианте, так и в кинопетле.

Церебральная ангиография проводилась на аппаратах Siemens Axiom Artis DTC и General Electric Innova 3000, для пункции использовался метод Сельдинге-ра. После того как кровеносный сосуд был успешно пунктирован, катетер выводили, а ангиографический катетер помещали в вертебробазилярную артерию и общую сонную артерию соответственно для церебральной ангиографии.

Данные визуализации, полученные в результате исследований МРА, динамической МРА и ЦАГ были изучены врачами-рентгенологами, рентген-хирургами и нейрохирургами. Исследователи оценивали леченые аневризмы с точки зрения окклюзии, в соответствии с классификацией Raymond-Roy: полная окклюзия (1-я степень), резидуальная шейка (2-я степень) и резидуальная аневризма (3-я степень). Была проведена оценка состояния нелеченых аневризм у пациентов с множественными ЦА, аневризм de novo, а также поиск других сосудистых мальформаций. При оценке диагностической ценности динамической МРА применялись методы статистики, ЦАГ считали эталонным методом.

Таблица 1

Сроки проведения послеоперационных исследований в отдаленном периоде

Table 1

Timing of postoperative examinations in the long-term period

Срок	Количество пациентов
До 6 мес.	6
6 мес. – 1 год	7
1 год – 2 года	15
3 года и более	9
Всего	37

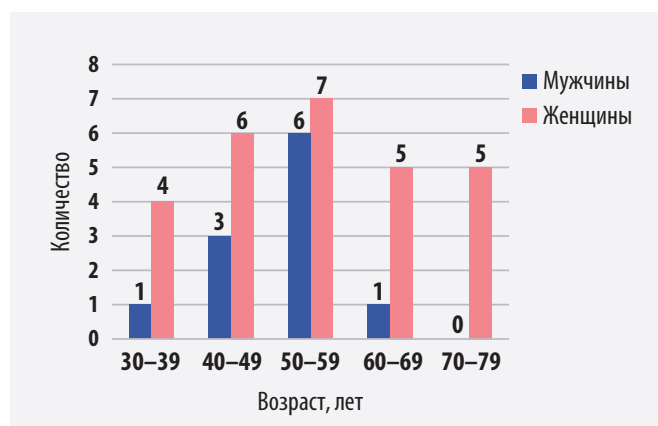


Рисунок 1. Распределение пациентов с лечеными ЦА по полу и возрасту

Figure 1. Distribution of patients with treated cerebral aneurysms by gender and age

Результаты

Исследование проводилось у пациентов в позднем послеоперационном периоде от 6 до 18 мес. Подробные данные отражены в таблице 1.

Всего в исследовании приняли участие 38 пациентов, из них 27 женщин (возраст от 32 до 77 лет) и 11 мужчин (возраст от 32 до 65 лет). Данные распределения пациентов по полу и возрасту представлены на рисунке 1.

При проведении динамической МРА и ЦАГ ни у одного из обследуемых пациентов побочных эффектов и ятрогенного повреждения отмечено не было.

При ЦАГ лучевая нагрузка на пациентов была в диапазоне от 4 мЗв до 19 мЗв, в среднем составила 10 мЗв.

Таблица 2

Объем выполненного оперативного вмешательства у пациентов с интракраниальными аневризмами

Table 2

Number of surgical procedures in patients with intracranial aneurysms

Клипирование		Эмболизация		Резецирование		Стентирование	
Острейшая фаза разрыва	Догеморагический период	Острейшая фаза разрыва	Догеморагический период	Острейшая фаза разрыва	Догеморагический период	Острейшая фаза разрыва	Догеморагический период
30	16	3	3	1	0	1	0

У 37 пациентов было проведено лечение ЦА, всего было пролечено 54 аневризмы. Были использованы следующие методы: клипирование, эмболизация, резецирование и стентирование. Методы оперативного вмешательства у данной группы пациентов представлены в таблице 2.

Клипирование проводили с использованием клипс из сплава титана производства Braun Aescular, в качестве эмболизирующего материала применяли платиновые микроспирали Target.

Всем пациентам в данном исследовании была проведена МРА в нативном виде в режиме 3D TOF и TRICKS (TRACKS). После проведения МРА 34 пациентам была выполнена ЦАГ, двое пациентов от инвазивного исследования отказались, у одного отмечалась аллергическая реакция на йодсодержащие контрастные вещества и у одного выявили COVID-19, исследование было перенесено.

По локализации как леченых, так и нелеченых ЦА преобладали аневризмы внутренней сонной артерии, реже встречались аневризмы основной артерии. Данные по расположению ЦА представлены в таблице 3.

В результате проведения динамической МРА были найдены пришеечные части у 4-х клипированных аневризм и у 2-х эмболизированных, что подтвердилось на ЦАГ (рис. 2).

По результатам динамической МРА пришеечные части среди клипированных аневризм определялись в ПСоА (n = 2), ВСА (n = 1), ПВА (n = 1). Среди эмболизированных аневризм пришеечные части были обнаружены в ВСА (n = 1) и ОА (n = 1).

Таблица 3

Распределение внутрисерпных аневризм по локализации по данным МРА и ЦАГ

Table 3

Distribution of intracranial aneurysms by location according to magnetic resonance angiography (MRA) and cerebral angiography data

Церебральные аневризмы*	Количество (n)	Частота (%)
ВСА: из них КО	13 10	25,5 71
ПСоА	12	21,8
ЗСоА	9	16,4
СМА	6	14,5
ПВА	4	7,3
ЗНМА	3	5,5
ПКА	2	3,6
ПМА	2	3,6
ОА	1	1,8

Прим.: *ВСА – внутренняя сонная артерия, КО – каротидно-офтальмический сегмент, ПСоА – передняя соединительная артерия, ЗСоА – задняя соединительная артерия, СМА – средняя мозговая артерия, ПВА – передняя ворсинчатая артерия, ЗНМА – задняя нижняя мозжечковая артерия, ПКА – перикаллезная артерия, ПМА – передняя мозговая артерия, ОА – основная артерия

Note: *BCA, internal carotid artery; КО, carotid-ophthalmic segment; ПСоА, anterior communicating artery; ЗСоА, posterior communicating artery; СМА, middle cerebral artery; ПВА, anterior choroidal artery; ЗНМА, posterior inferior cerebellar artery; ПКА, pericallosal artery; ПМА, anterior cerebral artery; ОА, basilar artery

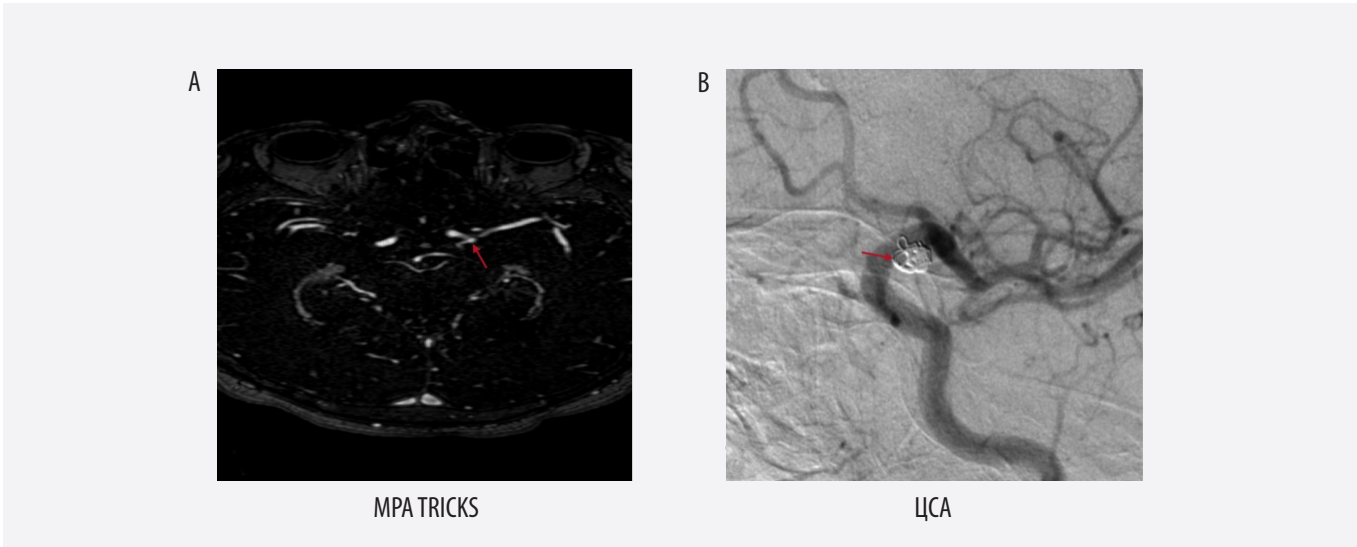


Рисунок 2. Пациент, 59 лет. Состояние после эмболизации аневризмы супраклиноидного отдела левой ВСА при помощи микроспиралей. По данным динамической МРА (А) визуализируется контрастированная пришеечная часть аневризмы, что было подтверждено по данным ЦАГ (В)

Figure 2. Male patient aged 59 years. Condition after microcoil embolization of an aneurysm of the supraclinoid portion of the left internal carotid artery (ICA). Dynamic MRA (A) shows the enhanced aneurysm neck remnant, which was confirmed by cerebral angiography findings (B)

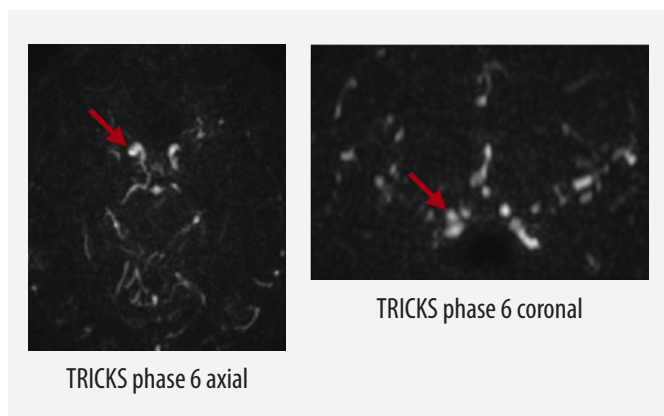


Рисунок 3. Пациентка, 46 лет. Состояние после клипирования разорвавшейся аневризмы правой ВСА в месте отхождения глазной артерии, клипирования интактной аневризмы правой ВСА в месте отхождения ЗСоА, клипирования интактной аневризмы передней соединительной артерии. По данным динамической МРА дополнительно найдена аневризма клиноидного отдела правой ВСА (стрелки)
Figure 3. Female patient aged 46 years. Condition after clipping of a ruptured aneurysm of the right ICA at the origin of the ophthalmic artery, clipping of an intact aneurysm of the right ICA at the origin of the posterior communicating artery, and clipping of an intact aneurysm of the anterior communicating artery. Dynamic MRA additionally found an aneurysm of the clinoid segment of the right ICA (arrows)

По данным динамической МРА дополнительно были найдены 5 аневризм: 2 – в ВСА, по одной – в ОА, ПМА, ПСоА (рис. 3). Данные совпали с результатами ЦАГ.

В ходе нашего исследования была проведена сравнительная характеристика полученных данных

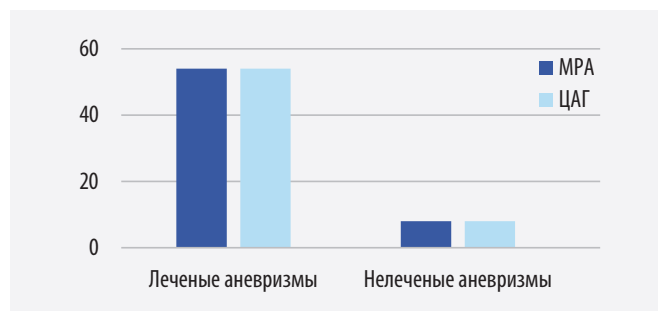


Рисунок 4. Данные по количеству аневризм при МРА и ЦАГ
Figure 4. Data on the number of aneurysms according to MRA and cerebral angiography

при динамической МРА и ЦАГ. Отмечено, что при динамической МРА было выявлено 55 леченых аневризм, что соответствует результатам ЦАГ. Нелеченные аневризмы были выявлены у 5 человек при динамической МРА и ЦАГ. Полученные данные схематически представлены на рисунке 4.

При оценке нелеченых ЦА у пациентов с множественными аневризмами в динамике с предыдущими МР-исследованиями увеличения размеров внутрисерпных аневризм отмечено не было.

Данные нашего исследования показали, что оценить радикальность оперативного лечения ЦА на 3D TOF-MRA не представляется возможным в 100% случаев ввиду обширных артефактов от клипс и эмболизирующего материала, в то время как на динамической МРА артефакты нивелированы (рис. 5).

По результатам нашего исследования чувствительность и специфичность метода динамической МРА в выявлении пришеечной части ЦА составила 100

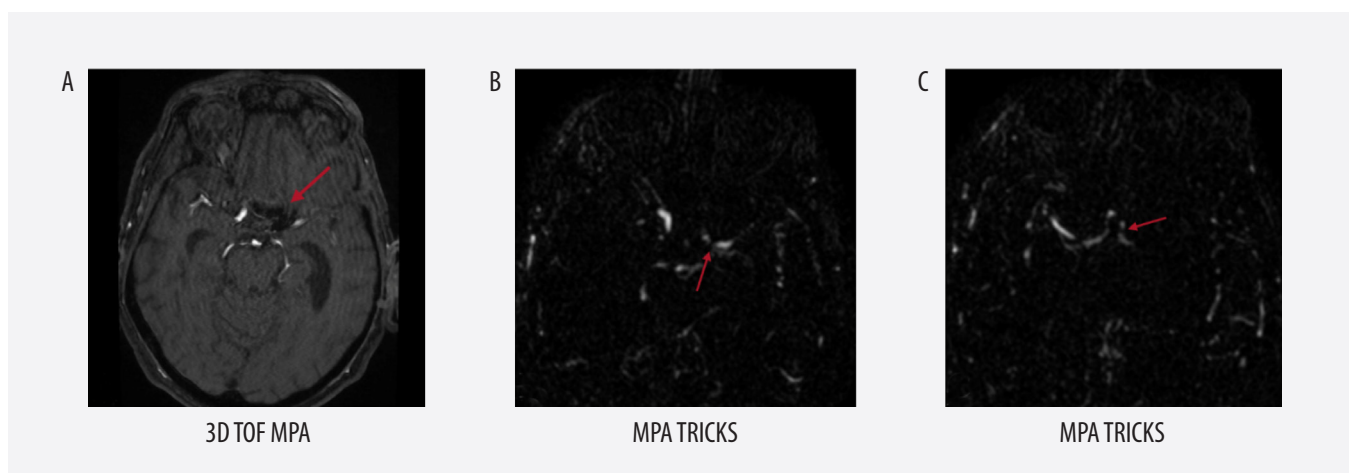


Рисунок 5. Пациент, 65 лет. Состояние после клипирования разорвавшейся аневризмы ВСА-ПВА, интактной аневризмы передней соединительной артерии. На 3D TOF-MRA (A) определяются артефакты от клипс, затрудняющих визуализацию. На динамической МРА (B, C) артефакты от клипс отсутствуют, качество изображения удовлетворительное, остаточного кровотока в клипированных аневризмах не выявлено
Figure 5. Male patient aged 65 years. Condition after clipping of a ruptured ICA-anterior choroidal artery aneurysm and an intact aneurysm of the anterior communicating artery. 3D-TOF MRA (A) showed artifacts from clips that complicate visualization. On dynamic MRA (B, C), there were no artifacts from the clips; the image quality was good, and no residual flow was detected in the clipped aneurysms

Таблица 4
Диагностическая ценность динамической МРА по сравнению с ЦАГ
Table 4
Diagnostic value of dynamic MRA compared with cerebral angiography

ЦА	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Общая точность	Прогностическая ценность положительного результата теста (%)	Прогностическая ценность отрицательного результата теста (%)
Пришеечная часть	100	100	100	100	100
Нелеченые	100	100	100	100	100

и 100% соответственно, при выявлении нелеченых аневризм также – 100 и 100%. Данные по распределению диагностической ценности динамической МРА по сравнению с ЦАГ представлены в таблице 4.

Обсуждение

Летальность и инвалидность пациентов с разрывом ЦА, в том числе с их рецидивами, остаются достаточно высокими. Превентивное хирургическое лечение может эффективно предотвращать кровотечение из аневризмы, поэтому ранняя клиническая диагностика имеет жизненно важное значение для снижения смертности от ЦА [17].

Данное исследование было направлено на оценку способности динамической МРА выявлять резидуальные/рецидивирующие аневризмы после оперативного лечения внутричерепных аневризм. В настоящее время церебральная субтракционная ангиография остается «золотым стандартом» в визуализации леченых ЦА и обладает характеристиками высокой точности, однако имеет свои недостатки, такие как инвазивность процедуры, воздействие рентгеновского излучения и йодсодержащих контрастных веществ. В свою очередь метод МРТ также имеет свои ограничения, связанные преимущественно с артефактами от клипс или эмболизирующего материала. Однако с постепенным развитием технологий медицинской визуализации МРА совершенствовалась что привело к нивелированию артефактов, и в настоящее время динамическая МРА все чаще применяется как неинвазивный метод диагностики ЦА и послеоперационного контроля.

Метод TRICKS (TRACKS) полностью согласуется с ЦАГ для определения статуса окклюзии аневризмы в послеоперационном контроле. Для оценки внутричерепных аневризм de novo динамическая МРА также превосходит бесконтрастную 3D-TOF МРА при оценке формы аневризмы, обнаружении шейки [18, 19].

Таким образом, динамическая МРА может четко отображать структуру сосудов головного мозга преимущественно за счет эффекта потока крови и контраста статических тканей, а принцип заключается

в основном в эффекте многофазного сканирования и накопления контрастного препарата.

Однако данное исследование ограничено небольшим количеством клинических случаев. В дальнейшем планируется продолжить исследование на большем количестве пациентов с использованием аппаратов разных производителей и сравнить качество изображений, полученных при сканировании на 1,5Т и 3Т томографах.

Заключение

Использование динамической магнитно-резонансной ангиографии имеет ряд преимуществ перед церебральной ангиографией, такие как неинвазивность, высокое разрешение изображений церебральных артерий, отсутствие лучевой нагрузки и введения йодсодержащего контрастного препарата, а также отсутствие артефактов от металлических клипс или эмболизирующего материала. Динамическая МРА может использоваться в качестве метода визуализации первой линии при последующем наблюдении также благодаря преимуществу в отличие от 3D TOF-MRA в отношении визуализации леченых церебральных аневризм ввиду нивелирования артефактов.

Вклад авторов

Разработка концепции: все авторы
Разработка методологии: Е.И. Зяблова, В.В. Ткачев
Сбор, анализ и интерпретация данных: Д.О. Кардаильская, Е.И. Зяблова, И.Н. Север, Д.В. Литвиненко
Подготовка и редактирование текста: Д.О. Кардаильская, Е.И. Зяблова, И.Н. Север, Д.В. Литвиненко, В.В. Ткачев
Утверждение окончательного варианта статьи: Д.О. Кардаильская, Е.И. Зяблова, Т.Н. Трофимова, В.В. Ткачев, В.А. Порханов

Author contributions

Conceptualization: All authors
Methodology: Zyablova, Tkachev
Acquisition, analysis, or interpretation of data: Kardailskaya, Zyablova, Sever, Litvinenko
Manuscript drafting and revising: Kardailskaya, Zyablova, Sever, Litvinenko, Tkachev
Final approval of the version to be published: Kardailskaya, Zyablova, Trofimova, Tkachev, Porhanov

Литература/References

1. Ajiboye N, Chalouhi N, Starke RM, Zanaty M, Bell R. Unruptured cerebral aneurysms: evaluation and management. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:954954. PMID: 26146657. PMCID: PMC4471401. <https://doi.org/10.1155/2015/954954>
2. Lee KS, Zhang JJY, Nguyen V, et al. The evolution of intracranial aneurysm treatment techniques and future directions. *Neurosurg Rev*. 2022;45(1):1–25. PMID: 33891216. PMCID: PMC8827391. <https://doi.org/10.1007/s10143-021-01543-z>
3. King JT Jr, Berlin JA, Flamm ES. Morbidity and mortality from elective surgery for asymptomatic, unruptured, intracranial aneurysms: a meta-analysis. *J Neurosurg*. 1994;81(6):837–842. PMID: 7965113. <https://doi.org/10.3171/jns.1994.81.6.0837>
4. Lauzier DC, Huguenard AL, Sreenc AI, et al. A review of technological innovations leading to modern endovascular brain aneurysm treatment. *Front Neurol*. 2023;14:1156887. PMID: 37114225. PMCID: PMC10126349. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1156887>
5. Крылов В.В., Хамидова Л.Т., Природов А.В. и др. Хирургическое лечение разорвавшихся аневризм головного мозга. Диагностика в остром периоде кровоизлияния, хирургическая тактика, оценка ближайших и отдаленных исходов операций. Методические рекомендации №98. Департамент здравоохранения города Москвы; 2022.
6. Krylov VV, Khamidova LT, Prirodov AV, et al. *Surgical Treatment of Ruptured Cerebral Aneurysms. Diagnosis During the Acute Period of Hemorrhage, Surgical Strategies, Evaluation of Immediate and Long-term Surgical Outcomes. Methodological Recommendations No. 98*. Moscow Healthcare Department; 2022. (In Russ.).
7. Dawkins AA, Evans AL, Wattam J, et al. Complications of cerebral angiography: a prospective analysis of 2,924 consecutive procedures. *Neuroradiology*. 2007;49(9):753–759. PMID: 17594083. <https://doi.org/10.1007/s00234-007-0252-y>
8. Schaafsma JD, Koffijberg H, Buskens E, Velthuis BK, van der Graaf Y, Rinkel GJ. Cost-effectiveness of magnetic resonance angiography versus intra-arterial digital subtraction angiography to follow-up patients with coiled intracranial aneurysms. *Stroke*. 2010;41(8):1736–1742. PMID: 20595661. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.585083>
9. Kwee TC, Kwee RM. MR angiography in the follow-up of intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils: systematic review and meta-analysis. *Neuroradiology*. 2007;49(9):703–713. PMID: 17646977. <https://doi.org/10.1007/s00234-007-0266-5>
10. Ahmed SU, Mocco J, Zhang X, et al. MRA versus DSA for the follow-up imaging of intracranial aneurysms treated using endovascular techniques: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(10):1009–1014. PMID: 31048457. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2019-014936>
11. Giordan E, Lanzino G, Rangel-Castilla L, Murad MH, Brinjikji W. Risk of de novo aneurysm formation in patients with a prior diagnosis of ruptured or unruptured aneurysm: systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2018;131(1):14–24. PMID: 29979115. <https://doi.org/10.3171/2018.1.JNS172450>
12. Ferns SP, Sprengers ME, van Rooij WJ, et al. De novo aneurysm formation and growth of untreated aneurysms: a 5-year MRA follow-up in a large cohort of patients with coiled aneurysms and review of the literature. *Stroke*. 2011;42(2):313–318. PMID: 21164110. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.591594>
13. Rahmah NN, Horiuchi T, Kusano Y, Sasaki T, Hongo K. De novo aneurysm: case reports and literature review. *Neurosurgery*. 2011;69(3):E761–E767. PMID: 21471840. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3182196489>
14. Sprengers ME, van Rooij WJ, Sluzewski M, et al. MR angiography follow-up 5 years after coiling: frequency of new aneurysms and enlargement of untreated aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(2):303–307. PMID: 18971290. PMCID: PMC7051390. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1353>
15. Kahana A, Lucarelli MJ, Grayev AM, Van Buren JJ, Burkat CN, Gentry LR. Noninvasive dynamic magnetic resonance angiography with Time-Resolved Imaging of Contrast KineticS (TRICKS) in the evaluation of orbital vascular lesions. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(12):1635–1642. PMID: 18071114. <https://doi.org/10.1001/archophth.125.12.1635>
16. Расулова Е.В., Пронин И.Н., Афандиев Р.М., Захарова Н.Е. Диагностика метамерной спинальной артериовенозной мальформации (клинический случай). *Радиология – практика*. 2022;(1):91–100. <https://doi.org/10.52560/2713-0118-2022-1-91-100>
17. Rasulova EV, Pronin IN, Afandiev RM, Zakharova NE. Diagnosis of spinal metameric arteriovenous malformation syndrome (case report). *Radiology – Practice*. 2021;(1):91–100. (In Russ.). <https://doi.org/10.52560/2713-0118-2022-1-91-100>
18. Зяблова Е.И., Ткачев В.В., Порханов В.А. Динамическая магнитно-резонансная ангиография в послеоперационном контроле клипированных аневризм. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2023;13(2):16–23. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2023-13-2-16-23>
19. Ziyabova EI, Tkachev VV, Porkhanov VA. Postoperative control in patients with clipped intracranial aneurysms using dynamic magnetic resonance angiography. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2023;13(2):16–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2023-13-2-16-23>
20. Lei X, Yang Y. Deep learning-based magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment of intracranial aneurysm. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:1683475. PMID: 35734777. PMCID: PMC9208965. <https://doi.org/10.1155/2022/1683475>
21. Cirillo M, Scomazzoni F, Cirillo L, et al. Comparison of 3D TOF-MRA and 3D CE-MRA at 3T for imaging of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol*. 2013;82(12):e853–e859. PMID: 24103356. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.08.052>
22. Choi JW, Roh HG, Moon WJ, et al. Time-resolver 3D contrast-enhanced MRA on 3.0T: a non-invasive follow-up technique after stent-assisted coil embolization of the intracranial aneurysm. *Korean J Radiol*. 2011;12(6):662–670. PMID: 22043147. PMCID: PMC3194769. <https://doi.org/10.3348/kjr.2011.12.6.662>

Сведения об авторах

Кардаильская Дарья Олеговна, врач-рентгенолог, НИИ – 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>

Зяблова Елена Игоревна, к. м. н., заведующая рентгеновским отделением, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующая кафедрой лучевой диагностики № 2 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6845-5613>

Трофимова Татьяна Николаевна, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник лаборатории нейровизуализации, Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4871-2341>

Север Ирина Николаевна, аспирантка кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Кубанский государственный

медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0001-2039-7629>

Литвиненко Дмитрий Викторович, к. м. н., врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 2, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4831-1874>

Ткачев Вячеслав Валерьевич, д. м. н., заведующий нейрохирургическим отделением № 2, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; доцент кафедры хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5600-329X>

Порханов Владимир Алексеевич, академик РАН, профессор, д. м. н., главный врач, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

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>

Elena I. Zyablova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Radiology Unit, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical

Hospital No. 1; Head of Diagnostic Radiology Department No. 2, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6845-5613>

Tatyana N. Trofimova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Principal Researcher, Neuroimaging Laboratory, Bekhtereva Institute for Human Brain of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4871-2341>

Irina N. Sever, Postgraduate Student, Department of Neurological Disorders and Neurosurgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0001-2039-7629>

Dmitriy V. Litvinenko, Cand. Sci. (Med.), Neurosurgeon, Neurosurgery Unit No. 2, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4831-1874>

Vyacheslav V. Tkachev, Dr. Sci. (Med.), Head of Neurosurgery Unit No. 2, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Associate Professor at the Surgery Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5600-329X>

Vladimir A. Porhanov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. Sci. (Med.), 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.



Оценка нутритивного статуса и индикаторов состояния скелетной мускулатуры у пациентов с операбельным раком желудка

©И.Б. Уваров^{1,2*}, О.М. Асипович^{1,2}, С.Н. Дербенев^{1,2}, А.В. Яценко^{1,2}, Д.В. Андреев^{1,2},
В.А. Порханов^{1,3}, А.М. Мануйлов¹

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

² Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар, Россия

³ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

* И.Б. Уваров, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. им. М. Седина, 4, uvarovivan@yandex.ru

Поступила в редакцию 22 июня 2023 г. Исправлена 23 августа 2023 г. Принята к печати 10 сентября 2023 г.

Резюме

Введение: Пациенты с раком желудка (РЖ) имеют высокий риск развития нутритивной недостаточности (НН), что может негативно влиять на послеоперационный период и отдаленные результаты лечения.

Цель исследования: Оценка нутритивного статуса (НС) и состояния скелетной мускулатуры у пациентов с операбельным раком желудка I–III стадий.

Материалы и методы: В исследование были включены 102 пациента с РЖ, 64 мужчины (62,7%) и 38 женщин (37,3%), возраст 31–77 лет. Проводили оценку по системе NRS 2002 с определением лабораторных маркеров НС, расчетом нутритивного индекса (NRI), анализом состояния жировой ткани и скелетной мускулатуры методом КТ.

Результаты: У 70,6% пациентов выявлена та или иная степень НН: у 52% – менее 3 баллов, у 18,6% – 3 и более баллов по NRS-2002. Факторами риска нутритивной недостаточности стали: локализация опухоли в кардиальном отделе, III стадия процесса. Уровень трансферрина плазмы и значение NRI явились лабораторными маркерами НН. Саркопения среди обследованных пациентов ($n = 80$) выявлена у 10 (12,5%): среди пациентов без НН – у 1 (1/25; 4,0%), в группе NRS-2002 < 3 баллов – у 6 (6/42; 14,3%), в группе NRS-2002 ≥ 3 баллов – у 3 (3/13; 23,1%), ($p = 0,212$). При многофакторном логистическом регрессионном анализе независимыми факторами, ассоциированными с саркопенией, явились возраст, ИМТ и уровень общего белка.

Заключение: У всех пациентов с РЖ, которым планируется радикальное хирургическое лечение, необходимо проводить скрининг НС с использованием специальных инструментов (NRS-2002, NRI), а также оценку индикаторов состояния скелетной мускулатуры. Саркопения может наблюдаться у пациентов с отсутствием клинических и лабораторных проявлений НН. Пациентам с РЖ из группы риска по питанию необходимо рассматривать пред- и послеоперационную нутритивную поддержку для уменьшения рисков, связанных с НН.

Ключевые слова: рак желудка, хирургическое лечение, нутритивный статус, нутритивная недостаточность, шкала нутритивного риска, саркопения

Цитировать: Уваров И.Б., Асипович О.М., Дербенев С.Н. и др. Оценка нутритивного статуса и индикаторов состояния скелетной мускулатуры у пациентов с операбельным раком желудка. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(1):69–77. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-69-77>

Assessment of the Nutritional Status and Skeletal Muscle Condition in Patients With Resectable Gastric Cancer

©Ivan B. Uvarov^{1,2*}, Olesia M. Asipovich^{1,2}, Sergey N. Derbenev^{1,2}, Alexander V. Yashchenko^{1,2},
Dmitry V. Andreev^{1,2}, Vladimir A. Porhanov^{1,3}, Alexander M. Manuilov¹

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Clinical Oncology Dispensary No. 1, Krasnodar, Russian Federation

³ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

* Ivan B. Uvarov, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, uvarovivan@yandex.ru.

Received: June 22, 2023. Received in revised form: August 23, 2023. Accepted: September 10, 2023.

Abstract

Background: Patients with gastric cancer (GC) are at high risk of nutrient deficiencies (ND) that can negatively affect the postoperative period and long-term treatment outcomes.

Objective: To assess the nutritional status (NS) and skeletal muscle condition in patients with resectable stage I–III GC.



Materials and methods: Our study included 102 GC patients: 64 men (62.7%) and 38 women (37.3%) aged 31 to 77 years. During the assessment we used the NRS-2002 system, determined laboratory markers of the NS, calculated the Nutritional Risk Index (NRI), and evaluated the condition of adipose tissue and skeletal muscles using computed tomography.

Results: We found that 70.6% of the patients had ND: NRS-2002 score <3 points (52%) and NRS-2002 score ≥3 points (18.6%). Risk factors for ND were tumor localization in the cardia and stage III GC. Laboratory markers of ND were transferrin and NRI. Among the examined patients (n=80) sarcopenia was detected in 10 (12.5%) patients: 1 patient (1/25; 4.0%) from the group without ND, 6 patients (6/42; 14.3%) from the group with NRS-2002 score <3 points, and 3 patients (3/13; 23.1%) from the group with NRS-2002 score ≥3 points, ($P=.212$). In multivariate logistic regression analysis, independent factors associated with sarcopenia were age, body mass index, and total protein.

Conclusions: All GC patients selected for radical surgery should undergo nutritional assessment using special tools (NRS-2002, NRI) and evaluation of the skeletal muscle condition. Sarcopenia may occur in patients with no clinical or laboratory evidence of ND. In GC patients at nutritional risk, pre- and postoperative nutritional support should be considered to reduce the ND-related risks.

Keywords: gastric cancer, surgical treatment, nutritional status, nutrient deficiency, nutritional risk screening, sarcopenia

Cite this article as: Uvarov IB, Asipovich OM, Derbenev SN, et al. Assessment of the nutritional status and skeletal muscle condition in patients with resectable gastric cancer. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(1):69–77. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-69-77>

Введение

Среди всех онкологических заболеваний рак желудка (РЖ) исходно сопровождается наиболее высоким риском развития нутритивной недостаточности (НН) [1–5], что может быть вызвано механической обструкцией пищеварительного тракта опухолью или синдромом анорексии-кахексии [6–8]. До 70% пациентов, госпитализированных для проведения планового оперативного лечения (резекция желудка, гастрэктомия) новообразований и желудка, имеют высокий риск развития НН и нуждаются в проведении лечебного питания в периоперационном периоде. При этом, несмотря на объективные причины необходимости выявления и коррекции НН у данной группы пациентов, в 70–80% случаев НН остается недиагностированной и не принимается никаких мер для ее коррекции [9]. Доказано, что показатели нутритивного статуса, такие как баллы по шкале CONUT и предоперационный индекс нутритивного риска (Nutritional Risk Index, NRI), влияют на непосредственные результаты хирургического лечения РЖ, являясь факторами независимого прогноза развития послеоперационных осложнений при радикальных операциях [10, 11]. После радикального хирургического лечения у пациентов с РЖ явления нутритивной недостаточности могут еще более усугубляться с развитием таких состояний, как потеря веса, мальабсорбция, дефицит безжировой массы тела, пре-саркопения и саркопения, дефицит жировой ткани, анемия, дефициты витаминов и микроэлементов [12–16]. Показано, что низкая масса скелетной мускулатуры – саркопения, в том числе на фоне ожирения, также является неблагоприятным фактором для развития послеоперационных осложнений в хирургии РЖ [17–19], а также негативно сказывается на отдаленных результатах, снижая показатели безрецидивной и общей выживаемости [20, 21]. Таким образом, оценка параметров нутритивного статуса и индикаторов мышечной массы у пациентов с РЖ в пред- и послеоперационном периодах имеет

большое значение в улучшении как качества жизни, так и непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Цель исследования

Оценка нутритивного статуса и состояния скелетной мускулатуры как индикатора саркопении у пациентов с операбельным раком желудка I–III стадий.

Материалы и методы

Отбор в исследование осуществлялся среди пациентов с раком желудка I–III стадий, госпитализированных для радикального хирургического лечения в отделение абдоминальной онкологии в период 2020–2022 гг. Критерии включения: возраст пациентов старше 18 лет, вне зависимости от пола, морфологически верифицированный диагноз рака желудка, отсутствие отдаленных метастазов, отсутствие противопоказаний для хирургического лечения. Все включенные пациенты перенесли хирургическое лечение в радикальном объеме.

Проводили оценку нутритивного риска по системе скрининга нутритивного риска (Nutritional Risk Screening, NRS 2002) [22], которая рекомендована для использования у онкологических пациентов [23]. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: $ИМТ = m/h^2$, где m – вес в кг, h – рост в метрах. Интерпретировали показатель ИМТ в соответствии с рекомендациями ВОЗ с учетом возраста [24]. Лабораторные показатели, использованные при оценке НС: общий белок крови (ОБК), альбумин плазмы (АП), трансферин, абсолютное число лимфоцитов (АЧЛ). Индекс NRI [25] рассчитывали по формуле:

$$NRI = 1,519 \times \text{альбумин плазмы (г/л)} + 0,417 \times (\text{масса тела 1 (кг)}) / (\text{масса тела 2 (кг)} \times 100),$$

где масса тела 1 – масса тела на момент обследования, масса тела 2 – обычная масса тела.

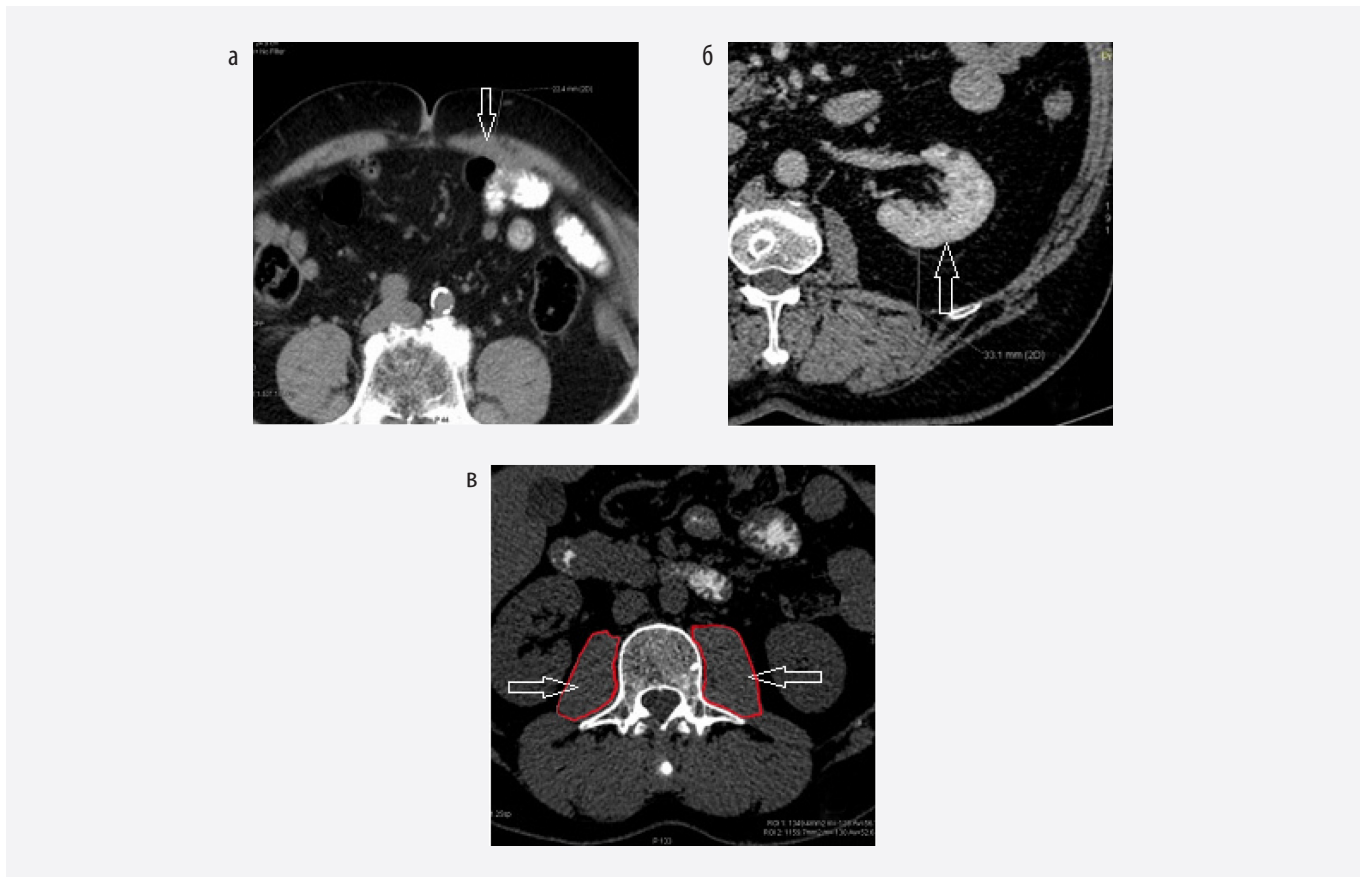


Рисунок 1. КТ-морфометрия: а – толщина жировой клетчатки передней брюшной стенки (обозначена стрелкой); б – толщина перинефральной жировой клетчатки (обозначена стрелкой); в – площади правой и левой поясничных мышц (обозначены стрелками, контуры выделены красным) на уровне позвонка L3

Figure 1. CT morphometry: а – thickness of the anterior abdominal wall adipose tissue (indicated by an arrow); б – thickness of the perinephric fat (indicated by an arrow); в – areas of the right and left lumbar muscles (indicated by arrows, the contours are highlighted in red) at the L3 vertebra level

Визуализационные данные использовали для регистрации 3 морфометрических параметров [26]: толщины перинефральной жировой клетчатки (ПНЖК), жировой клетчатки передней брюшной стенки (ЖКПБС), площади поясничных мышц (ППМ). Измерения производили по аксиальным КТ-срезам на рабочей станции AW VolumeShare 5 General Electric. Толщина жировой клетчатки передней брюшной стенки измерялась соответственно наибольшему слою на уровне пупка (рис. 1 а), толщина околопочечной клетчатки для правой и левой почек измерялась от задней почечной поверхности до задней мышечной брюшной стенки на уровнях почечных вен в воротах каждой почки (рис. 1 б), площади правой и левой поясничных мышц измерялись врачом-диагностом ручным оконтуриванием каждой мышцы на уровне позвонка L3 (рис. 1 в).

Рассчитывали индекс скелетных мышц L3 (ИСМ, $\text{мм}^2/\text{м}^2$) как соотношение суммы площадей поясничных мышц к квадрату роста [27]. Значения конечных точек для пациентов с саркопенией приняты $492 \text{ мм}^2/\text{м}^2$ для мужчин и $362 \text{ мм}^2/\text{м}^2$ для женщин [28].

Исследование выполнено в рамках комплексной темы НИР «Совершенствование методов реконструкции пищеварительного тракта после гастрэктомии и резекции желудка, оптимизация профилактики и хирургической коррекции послеоперационных гнойно-септических осложнений», тема одобрена Независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (протокол № 107 от 28.01.2022 г.).

Методы статистического анализа данных

Для анализа данных применены: анализ четырех- и многопольных произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона, однофакторный дисперсионный анализ (analysis of variance, ANOVA). Пороговым критерием статистической значимости принято значение $p < 0,05$. Для нахождения независимой ассоциации ряда потенциальных факторов риска на наличие у пациента саркопении применили метод простого (однофакторного) и множественного логистического регрессионного анализа. Конечную оптимальную модель определяли

при помощи процедуры автоматического пошагового обратного исключения параметров (Backward Stepwise). Переменные включали в модель, если $p < 0,05$, и удалялись, если $p > 0,1$. Для статистического анализа использовали программный пакет для статистической обработки данных IBM® SPSS Statistics 23.0 для Windows (IBM, США).

Результаты

В исследование включены 102 пациента, 64 мужчины (62,7%), 38 женщин (37,3%), в возрасте 31–77 лет, распределение возраста имело медиану 62,5 года (интерквартильная широта – от 51,7 до 69,2 лет), 61,8% составили пациенты пожилого и старческого возраста. Распределение пациентов по локализации опухоли, стадии, гистологическому типу, а также по ИМТ, представлено в таблице 1.

При оценке по шкале NRS-2002 выявлено, что только 30 пациентов (29,4%) не имели нутритивных нарушений, у остальных 72 пациентов (70,6%) выявлена та или иная степень НН: у 53 пациентов (52%) – менее 3 баллов, у 19 (18,6%) – 3 и более баллов по шкале NRS-2002. Для дальнейшего анализа пациенты разделены на 3 группы по показателям NRS-2002.

При анализе групп выявлено, что степень НН не зависела от пола и возраста пациентов. Определена статистически значимая зависимость от локализации опухоли: более высокая доля пациентов с показателем ≥ 3 баллов отмечена среди пациентов с раком кардиального отдела. Отмечена также ассоциация степени НН со стадией процесса (преобладание тяжелой НН при III стадии), гистологический тип опухоли не оказывал влияния на степень НН. В группах по степени НН по шкале NRS-2002 выявлена статистически значимая

Таблица 1

Характеристика пациентов с РЖ, в зависимости от степени нутритивных нарушений по шкале NRS-2002

Table 1

Data of patients with gastric cancer according to the NRS-2002 scores

Показатель	Всего	Группы по степени НН по шкале NRS-2002			p
		Без НН	< 3 баллов	≥ 3 баллов	
	n = 102	n = 30	n = 53	n = 19	
Пол, абс. (%):					
Мужской	64 (62,7)	11(36,7)	20 (37,7)	7 (36,8)	0,994
Женский	38 (37,3)	19 (63,3)	33 (62,3)	12 (63,2)	
Возраст, лет, ср. (СО)	60,2 (11,2)	58,3 (12,1)	60,6 (11,4)	62,0 (9,1)	0,484*
Возрастная группа, абс. (%) :					
Молодой и средний (18–59 лет)	39 (38,2)	13 (43,3)	20 (37,7)	6 (31,6)	0,707
Пожилой и старческий (60–89 лет)	63 (61,8)	17 (56,7)	33 (62,3)	13 (68,4)	
Локализация опухоли, абс. (%):					
Кардиальный отдел	12 (11,8)	4 (13,3)	4 (7,5)	4 (21,1)	0,047
Тело желудка	68 (66,7)	23 (76,7)	32 (60,4)	13 (68,4)	
Антральный отдел	22 (21,6)	3 (10,0)	17 (32,1)	2 (10,5)	
Стадия, абс. (%):					
I	29 (28,4)	11 (36,7)	17 (32,1)	1 (5,3)	0,023
II	33 (32,4)	6 (20,0)	21 (39,6)	6 (31,6)	
III	40 (39,2)	13 (43,3)	15 (28,3)	12 (63,2)	
Гистологический тип, абс. (%):					
Аденокарцинома	69 (67,6)	21 (70,0)	32 (60,4)	16 (84,2)	0,154
Перстневидноклеточный	33 (32,4)	9 (30,0)	21 (39,6)	3 (15,8)	
ИМТ мин. – макс.	16,5–40,8	20,5–40,2	16,6–40,7	16,5–36,5	0,035*
ИМТ средн. (СО)	25,9 (5,2)	27,8 (4,9)	25,3 (4,8)	24,4 (5,5)	
Распределение по ИМТ, абс. (%):					
< 18,50	6 (5,9)	0 (0)	4 (7,5)	2 (10,5)	0,064
18,50–24,99	43 (42,2)	8 (26,7)	26 (49,1)	9 (47,4)	
≥ 25,00	53 (52,0)	22 (73,3)	23 (43,4)	8 (42,1)	

Прим.: * однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), в остальных случаях – χ^2 Пирсона

Note: * one-way analysis of variance (ANOVA), Pearson's χ^2 test in other cases

разница ИМТ (табл. 1). При этом в группе высокого нутритивного риска (≥ 3 баллов) только 10,5% пациентов имели дефицит массы тела (ИМТ $< 18,5$), а 42,1% больных имели ИМТ $\geq 25,00$. Различия в распределении ИМТ между группами по степени НН по шкале NRS-2002 оказались статистически не значимы. Среди 63 пациентов с ИМТ $\geq 25,0$ практически половина (31 пациент) относились к группам нутритивного риска.

Оценка лабораторных показателей нутритивного статуса, в зависимости от степени нутритивных нарушений по шкале NRS-2002, не выявила статистически значимых различий в уровнях общего белка и альбумина плазмы между группами, при этом зарегистрированы статистически значимые различия в уровне трансферрина плазмы и в показателе индекса нутритивного риска (NRI) (табл. 2).

Саркопения среди обследованных пациентов ($n = 80$) выявлена у 10 (12,5%): среди пациентов без НН – у 1 (1/25; 4,0%), в группе NRS-2002

< 3 баллов – у 6 (6/42; 14,3%), в группе NRS-2002 ≥ 3 баллов – у 3 (3/13; 23,1%), однако разница не достигла уровня статистической значимости ($p = 0,212$). Статистическая разница между группами выявлена только по толщине перинефральной жировой клетчатки и площади мышц на уровне L3, при этом различия по ИСМ оказались статистически незначимыми (табл. 3). Толщина ЖКПБС не имела статистически значимых различий у пациентов с нутритивными нарушениями и без таковых, различия обнаружались только в количестве висцеральной жировой ткани (суммарная толщина ПНЖК).

Проведен логистический регрессионный анализ потенциальной ассоциации клинических и лабораторных данных с наличием саркопии, проанализированы следующие показатели: пол, возраст, локализация опухоли, стадия, гистологический тип, ИМТ, общий белок, альбумин, трансферрин, лимфоциты, NRI, перинефральная жировая клетчатка, жировая клетчатка передней брюшной стенки. В результате

Таблица 2

Лабораторные показатели нутритивного статуса, в зависимости от степени нутритивных нарушений по шкале NRS-2002

Table 2

Laboratory parameters of the nutritional status according to the NRS-2002 scores

Показатели	Группа по степени НН, NRS-2002	Среднее	СО	95% ДИ для среднего значения		p
				Нижняя граница	Верхняя граница	
Общий белок, г/л	0 (n = 30)	68,46	5,97	66,22	70,69	0,139
	1 (n = 53)	65,64	7,14	63,68	67,62	
	2 (n = 19)	65,73	4,51	63,56	67,91	
	Всего (n = 102)	66,49	6,46	65,22	67,76	
Альбумин, г/л	0 (n = 30)	45,44	6,26	43,11	47,79	0,418
	1 (n = 53)	43,76	6,48	41,98	45,56	
	2 (n = 19)	43,54	4,17	41,53	45,55	
	Всего (n = 102)	44,22	6,05	43,03	45,41	
Трансферрин, г/л	0 (n = 30)	2,91	0,67	2,64	3,17	0,039
	1 (n = 53)	2,61	0,54	2,45	2,76	
	2 (n = 19)	2,46	0,61	2,12	2,80	
	Всего (n = 102)	2,67	0,61	2,55	2,80	
Лимфоциты, абс. число, тыс. в мкл	0 (n = 30)	2,02	0,47	1,84	2,19	0,667
	1 (n = 53)	2,52	4,11	1,38	3,65	
	2 (n = 19)	1,93	0,81	1,53	2,32	
	Всего (n = 102)	2,26	2,99	1,67	2,85	
NRI	0 (n = 30)	110,46	9,51	106,91	114,01	0,007
	1 (n = 53)	105,01	10,57	102,09	107,92	
	2 (n = 19)	101,70	7,77	97,96	105,45	
	Всего (n = 102)	105,99	10,20	103,99	107,99	

Прим.: оценка различий между группами проведена методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA)

Note: one-way analysis of variance (ANOVA) was used to analyze differences between the groups

Таблица 3
Показатели морфометрии жировой ткани и скелетных мышц у пациентов с РЖ
Table 3

Morphometric parameters of the adipose tissue and skeletal muscles in patients with gastric cancer

Показатели	Группа по степени НН, NRS-2002 (n)	Среднее	СО	95%-й ДИ для среднего значения		p
				Нижняя граница	Верхняя граница	
Перинефральная жировая клетчатка суммарная, мм	0 (25)	34,37	22,92	24,91	43,83	0,046
	1 (42)	22,39	17,52	16,86	27,92	
	2 (13)	24,38	18,68	12,50	36,25	
	Всего (80)	26,53	20,07	22,01	31,06	
Жировая клетчатка передней брюшной стенки, мм	0 (25)	26,58	11,00	22,04	31,12	0,547
	1 (42)	23,80	12,79	19,76	27,83	
	2 (13)	22,58	11,43	15,68	29,49	
	Всего (80)	24,48	11,98	21,79	27,16	
Площадь мышц L3 суммарная, мм ²	0 (25)	1939,36	633,28	1677,96	2200,77	0,038
	1 (42)	1636,79	413,73	1507,87	1765,72	
	2 (13)	1566,69	550,64	1233,95	1899,44	
	Всего (80)	1719,96	528,68	1602,30	1837,61	
Индекс скелетных мышц L3, мм ² /м ²	0 (25)	667,90	211,00	580,81	755,00	0,108
	1 (42)	588,82	130,94	548,02	629,62	
	2 (13)	563,92	185,65	451,73	676,11	
	Всего (80)	609,49	171,19	571,39	647,58	

Таблица 4
Многофакторный логистический регрессионный анализ факторов, ассоциированных с саркопенией у пациентов с РЖ (результат последнего шага анализа)

Table 4
Multivariate logistic regression analysis of factors associated with sarcopenia in patients with gastric cancer (last step result)

Показатель	В	СО	Вальд	p	ОР	95%-й ДИ для ОР	
						Нижний	Верхний
Возраст	0,102	0,049	4,343	0,037	1,108	1,006	1,220
ИМТ	−0,308	0,119	6,647	0,010	0,735	0,582	0,929
Общий белок	−0,134	0,078	2,932	0,047	0,875	0,750	0,989

Прим.: В – коэффициенты в регрессии; СО – стандартная ошибка для коэффициента регрессии; Вальд – χ^2 Вальда, проверяет нулевую гипотезу о том, что относительный риск смертельного исхода, связанный с данной переменной, равен единице; p – достигнутый уровень значимости для критерия χ^2 Вальда; ОР – отношение рисков; 95%-й ДИ для ОР – 95%-й доверительный интервал для отношения рисков, нижний предел и верхний предел

Note: В – coefficients in regression; СО – standard error for the regression coefficient; Вальд – Wald’s χ^2 to test the null hypothesis that the relative risk of death associated with this variable equals 1; p – achieved significance level for Wald’s test; ОР – risk ratio; 95% ДИ для ОР – 95% confidence interval for the risk ratio, upper and lower boundaries

проведенного анализа выявлено, что независимыми факторами, ассоциированными с саркопенией, являются возраст, ИМТ и уровень общего белка (табл. 4).

Обсуждение

Вопросу нутритивной недостаточности у онкологических пациентов в настоящее время уделяется особое внимание. Наиболее остро данная проблема проявляется у пациентов с опухолями гастроинтестинальной локализации – клинически значимая НН встречается у 15–80% пациентов с опухолями пищевода и желудка, этот показатель наиболее распространен среди всех онкологических пациентов [7, 8, 29]. Показано, что наличие исходной НН значительно ухудшает результаты всех видов лечения пациентов с РЖ, в том числе повышает частоту хирургических осложнений [11, 30–32], негативно влияет на 5-летнюю общую и канцерспецифическую выживаемость [33–35]. При хирургическом лечении у большинства пациентов за время нахождения в стационаре отмечается

усугубление степени НН [9], что диктует необходимость тщательного скрининга нутритивного статуса у пациентов с РЖ перед радикальным хирургическим лечением.

В нашем исследовании при проведении скрининга НН по системе NRS-2002 среди пациентов с операбельным РЖ 0–III стадий, госпитализированных для планового хирургического лечения, у 70,6% пациентов выявлена та или иная степень НН: у 52% – менее 3 баллов, у 18,6% – 3 и более баллов. Потенциальными факторами риска развития НН оказались локализация опухоли в кардиальном отделе желудка, III стадия, поражение лимфоузлов. Результаты наших наблюдений подтвердили также тот факт, что ИМТ не является основополагающим в оценке нутритивного статуса [9]: среди 63 пациентов с повышенным ИМТ ($\geq 25,0$) практически 50% относились к группам нутритивного риска.

Исследование лабораторных показателей у пациентов в нашем исследовании выявило, что уровень общего белка и альбумина не являются статистически значимыми показателями НН, лабораторными маркерами НН у пациентов с операбельным РЖ оказались уровень трансферрина и значение NRI. Толщина подкожной жировой ткани также не имела статистически значимой связи со степенью нутритивных нарушений, различия обнаружились только в количестве висцеральной жировой ткани.

Показано, что у значительной части пациентов с опухолями ЖКТ на момент начала лечения выявляется саркопения или истощение скелетной мускулатуры, что объясняется сочетанием алиментарного дефицита и перестройки метаболизма пациента на фоне выделения опухолевыми клетками провоспалительных цитокинов [3, 36]. В нашем исследовании наличие саркопии выявлено у 12,5% обследованных методом компьютерной морфометрии, причем значение ИСМ и наличие саркопии не зависят от рутинно определяемых параметров нутритивного статуса, учитываемых при NRS-2002. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что саркопения может наблюдаться у пациентов с отсутствием клинических и лабораторных проявлений нутритивной недостаточности, что свидетельствует о необходимости проведения специальных исследований, выявляющих наличие данного состояния.

Заключение

У 70,6% пациентов с операбельным раком желудка 0–III стадий в предоперационном периоде отмечается та или иная степень нутритивной недостаточности, у 12,5% выявлена саркопения. Саркопения может наблюдаться у пациентов с отсутствием клинических и лабораторных проявлений нутритивной недостаточности. Всем пациентам с РЖ, которым планируется

радикальное хирургическое лечение, необходимо проводить динамический скрининг нутритивного статуса с использованием специальных инструментов (NRS-2002, NRI), а также оценку индикаторов состояния скелетной мускулатуры, так как НН и саркопения часто остаются невыявленными при рутинном клиническом обследовании. Пациентам, находящимся в группе риска по питанию, при планировании радикальной операции необходимо рассматривать пред- и послеоперационную нутритивную поддержку для уменьшения рисков, связанных с нутритивной недостаточностью.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: И.Б. Уваров, В.А. Порханов, А.М. Мануйлов

Проведение статистического анализа: И.Б. Уваров

Написание статьи: И.Б. Уваров, О.М. Асипович,

С.Н. Дербенев, А.В. Яценко, Д.В. Андреев

Исправление статьи: И.Б. Уваров, О.М. Асипович

Утверждение окончательной версии: В.А. Порханов, А.М. Мануйлов

Author contributions

Concept and design: Uvarov, Porhanov, Manuilov

Statistical analysis: Uvarov

Manuscript writing: Uvarov, Asipovich, Derbenev, Yashchenko, Andreev

Manuscript revising: Uvarov, Asipovich

Final approval of the version to be published: Porhanov, Manuilov

Литература/References

1. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Кононенко И.Б. Синдром анорексии-кахексии у онкологических больных: патогенетические аспекты и возможности лечения. *Онкогематология*. 2020;15(4):91–102. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2020-15-4-91-102>
2. Snegovoy AV, Larionova VB, Kononenko IB. Anorexia-cachexia syndrome in cancer patients: pathogenetic aspects and treatment options. *Oncohematology*. 2020;15(4):91–102. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2020-15-4-91-102>
3. Rosania R, Chiapponi C, Malfertheiner P, Venerito M. Nutrition in patients with gastric cancer: an update. *Gastrointest Tumors*. 2016;2(4):178–187. PMID: 27403412. PMCID: PMC4924460. <https://doi.org/10.1159/000445188>
4. Потапов А.Л., Дорожкин А.Д., Гамаюнов С.В. и др. Периперационная нутритивная поддержка при раке желудка: современное состояние вопроса. *Сибирский онкологический журнал*. 2019;18(6):114–121. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-6-114-121>
5. Potapov AL, Dorozhkin AD, Gamayunov SV, et al. Perioperative nutritional support in gastric cancer patients undergoing radical surgery. *Siberian Journal of Oncology*. 2019;18(6):114–121. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-6-114-121>
6. Kubota T, Shoda K, Konishi H, Okamoto K, Otsuji E. Nutrition update in gastric cancer surgery. *Ann Gastroenterol Surg*. 2020;4(4):360–368. PMID: 32724879. PMCID: PMC7382435. <https://doi.org/10.1002/ags3.12351>
7. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, et al. Effects of nutritional interventions on nutritional status in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled

- trials. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;38:28–42. PMID: 32690170. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.05.007>
6. Marceca GP, Londhe P, Calore F. Management of cancer cachexia: attempting to develop new pharmacological agents for new effective therapeutic options. *Front Oncol*. 2020;10:298. PMID: 32195193. PMCID: PMC7064558. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00298>
7. Deans DA, Tan BH, Wigmore SJ, et al. The influence of systemic inflammation, dietary intake and stage of disease on rate of weight loss in patients with gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer*. 2009;100(1):63–69. PMID: 19127266. PMCID: PMC2634686. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604828>
8. Cordeiro LAF, Silva TH, de Oliveira LC, Neto JFN. Systemic inflammation and nutritional status in patients on palliative cancer care: a systematic review of observational studies. *Am J Hosp Palliat Care*. 2020;37(7):565–571. PMID: 31736322. <https://doi.org/10.1177/1049909119886833>
9. Тарасова И.А., Цховребов А.Т., Никода В.В., Шестаков А.Л., Эттингер А.П. Недостаточность питания при хирургических заболеваниях органов верхних отделов желудочно-кишечного тракта и способы ее коррекции в периоперационном периоде. *Доказательная гастроэнтерология*. 2017;6(1):3–8. <https://doi.org/10.17116/dokgastro2017613-8>
- Tarasova IA, Tskhovrebov AT, Nikoda VV, Shestakov AL, Ettinger AP. Malnutrition associated with the surgical diseases of the organs of the upper gastrointestinal tract and the methods for its correction during the preoperative period. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2017;6(1):3–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/dokgastro2017613-8>
10. Xishan Z, Ye Z, Feiyan M, Liang X, Shikai W. The role of prognostic nutritional index for clinical outcomes of gastric cancer after total gastrectomy. *Sci Rep*. 2020;10(1):17373. PMID: 33060715. PMCID: PMC7562903. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74525-8>
11. Qian Y, Liu H, Pan J, et al. Preoperative Controlling Nutritional Status (CONUT) score predicts short-term outcomes of patients with gastric cancer after laparoscopy-assisted radical gastrectomy. *World J Surg Oncol*. 2021;19(1):25. PMID: 33485347. PMCID: PMC7827975. <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02132-6>
12. Lim HS, Lee B, Cho I, Cho GS. Nutritional and clinical factors affecting weight and fat-free mass loss after gastrectomy in patients with gastric cancer. *Nutrients*. 2020;12(7):1905. PMID: 32605036. PMCID: PMC7400091. <https://doi.org/10.3390/nut12071905>
13. Gharagozlian S, Mala T, Brekke HK, Kolbjørnsen LC, Ullerud ÅA, Johnson E. Nutritional status, sarcopenia, gastrointestinal symptoms and quality of life after gastrectomy for cancer – a cross-sectional pilot study. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;37:195–201. PMID: 32359743. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.03.001>
14. Namikawa T, Maeda M, Yokota K, et al. Enteral vitamin B12 supplementation is effective for improving anemia in patients who underwent total gastrectomy. *Oncology*. 2021;99(4):225–233. PMID: 33601391. <https://doi.org/10.1159/000513888>
15. Rino Y, Oshima T, Yoshikawa T. Changes in fat-soluble vitamin levels after gastrectomy for gastric cancer. *Surg Today*. 2017;47(2):145–150. PMID: 27226020. <https://doi.org/10.1007/s00595-016-1341-5>
16. Hsu PI, Chuah SK, Lin JT, et al. Taiwan nutritional consensus on the nutrition management for gastric cancer patients receiving gastrectomy. *J Formos Med Assoc*. 2021;120(1 Pt 1):25–33. PMID: 31859187. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.11.014>
17. Fang Z, Du F, Shang L, et al. CT assessment of preoperative nutritional status in gastric cancer: severe low skeletal muscle mass and obesity-related low skeletal muscle mass are unfavorable factors of postoperative complications. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(3):317–324. PMID: 33063547. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1836959>
18. Chen F, Chi J, Liu Y, Fan L, Hu K. Impact of preoperative sarcopenia on postoperative complications and prognosis of gastric cancer resection: a meta-analysis of cohort studies. *Arch Gerontol Geriatr*. 2022;98:104534. PMID: 34601314. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2021.104534>
19. Olmez T, Gulmez S, Karakose E, et al. Relation between sarcopenia and surgical site infection in patients undergoing gastric cancer surgery. *Surg Infect (Larchmt)*. 2021;22(5):551–555. PMID: 33180010. <https://doi.org/10.1089/sur.2020.211>
20. Sun X, Xu J, Chen X, et al. Sarcopenia in patients with normal body mass index is an independent predictor for postoperative complication and long-term survival in gastric cancer. *Clin Transl Sci*. 2021;14(3):837–846. PMID: 33278338. PMCID: PMC8212726. <https://doi.org/10.1111/cts.12940>
21. Kouzu K, Tsujimoto H, Sugawara H, et al. Impact of postoperative reduced skeletal muscle on prognosis after recurrence in gastric cancer. *Mol Clin Oncol*. 2021;14(1):3. PMID: 33235731. PMCID: PMC7678615. <https://doi.org/10.3892/mco.2020.2165>
22. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M; Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr*. 2003;22(4):415–421. PMID: 12880610. [https://doi.org/10.1016/s0261-5614\(03\)00098-0](https://doi.org/10.1016/s0261-5614(03)00098-0)
23. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(1):11–48. PMID: 27637832. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>
24. Бояринцев В.В., Евсеев М.А. *Метаболизм и нутритивная поддержка хирургического пациента: Руководство для врачей*. Онли-Пресс; 2017.
- Boyarintsev VV, Evseev MA. *Metabolism and Nutritional Support of the Surgical Patient: A Physician's Guide*. Onli-Press; 2017. (In Russ.).
25. Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med*. 1991;325(8):525–532. PMID: 1906987. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108223250801>
26. Morris K, Tuorto S, Gönen M, et al. Simple measurement of intra-abdominal fat for abdominal surgery outcome prediction. *Arch Surg*. 2010;145(11):1069–1073. PMID: 21079095. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.222>
27. Lee JS, Kim YS, Kim EY, Jin W. Prognostic significance of CT-determined sarcopenia in patients with advanced gastric cancer. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202700. PMID: 30125312. PMCID: PMC6101416. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202700>
28. Шахбазов Р, Паттарабанджирд О, Брайман К.Л., Алекберзаде А.В., Крылов Н.Н. Морфометрия жировой клетчатки для прогноза результатов тотальной панкреатэктомии с ауто-трансплантацией островков поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;(5):12–19. PMID: 32500684. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202005112>
- Shakhbazov R, Pattarabanjird O, Brayman KL, Alekberzade AV, Krylov NN. Morphometry of adipose tissue for prediction of the outcomes of total pancreatectomy with pancreatic islets autotransplantation in patients with chronic pancreatitis. *Khirurgiia (Mosk)*. 2020;(5):12–19. (In Russ.). PMID: 32500684. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202005112>
29. Dijksterhuis WPM, Latenstein AEJ, van Kleef JJ, et al. Cachexia and dietetic interventions in patients with esophagogastric cancer: a multicenter cohort study. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(2):144–152. PMID: 33418527. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.7615>

30. Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б. и др. Периоперационная нутритивная поддержка. Клинические рекомендации. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2018;(3):5–21. <https://doi.org/10.21320/1818-474x-2018-3-5-21>

Leyderman IN, Gritsan AI, Zabolotskikh IB, et al. Perioperative nutritional support. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. *Annals of Critical Care*. 2018;(3):5–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474x-2018-3-5-21>

31. Kanda M. Preoperative predictors of postoperative complications after gastric cancer resection. *Surg Today*. 2020;50(1):3–11. Published correction appears in *Surg Today*. 2020;50(3):321. PMID: 31535226. PMCID: PMC6949209. <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01877-8>

32. Carvalho ALM, Gonzalez MC, Sousa IM, et al. Low skeletal muscle radiodensity is the best predictor for short-term major surgical complications in gastrointestinal surgical cancer: a cohort study. *PLoS One*. 2021;16(2):e0247322. PMID: 33606786. PMCID: PMC7894883. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247322>

33. Zhou D, Zhang Y, Gao X, Yang J, Li G, Wang X. Long-term outcome in gastric cancer patients with different body composition score assessed via computed tomography. *J Invest Surg*. 2021;34(8):875–882. PMID: 31994947. <https://doi.org/10.1080/08941939.2019.1708997>

34. Kim KW, Lee K, Lee JB, et al. Preoperative nutritional risk index and postoperative one-year skeletal muscle loss can predict the prognosis of patients with gastric adenocarcinoma: a registry-based study. *BMC Cancer*. 2021;21(1):157. PMID: 33579228. PMCID: PMC7881577. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07885-7>

35. Hirahara N, Tajima Y, Fujii Y, et al. Prediction of postoperative complications and survival after laparoscopic gastrectomy using preoperative Geriatric Nutritional Risk Index in elderly gastric cancer patients. *Surg Endosc*. 2021;35(3):1202–1209. PMID: 32152675. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07487-7>

36. Дикова Т.С., Зацепина А.Ю., Федоринов Д.С., Лядов В.К. Саркопения, саркопеническое ожирение, миостеатоз как факторы неблагоприятного прогноза при опухолях желудочно-кишечного тракта: обзор литературы. *Современная онкология*. 2021;23(1):141–147. <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.1.200715>

Dikova TS, Zatssepina AY, Fedorinov DS, Lyadov VK. Sarcopenia, sarcopenic obesity, myosteatosis as factors of poor prognosis in gastrointestinal tract tumors: review. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(1):141–147. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.1.200715>

Сведения об авторах

Уваров Иван Борисович, д. м. н., доцент, профессор кафедры хирургии № 2 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет; заведующий онкологическим отделением № 3, Клинический онкологический диспансер № 1 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2725-3281>

Асипович Олеся Михайловна, аспирант кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет; врач-онколог онкологического отделения № 10, Клинический онкологический диспансер № 1 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9278-6335>

Дербенев Сергей Николаевич, аспирант кафедры хирургии № 2 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет; врач-онколог онкологического отделения № 3, Клинический онкологический диспансер № 1 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5403-4770>

Яценко Александр Витальевич, аспирант кафедры хирургии № 2 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет; врач-онколог онкологического отделения № 7, Клинический онкологический диспансер № 1 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9019-4520>

Андреев Дмитрий Валерьевич, ассистент кафедры лучевой диагностики № 2 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет; врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Клинический онкологический диспансер № 1 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3041-520X>

Порханов Владимир Алексеевич, д. м. н., академик РАН, профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет; главный врач, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Мануйлов Александр Михайлович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой хирургии № 2 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5928-6520>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Ivan B. Uvarov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor at Surgery Department No. 2, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University; Head of Oncology Unit No. 3, Clinical Oncology Dispensary No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2725-3281>

Olesia M. Asipovich, Postgraduate Student, Oncology Department with the Thoracic Surgery Course, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University; Oncologist, Oncology Unit No. 10, Clinical Oncology Dispensary No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9278-6335>

Sergey N. Derbenev, Postgraduate Student, Surgery Department No. 2, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University; Oncologist, Oncology Unit No. 3, Clinical Oncology Dispensary No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5403-4770>

Alexander V. Yashchenko, Postgraduate Student, Surgery Department No. 2, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University; Oncologist, Oncology Unit No. 7, Clinical Oncology Dispensary No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9019-4520>

Dmitry V. Andreev, Assistant Professor at Diagnostic Radiology Department No. 2, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University; Radiologist, Diagnostic Radiology Unit, Clinical Oncology Dispensary No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3041-520X>

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

Alexander M. Manuilov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Surgery Department No. 2, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5928-6520>

Conflict of interest: none declared.



Инкрустированные «забытые» мочеточниковые стенты, комбинированный эндоурологический подход к лечению

©В.В. Сергеев^{1*}, В.Л. Медведев^{2,3}, С.А. Габриэль^{1,3}, В.М. Дурлештер^{1,3}, В.В. Чурбаков¹, Г.А. Палагута^{2,3}, И.Г. Абоян¹, А.К. Исмаилов⁴

¹ Краевая клиническая больница № 2, Краснодар, Россия

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

³ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

⁴ Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия

* В.В. Сергеев, Краевая клиническая больница № 2, 350012, Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/2, Sergeev_vladimir888@mail.ru

Поступила в редакцию 20 ноября 2023 г. Исправлена 14 января 2024 г. Принята к печати 30 января 2024 г.

Резюме

Введение: С 1967 г. для дренирования верхних мочевыводящих путей как при экстренных, так и плановых операциях широко применяется стентирование мочеточников. Основной патологией, при которой используются стенты, является мочекаменная болезнь.

Цель: Ознакомить с опытом хирургического лечения пациентов с «забытыми» инкрустированными мочеточниковыми стентами с использованием комбинированного эндоурологического подхода.

Материалы и методы: Проспективно оценивались пациенты с инкрустированными мочеточниковыми стентами, которым с 2016 по 2022 г. были проведены эндоурологические вмешательства. Больные были разделены на группы по степени инкрустации стента, в соответствии с классификацией FECal. Между группами сравнивали длительность нахождения стента, количество и виды хирургических вмешательств, количество вмешательств до полного избавления от стента и конкрементов, продолжительность операции, время нахождения в больнице, осложнения, анализ конкрементов и частоту полного избавления от конкрементов за одну операцию.

Комбинированная эндоурологическая операция выполнялась при расположении пациента на операционном столе в позиции Valdivia, модифицированной Galdakao. Преимуществом данного расположения являлась возможность осуществления одномоментного антеградного и ретроградного доступов.

Результаты: 46 пациентов были включены в исследование и разделены на группы, в соответствии с классификацией FECal. У 38 больных стенты были успешно удалены за одну операцию. Среднее время операции, статус «без конкрементов» и частота осложнений составили $90,2 \pm 19,8$ мин, 78,3 и 32,6% соответственно. Общий объем инкрустации был выше при IV и V степени ($5,6 \pm 1,8$ и $7,6 \pm 2$ см³) по сравнению со всеми остальными степенями. Перкутанная нефролитотрипсия и цистолитотрипсия были наиболее частыми вмешательствами при IV и V степени. Уретеролитотрипсия обычно использовалась при инкрустации мочеточникового отдела стента, особенно в группах с I и III степенью. Кроме того, время операции было выше в группах IV–V по сравнению с I и II, поскольку в этих случаях чаще выполнялась перкутанная нефролитотрипсия. Ретроградная интратеренальная хирургия осуществлялась в 88% случаев при комбинированном подходе для оценки наличия конкрементов в чашечно-лоханочной системе почки. В 5 случаях гибкий уретерореноскоп был введен антеградно через перкутанный доступ для дезинтеграции инкрустации проксимальной части мочеточникового отдела стента. Осложнения возникли у 32,6% пациентов. Большинство осложнений (26%) было незначительным (лихорадка, боль, макрогематурия). В одном случае потребовалась эмболизация сегментарной почечной артерии по поводу ее ранения и кровотечения, в 2-х случаях – коррекция антибактериальной терапией, связанной с развитием пиелонефрита.

Выводы: Эндоскопический комбинированный подход у пациентов в положении «лежа на спине» по методике Valdivia, модифицированной Galdakao, является безопасным и эффективным, позволяет удалить инкрустированные «забытые» стенты в большинстве случаев за одну процедуру. Классификация FECal представляется полезной при планировании и прогнозировании хирургического вмешательства.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, мочеточниковый стент, эндоурологические операции

Цитировать: Сергеев В.В., Медведев В.Л., Габриэль С.А. и др. Инкрустированные «забытые» мочеточниковые стенты, комбинированный эндоурологический подход к лечению. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(1):78–85. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-78-85>



“Forgotten” Encrusted Ureteral Stents, Combined Endourological Approach

©Vladimir V. Sergeev^{1*}, Vladimir L. Medvedev^{2,3}, Sergey A. Gabriel^{1,3}, Vladimir M. Durleshter^{1,3},
Vasiliy V. Churbakov¹, George A. Palaguta^{2,3}, Ivan G. Aboyan¹, Adilet K. Ismailov⁴

¹ Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russian Federation

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

³ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

⁴ Patrice Lumumba Peoples' Friendship University, Moscow, Russian Federation

* Vladimir V. Sergeev, Regional Clinical Hospital No. 2, ulitsa Krasnykh Partizan 6/2, Krasnodar, 350012, Russian Federation, Sergeev_vladimir888@mail.ru

Received: November 20, 2023. Received in revised form: January 14, 2024. Accepted: January 30, 2024.

Abstract

Introduction: Ureteral stents have been widely used for drainage of the upper urinary tract during both emergency and elective surgical procedures since 1967. The main pathology in which these stents are used is urolithiasis.

Objective: To present our experience with the surgical treatment of patients with “forgotten” encrusted ureteral stents using a combined endourological approach.

Materials and methods: Patients with encrusted ureteral stents who underwent endourological procedures from 2016 to 2022 were prospectively evaluated. They were grouped based on the degree of stent encrustation according to the FECal classification. The duration of stent placement, number and types of surgical procedures, number of procedures before complete removal of the stent and concretions, surgery duration, hospital stay, complications, concrement analysis, and frequency of complete concrement removal per surgery were compared between the groups. The combined endourological procedure was performed with the patient placed in the Galdakao-modified supine Valdivia position. This position allows simultaneous antegrade and retrograde endourological access.

Results: The study included 46 patients grouped according to the FECal classification. In 38 patients, stents were successfully removed in a single procedure. The mean operative time, concrement-free status, and complication rate were 90.2 ± 19.8 minutes, 78.3%, and 32.6%, respectively. Total encrustation volume was higher for grades IV and V (5.6 ± 1.8 and 7.6 ± 2 cm³) compared with all the other grades. Percutaneous nephrolithotripsy and cystolithotripsy were the most common procedures in grades IV and V. Lithotripsy was commonly used for ureteral stent encrustation, especially in the groups with grades I and III. The operative time was longer in groups IV-V compared with groups I and II because percutaneous nephrolithotripsy was more frequent in these cases. Retrograde intrarenal surgery was performed in 88% of the cases with the combined approach to check whether concretions were present in the renal calyces and pelvis. In 5 cases, a flexible ureterorenoscope was advanced antegradely through a percutaneous access to disintegrate the encrustation of the proximal part of the stent's ureteral section. Complications occurred in 32.6% of the patients. Most complications (26%) were minor: fever, pain, or gross hematuria. One case required segmental renal artery embolization for bleeding, and antibiotic therapy associated with an attack of pyelonephritis was adjusted in 2 cases.

Conclusions: The endoscopic combined approach in the Galdakao-modified supine Valdivia position is a safe and effective technique that allows removal of “forgotten” encrusted stents, in most cases, in a single procedure. The FECal classification seems to be useful for surgical planning and prognosis.

Keywords: urolithiasis, ureteral stent, endourological procedures

Cite this article as: Sergeev VV, Medvedev VL, Gabriel SA, et al. “Forgotten” encrusted ureteral stents, combined endourological approach. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(1):78–85. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-78-85>

Введение

Мочеточниковые стенты (МС) применяются в мире с 1967 г. для дренирования верхних мочевыводящих путей при открытых, лапароскопических, робот-ассистированных и эндоскопических операциях как во время плановых, так и экстренных вмешательств. Впервые P.D. Zimskind и T.R. Fetter (1967) в Филадельфии установили стент пациенту с опухолью мочеточника [1]. С тех пор конструкции МС постоянно совершенствуются, вносятся изменения в состав материала, структуру, форму и покрытия [2]. Основной патологией, при которой используются МС, является мочекаменная болезнь (МКБ). По мере роста заболеваемости МКБ во всем мире увеличивалось и количество эндоурологических процедур, соответственно, изменялось и применение МС [3, 4]. А. Pietropaolo и соавт. (2019) в своем исследовании по ретроградной интратеральной хирургии представили информацию о том, что 80% урологов более чем

в половине всех выполняемых ими операций устанавливают мочеточниковые стенты [5]. Полученные данные подчеркивают распространенность применения МС, но существует и другая сторона их использования, связанная с негативным влиянием на качество жизни больных [6, 7]. При длительном нахождении МС в организме пациента развиваются такие осложнения, как болевой синдром и дизурия, гематурия, инкрустация, миграция и фрагментация стента, происходит образование вторичных конкрементов, развитие осложненных инфекций мочевых путей, снижение почечной функции вплоть до ее полной потери. Важную роль в процессе кристаллизации и инкрустации играют: время нахождения стента в организме, его физические особенности, мочекаменный анамнез пациента, наличие уреазпродуцирующих бактерий, цистинурия, гиперурикозурия [8, 9]. Также ускоренная инкрустация стентов происходит у пациентов с злокачественными новообразованиями,

иммуносупрессивными состояниями и синдромом мальабсорбции. Причинами того, что стент находился на месте в течение длительного времени или даже был «забыт», являются недисциплинированность пациента, его социальный статус, низкая степень осведомленности, отсутствие возможности своевременного оказания медицинской помощи [10, 11]. Удаление инкрустированного мочеточникового стента (ИМС) представляет собой серьезную задачу для уролога и требует в условиях современной хирургии минимально инвазивного комбинированного эндоурологического подхода [12]. А.А. Sancaktutar и соавт. (2012) отметили, что финансовая нагрузка, связанная с лечением пациентов с ИМС, в среднем в 6,9 раз выше (диапазон 1,8–21 раз), чем при стандартном удалении [13]. Однако, несмотря на все научные и практические достижения в области лечения пациентов с ИМС, данная проблема является достаточно сложной и требует использования новейшего оборудования, а самое главное профессиональных навыков и знаний врача.

Цель

Описание опыта хирургического лечения пациентов с «забытыми» инкрустированными мочеточниковыми стентами с использованием комбинированного эндоурологического подхода.

Материалы и методы

Проспективно оценивались пациенты с ИМС, которым проводились эндоурологические вмешательства с 2016 по 2022 г. Пациенты были разделены на группы по степени инкрустации стента по классификации FECal, которая является наиболее часто используемой в практике и помогает при планировании оперативного лечения. Между группами сравнивали длительность нахождения стента, объем и виды хирургических вмешательств, количество вмешательств до полного избавления от стента и конкрементов, продолжительность операции, время нахождения в больнице, осложнения, анализ конкрементов и частоту полного избавления от конкрементов за одну операцию. Система Forgotten Encrusted CALcified (FECal) классифицирует ИМС на 5 степеней:

Степень I – минимальные линейные инкрустации вдоль завитков.

Степень II – кольцевидная инкрустация, полностью покрывающая один из завитков.

Степень III – линейные инкрустации, полностью или частично покрывающие мочеточниковый отдел.

Степень IV – кольцевидные инкрустации, полностью покрывающие оба завитка.

Степень V – кольцевидные и линейные инкрустации, полностью покрывающие оба завитка и мочеточниковый отдел [14].

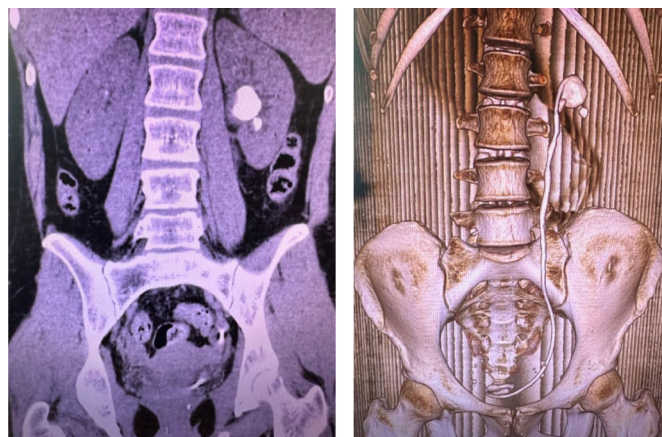


Рисунок 1. Фронтальный нативный МСКТ снимок с 3D-реконструкцией пациента с инкрустированным мочеточниковым стентом 5-й степени по классификации FECal
Figure 1. Frontal noncontrast multislice computed tomography (MSCT) scan and 3D reconstruction of a patient with an encrusted ureteral stent (grade V according to the FECal classification)

Всем пациентам проводился стандартный комплекс лабораторно-инструментальных исследований: УЗИ почек, мочевого пузыря и обзорная урография как стандарт обследования. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства и таза как в нативном виде, так и с внутривенным контрастным усилением выполнялась всем больным для оценки функции почек и определения степени инкрустации стентов (рис. 1). Объем каменной массы оценивался с помощью формулы объема эллипсоида (объем = $4/3 \times \pi \times a \times b \times c$). Оценка функции почек завершалась динамической ангиореносцинтиграфией. Пациентам с гидронефрозом выполнялась чрескожная пункционная нефростомия. Всем больным перед операцией проводилось бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности бактерий к антибактериальным препаратам. Учитывая профиль чувствительности, перед вмешательством в течение 24–72 ч осуществлялась антибактериальная терапия.

Комбинированная эндоурологическая операция выполнялась при расположении пациента на операционном столе в позиции Valdivia, модифицированной Galdakao, преимуществом которой является возможность осуществления одномоментного антеградного и ретроградного доступов. Каждая операция начиналась с цистоскопии, оценки степени инкрустации внутрипузырной части стента и выполнения литототрипсии на завитке. При наличии инкрустации мочеточникового отдела осуществлялась уретероскопия ригидным или гибким инструментом (с использованием и без мочеточникового кожуха). Для дезинтеграции инкрустации проксимального завитка диаметром более 2 см проводилась перкутанная, а при необходимости

гибкая интратренальная хирургия, при инкрустациях менее 2 см – преимущественно гибкая интратренальная хирургия. Для дезинтеграции конкрементов использовались гольмиевый или тулиевый лазеры с волокнами различного диаметра (270, 365, 600 мкм для гольмиевого и 200, 366, 550 мкм для тулиевого лазеров соответственно), а также ультразвуковой или пневматический литотриптер. Для извлечения фрагментов использовали фарцепт и нитиновые корзинки различной конфигурации. Статус «без камней» во время операции был подтвержден с помощью рентгеноскопии, уретероскопии, нефроскопии и (или) гибкой уретерореноскопии. В конце операции пациентам устанавливались мочеточниковый стент, нефростомический дренаж и уретральный катетер.

Результаты

В исследование были включены 46 пациентов, которым по поводу мочекаменной болезни были установлены мочеточниковые стенты. Пациенты были

разделены на группы, в соответствии с классификацией FECal, и сопоставимы по возрасту ($38,4 \pm 15,3$ года), полу (19,6% – мужчин, 80,4% – женщин), латерализации (58,7%/41,3% – права/левая стороны соответственно), ИМТ ($28,3 \pm 6,4$ кг/м²) и длительности нахождения стента в организме ($22,48 \pm 12,46$ мес.), объему инкрустации стента ($4,16 \pm 1,38$ см³) (табл. 1).

Статистическая обработка проводилась с помощью программы STATISTICA 12. Проверку данных на нормальное распределение производили с помощью теста Шапиро-Уилка. При этом по количественным признакам проверяли выражения $M \pm SD$, типа $28,3 \pm 6,4$. У 38 пациентов стенты были успешно удалены за одну операцию. Среднее время операции, статус «без конкрементов», общий процент осложнений и среднее время пребывания в стационаре составили $90,2 \pm 19,8$ мин, 78,3%, 32,5% и $4,7 \pm 1,6$ койко/дней соответственно (табл. 2, 3). Общий объем инкрустации был выше при IV и V степени ($5,6 \pm 1,8$ и $7,6 \pm 2$ см³) по сравнению со всеми остальными степенями.

Таблица 1

Распределение пациентов по степени инкрустации мочеточниковых стентов и исходных параметров

Table 1

Distribution of patients by degree of stent encrustation and baseline parameters

Параметры Parameters	I степень Grade I	II степень Grade II	III степень Grade III	IV степень Grade IV	V степень Grade V	Итого Total
Количество пациентов Number of patients	6	8	10	10	12	46
Возраст (годы) Age (years)	$38,5 \pm 14,2$	$37,2 \pm 16,7$	$36,4 \pm 12,1$	$39,3 \pm 15,2$	$40,6 \pm 18,3$	$38,4 \pm 15,3$
Сторона правая/левая (%) Right/left side (%)	66,7/33,3	50/50	60/40	40/60	66,7/33,3	58,7/41,3
Пол муж/жен (%) Male/female (%)	12,5/87,5	20/80	16,6/83,3	8,33/91,6	21,4/78,6	19,6/80,4
ИМТ (кг/м ²) BMI (kg/m ²)	$26,2 \pm 5,2$	$28,7 \pm 6,6$	$29,2 \pm 7,3$	$28,6 \pm 6,2$	$28,8 \pm 6,7$	$28,3 \pm 6,4$
Длительность нахождения стента в организме (мес.) Duration of stent placement (months)	$10,8 \pm 6,2$	$20,4 \pm 10,3$	$19,4 \pm 12,8$	$29,6 \pm 15,6$	$32,2 \pm 17,4$	$22,48 \pm 12,46$
Объем инкрустации (см ³) Volume encrustation (cm ³)	$1,4 \pm 0,5$	$2,4 \pm 1,2$	$3,8 \pm 1,4$	$5,6 \pm 1,8$	$7,6 \pm 2$	$4,16 \pm 1,38$

Таблица 2

Результаты комбинированного эндоскопического подхода при лечении пациентов с инкрустированными мочеточниковыми стентами

Table 2

Results of the combined endoscopic approach in treatment of patients with encrusted ureteral stents

Параметры Parameters	I степень Grade I	II степень Grade II	III степень Grade III	IV степень Grade IV	V степень Grade V	Итого Total
Среднее время операции (мин) Mean operative time (min)	35 ± 12	65 ± 16	98 ± 14	115 ± 25	138 ± 32	$90,2 \pm 19,8$
Статус «без конкрементов» (%) Concrement-free status (%)	100	87,5	80	70	66,7	78,3
Время пребывания в стационаре (койко/дни) Hospital stay (hospital bed days)	2 ± 1	$2,5 \pm 1$	$4 \pm 1,5$	$7 \pm 2,5$	8 ± 2	$4,7 \pm 1,6$

Таблица 3
Возникшие осложнения по классификации Clavien-Dindo
Table 3
Complications according to the Clavien-Dindo classification

Параметры Parameters	I степень Grade I %	II степень Grade II %	III степень Grade III %	IV степень Grade IV %	V степень Grade V %	Итого Total %
Без осложнений <i>No complications</i>	100	75	70	60	50	67,4
I степень <i>Grade I</i>	0	25	30	30	33,3	26
II степень <i>Grade II</i>	0	0	0	0	0	0
IIIa степень <i>Grade IIIa</i>	0	0	0	10	8,3	4,3
IIIb степень <i>Grade IIIb</i>	0	0	0	0	8,3	2,2
IVa степень <i>Grade IVa</i>	0	0	0	0	0	0
IVb степень <i>Grade IVb</i>	0	0	0	0	0	0

Таблица 4
Состав конкрементов/степень инкрустации
Table 4
Composition of concrements/degree of encrustation

	I степень Grade I %	II степень Grade II %	III степень Grade II %	IV степень Grade IV %	V степень Grade V %	Итого Total %
Оксалат кальция <i>Calcium oxalate</i>	66,6	87,5	70	60	75	71,7
Фосфат кальция <i>Calcium phosphate</i>	16,6	12,5	10	20	8,3	13
Струвит <i>Struvite</i>	0	0	10	0	8,3	4,3
Смешанный состав <i>Mixed composition</i>	16,6	0	10	20	8,3	10,9

Анализ конкрементов показал, что при любой степени инкрустации МС в составе преобладал оксалат кальция (табл. 4). Перкутанная нефролитотрипсия и цистолитотрипсия были наиболее частыми вмешательствами при IV и V степени. Уретеролитотрипсия обычно выполнялась при инкрустации мочеточникового отдела стента, особенно в группах I и III степени. Кроме того, время операции было выше в группах IV и V по сравнению с I и II, поскольку в этих случаях чаще выполнялась перкутанная нефролитотрипсия. Ретроградная интратеренальная хирургия проводилась в 88% случаев при комбинированном подходе для оценки наличия конкрементов в чашечно-лоханочной системе почки. В 5 случаях гибкий уретерореноскоп вводился антеградно через перкутанный доступ для дезинтеграции инкрустации проксимальной части мочеточникового отдела стента. Оценка осложнений осуществлялась с помощью классификации Clavien-Dindo. Осложнения были зарегистрированы у 32,6% пациентов. Большинство осложнений (26%) было незначительным

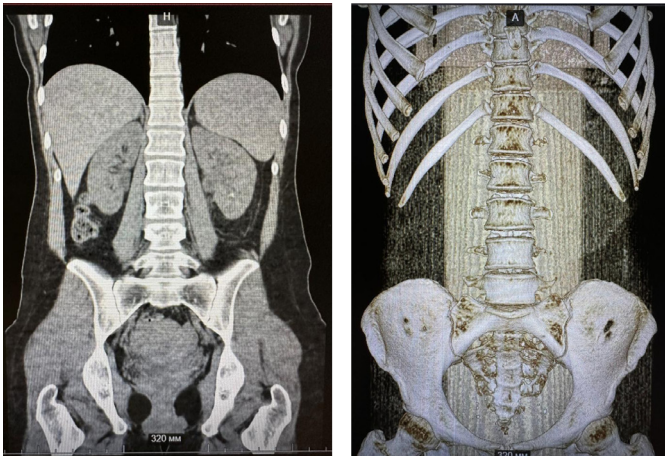


Рисунок 2. Фронтальный нативный МСКТ снимок с 3D-реконструкцией пациента с инкрустированным мочеточниковым стентом 5-й степени по классификации FECal через 6 мес. с момента операции
Figure 2. Frontal noncontrast MSCT scan and 3D reconstruction of a patient with an encrusted ureteral stent (grade V according to the FECal classification) 6 months after surgery

(лихорадка, боль, макрогематурия), в одном случае потребовалась эмболизация сегментарной почечной артерии по причине ее ранения и развития кровотечения, в 2-х случаях – коррекция антибактериальной терапией, вызванной развитием пиелонефрита. Решение об удалении резидуальных конкрементов принималось индивидуально, в зависимости от их размера, расположения, плотности и состава. Период наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде составил 12 ± 6 мес. С целью контроля наличия резидуальных конкрементов через 6 мес. с момента операции выполнялась низкодозная МСКТ в нативном виде (рис. 2).

Обсуждение

Инкрустация мочеточникового стента – одно из наиболее серьезных осложнений, возникающих во время его нахождения в организме пациента [15]. Комбинированные эндоурологические операции являются краеугольным камнем в избавлении пациентов от инкрустированных стентов [16, 17]. Некоторые исследователи сообщают о высоких показателях использования эндоурологических методов в условиях одной операции [17–19]. Однако для успешного освобождения пациента от стента и конкрементов обычно требуется несколько операций и различных хирургических техник [20, 21]. Визуализация при помощи МСКТ играет ключевую роль в оценке степени инкрустации стента и определении соответствующей хирургической тактики. Кроме того, оценка общего объема конкрементов, их размеров и локализации имеет прогностическое значение в количестве операций, которые могут потребоваться, а МСКТ с контрастным усилением помогает оценить функцию почек [21]. Почка с резким снижением функции $< 5\%$ с высокой степенью инкрустации стента, а также большим количеством вторичных конкрементов, требует нефрэктомии [15]. Если на обзорной рентгенограмме не видно инкрустации, можно попытаться удалить стент ретроградно. В идеале это должно осуществляться под рентгеновским контролем для четкой визуализации расправления проксимального завитка стента во время удаления. Если при попытке извлечения стента возникает какое-либо сопротивление, следует немедленно прекратить тракцию, поскольку возникает высокий риск отрыва или повреждения мочеточника. Дистанционная ударноволновая литотрипсия может быть вариантом в случаях с проксимальной инкрустацией, но часто оказывается неэффективной [19].

Y. Bostanci и соавт. (2012) сообщили о лечении 19 пациентов с использованием комбинированного подхода, заявили о низкой частоте осложнений, но не описали результаты после оперативного лечения [17]. V. Ulker и соавт. (2019) пролечили 17 пациентов с показателем «без конкрементов» (58,9%) за одну процедуру [18]. Р.С. Францев и А.В. Кучук (2023)

описали клинический случай лечения пациентки с забытыми инкрустированными стентами с 2-х сторон, которые были успешно удалены за одно оперативное вмешательство [22]. Р.С. Байбиков (2019) выполнил цистолитотомию у ребенка 5 лет с инкрустированным дистальным отделом стента [23].

Учитывая, что лечение таких пациентов является сложной задачей, требует высокого профессионализма врача, оснащения операционной высокотехнологичным оборудованием, такую категорию больных необходимо направлять в крупные урологические центры с опытным персоналом. В системе FECal, по сравнению с другими классификациями, учитывается расположение и размер инкрустации, она проста в использовании, позволяет выбрать оптимальный метод оперативного лечения в каждом конкретном случае и спрогнозировать исход.

Профилактика – это лучшее лечение. Следует проводить просветительскую работу с пациентами, указывать в выписном эпикризе сроки удаления стентов, осуществлять запись на повторную госпитализацию, вести диспансеризацию, медицинскую документацию с фиксацией каждого пациента с установленным стентом. Однако, если возникает такая драматическая ситуация, описанная стратегия, на наш взгляд, является рациональной и успешной.

Выводы

Лечение пациентов с ИМС представляет собой серьезную проблему, требующую мультимодального подхода с применением передового хирургического оборудования и современного оснащения операционной. Эндоскопический комбинированный доступ у пациентов в положении лежа на спине Valdivia, модифицированном Galdakao, является безопасным и эффективным, в большинстве случаев дает возможность удалить инкрустированные «забытые» стенты за одну процедуру.

Классификация FECal, МСКТ органов мочевого выделительной системы с 3D реконструкцией представляется полезной при планировании и прогнозировании хирургического вмешательства, позволяет предположить количество оперативных вмешательств и выбрать наиболее оптимальную комбинацию эндоскопических методик в конкретной ситуации у конкретного пациента.

Вклад авторов

Разработка концепции: все авторы

Разработка методологии: В.В. Сергеев

Сбор, анализ и интерпретация данных: В.В. Чурбаков,

Г.А. Палагута, И.Г. Абоян, А.К. Исмаилов, В.В. Сергеев

Подготовка и редактирование текста: В.Л. Медведев,

С.А. Габриэль, В.В. Сергеев

Утверждение окончательного варианта статьи:

В.В. Сергеев, В.Л. Медведев, С.А. Габриэль, В.М. Дурлештер

Author contributions

Conceptualization: All authors

Methodology: Sergeev

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Churbakov, Palaguta, Aboyan, Ismailov, Sergeev

Manuscript drafting and revising: Medvedev, Gabriel, Sergeev

Final approval of the version to be published: Sergeev,

Medvedev, Gabriel, Durlshter

Литература/References

1. Zimskind PD, Fetter TR, Wilkerson JL. Clinical use of long-term indwelling silicone rubber ureteral splints inserted cystoscopically. *J Urol.* 1967;97(5):840–844. PMID: 6025928. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)63130-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)63130-6)
2. Mosayyebi A, Vijayakumar A, Yue QY, et al. Engineering solutions to ureteral stents: material, coating and design. *Cent European J Urol.* 2017;70(3):270–274. PMID: 29104790. PMCID: PMC5656375. <https://doi.org/10.5173/ceju.2017.1520>
3. Hill AJ, Basourakos SP, Lewicki P, et al. Incidence of kidney stones in the United States: the continuous National Health and Nutrition Examination Survey. *J Urol.* 2022;207(4):851–856. PMID: 34854755. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002331>
4. Geraghty RM, Jones P, Somani BK. Worldwide trends of urinary stone disease treatment over the last two decades: a systematic review. *J Endourol.* 2017;31(6):547–556. PMID: 28095709. <https://doi.org/10.1089/end.2016.0895>
5. Pietropaolo A, Bres-Niewada E, Skolarikos A, et al. Worldwide survey of flexible ureteroscopy practice: a survey from European Association of Urology sections of young academic urologists and uro-technology groups. *Cent European J Urol.* 2019;72(4):393–397. PMID: 32015909. PMCID: PMC6979553. <https://doi.org/10.5173/ceju.2019.0041>
6. Joshi HB, Stainthorpe A, MacDonagh RP, Keeley FX Jr, Timoney AG, Barry MJ. Indwelling ureteral stents: evaluation of symptoms, quality of life and utility. *J Urol.* 2003;169(3):1065–1069. PMID: 12576847. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000048980.33855.90>
7. Galal E, Abdelhamid MH, Fath El-Bab T, Abdelhamid A. The role of mirabegron in relieving double-J stent-related discomfort: a randomized controlled clinical trial. *Cent European J Urol.* 2021;74(1):76–80. PMID: 33976920. PMCID: PMC8097652. <https://doi.org/10.5173/ceju.2021.0273.R2>
8. Wang Z, Zhang Y, Zhang J, Deng Q, Liang H. Recent advances on the mechanisms of kidney stone formation (review). *Int J Mol Med.* 2021;48(2):149. PMID: 34132361. PMCID: PMC8208620. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4982>
9. Legrand F, Saussez T, Ruffion A, et al. Double Loop ureteral stent encrustation according to indwelling time: results of a European multicentric study. *J Endourol.* 2021;35(1):84–90. PMID: 32799700. <https://doi.org/10.1089/end.2020.0254>
10. El-Tatawy H, El-Abd AS, Gameel TA, et al. Management of ‘forgotten’ encrusted JJ stents using extracorporeal shockwave lithotripsy: a single-centre experience. *Arab J Urol.* 2019;17(2):132–137. PMID: 31285925. PMCID: PMC6600063. <https://doi.org/10.1080/2090598X.2019.1595485>
11. Weedon JW, Coburn M, Link RE. The impact of proximal stone burden on the management of encrusted and retained ureteral stents. *J Urol.* 2011;185(2):542–547. PMID: 21168868. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.09.085>
12. Adanur S, Ozkaya F. Challenges in treatment and diagnosis of forgotten/encrusted double-J ureteral stents: the largest single-center experience. *Ren Fail.* 2016;38(6):920–926. PMID: 27089423. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2016.1172928>
13. Sancaktutar AA, Söylemez H, Bozkurt Y, Penbegül N, Atar M. Treatment of forgotten ureteral stents: how much does it really cost? A cost-effectiveness study in 27 patients. *Urol Res.* 2012;40(4):317–325. PMID: 21833788. <https://doi.org/10.1007/s00240-011-0409-3>
14. Acosta-Miranda AM, Milner J, Turk TM. The FECal Double-J: a simplified approach in the management of encrusted and retained ureteral stents. *J Endourol.* 2009;23(3):409–415. PMID: 19265471. <https://doi.org/10.1089/end.2008.0214>
15. Singh I, Gupta NP, Hemal AK, Aron M, Seth A, Dogra PN. Severely encrusted polyurethane ureteral stents: management and analysis of potential risk factors. *Urology.* 2001;58(4):526–531. PMID: 11597531. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01317-6](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01317-6)
16. Rana AM, Saboo A. Management strategies and results for severely encrusted retained ureteral stents. *J Endourol.* 2007;21(6):628–632. PMID: 17638560. <https://doi.org/10.1089/end.2006.0250>
17. Bostanci Y, Ozden E, Atac F, Yakupoglu YK, Yilmaz AF, Sarikaya S. Single session removal of forgotten encrusted ureteral stents: combined endourological approach. *Urol Res.* 2012;40(5):523–529. PMID: 22160282. <https://doi.org/10.1007/s00240-011-0442-2>
18. Ulker V, Celik O. Endoscopic, single-session management of encrusted, forgotten ureteral stents. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(3):58. PMID: 30813602. PMCID: PMC6473799. <https://doi.org/10.3390/medicina55030058>
19. Alnadhari I, Alwan MA, Salah MA, Ghilan AM. Treatment of retained encrusted ureteral Double-J stent. *Arch Ital Urol Androl.* 2019;90(4):265–269. PMID: 30655638. <https://doi.org/10.4081/aiua.2018.4.265>
20. Pais VM Jr, Chew B, Shaw O, et al. Percutaneous nephrolithotomy for removal of encrusted ureteral stents: a multicenter study. *J Endourol.* 2014;28(10):1188–1191. PMID: 24745371. <https://doi.org/10.1089/end.2014.0004>
21. Weedon JW, Coburn M, Link RE. The impact of proximal stone burden on the management of encrusted and retained ureteral stents. *J Urol.* 2011;185(2):542–547. PMID: 21168868. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.09.085>
22. Францев Р.С., Кучук А.В. «Забытые» инкрустированные мочеточниковые стенты. *Исследования и практика в медицине.* 2023;10(3):97–103.
23. Frantsev RS, Kuchuk AV. «Forgotten» encrusted ureteral stents. *Research and Practical Medicine Journal.* 2023;10(3):97–103. (In Russ.).
24. Байбиков Р.С. Забытый мочеточниковый стент у ребенка младшего возраста. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2019;(4):122–125. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-4-122-125>
25. Baybikov RS. Forgotten ureteral stent in a young child. *Experimental and Clinical Urology.* 2019;(4):122–125. (In Russ.). <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-4-122-125>

Сведения об авторах

Сергеев Владимир Витальевич, к. м. н., заведующий отделением урологии № 1, Краевая клиническая больница № 2 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4625-9689>

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

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

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

Чурбаков Василий Вячеславович, врач-уролог, отделение урологии № 1, Краевая клиническая больница № 2 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6442-6161>

Палагута Георгий Александрович, ассистент кафедры урологии, Кубанский государственный медицинский университет; врач-уролог урологического отделения № 1, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3462-8766>

Абоян Иван Грантович, врач-уролог, отделение урологии № 1, Краевая клиническая больница № 2 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0007-8922-0470>

Исмаилов Адилет Камчыбекович, аспирант, кафедра урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5639-2280>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Vladimir V. Sergeev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Urology Unit No. 1, Regional Clinical Hospital No. 2 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4625-9689>

Vladimir L. Medvedev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Urology Department, Kuban State Medical University; Deputy

Chief Physician for Urology, Head of the Regional Uronephrology Center, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8335-2578>

Sergey A. Gabriel, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Surgery Department No. 3, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University; Chief Physician, Regional Clinical Hospital No. 2 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0755-903X>

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

Vasiliy V. Churbakov, Urologist, Urology Unit No. 1, Regional Clinical Hospital No. 2 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6442-6161>

George A. Palaguta, Assistant Professor at the Urology Department, Kuban State Medical University; Urologist, Urology Unit No. 1, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3462-8766>

Ivan G. Aboyan, Urologist, Urology Unit No. 1, Regional Clinical Hospital No. 2 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0007-8922-0470>

Adilet K. Ismailov, Postgraduate Student, Department of Urology and Operative Nephrology with Oncourology Course, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5639-2280>

Conflict of interest: none declared.



Компьютерная томография ушибов головного мозга у детей до 3 лет

©Е.С. Зайцева, Т.А. Ахадов, А.Д. Маматкулов, О.В. Божко, М.В. Ублинский*, И.А. Мельников, Д.Н. Хусаинова

НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

* М.В. Ублинский, НИИ НДХИТ, 119180, Москва, ул. Большая Полянка, 22, maxublinsk@mail.ru

Поступила в редакцию 16 ноября 2023 г. Исправлена 3 декабря 2023 г. Принята к печати 20 декабря 2023 г.

Резюме

Введение: Ушибы головного мозга случаются примерно в 43% случаев тупой травмы головы. При этом поражаются преимущественно извилины, хотя при тяжелой черепно-мозговой травме (ЧМТ) возможно поражение субкортикального белого вещества и глубоких структур мозга. Компьютерная томография (КТ) головного мозга используется для оценки всех форм внутричерепных повреждений, переломов, отека головного мозга и других сопутствующих повреждений.

Цель исследования: Проанализировать возможности компьютерной томографии в диагностике ушибов головного мозга в остром периоде ЧМТ у детей в возрасте до 3 лет.

Материалы и методы: В период с 2021–2022 гг. с помощью 128-срезового томографа Philips Ingenuity Elite у 1334 детей с ЧМТ в возрасте до 3 лет выполнены КТ-исследования. Изучены результаты КТ 730 мальчиков и 604 девочек. Зоной интереса у исследованных детей с ЧМТ являлись череп и шейный отдел позвоночника. Контрастирование у детей от 0 до 3 лет при ЧМТ не использовалось. Диапазон эффективной дозы варьировался в диапазоне от 1,27 до 1,91 мЗв.

Результаты: У 448 (87,84%) из 510 детей диагностированы переломы костей черепа, у 366 (81,7%) – в сочетании с интракраниальными повреждениями, из них у 262 (71,58%) пациентов травма оценена как тяжелая (шкала комы Глазго ≤ 8), оперировано 36 (9,83%) пациентов. Ушибы головного мозга диагностированы у 58,5% (214/366) детей. Ушибы, 98% которых были геморрагическими, имели различный объем, степень кровоизлияния и соответственно отека. Очаги ушибов располагались в лобных (37,1%), височных (34,3%) и теменных (20,6%), реже в затылочных долях (8%).

Заключение: КТ является предпочтительным методом визуализации в условиях острой черепно-мозговой травмы, что позволяет точно обнаружить и оперативно выполнить адекватное лечение ушибов головного мозга, предупредить вторичные травматические изменения. КТ-сканирование является основным инструментом исследования и должно выполняться у всех детей с ЧМТ в первые часы после травмы.

Ключевые слова: младенцы, дети младшего возраста, магнитно-резонансная томография, черепно-мозговая травма, ушибы головного мозга

Цитировать: Зайцева Е.С., Ахадов Т.А., Маматкулов А.Д. и др. Компьютерная томография ушибов головного мозга у детей до 3 лет. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(1):86–93. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-86-93>

Computed Tomography of Cerebral Contusions in Children Younger Than 3 Years

©Ekaterina S. Zaytseva, Tolibdzhon A. Akhadov, Alisher D. Mamatkulov, Olga V. Bozhko, Maxim V. Ublinskiy*, Ilia A. Melnikov, Daria N. Khusainova

Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

* Maxim V. Ublinskiy, Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma, ulitsa Bolshaya Polyanka 22, Moscow, 119180, Russian Federation, maxublinsk@mail.ru

Received: November 16, 2023. Received in revised form: December 3, 2023. Accepted: December 20, 2023.

Abstract

Background: Cerebral contusions occur in approximately 43% of blunt head trauma cases. The gyri are predominantly affected, although severe traumatic brain injury (TBI) may damage the subcortical white matter and deep structures within the brain. Computed tomography (CT) of the brain is used to evaluate all forms of intracranial injuries, fractures, cerebral edema, and other associated injuries.

Objective: To analyze the CT potential in the diagnosis of cerebral contusions during the acute phase of TBI in children younger than 3 years.

Materials and methods: In 2021–2022 we performed CT using a Philips Ingenuity Elite 128 slice CT scanner in 1334 children with TBI (730 boys and 604 girls younger than 3 years). The area of interest in the examined children was the skull and cervical spine. We did not use enhancement. The effective dose range varied from 1.27 to 1.91 mSv.



Results: Of 510 children, 448 (87.84%) patients had skull fractures that combined with intracranial injuries in 366 (81.7%) children, with 262 (71.58%) of them having severe injuries (Glasgow Coma Scale ≤ 8) and 36 (9.83%) of them undergoing surgery. Cerebral contusions were diagnosed in 58.5% (214 of 366) of children. Contusions (98% of which were hemorrhagic) had different volumes and degrees of hemorrhage and edema. The foci of contusions were in the frontal (37.1%), temporal (34.3%), parietal (20.6%), and, less often, occipital (8%) lobes.

Conclusions: CT is the preferred imaging modality in acute TBI, which enables to accurately detect and adequately treat cerebral contusions, preventing secondary injuries. CT is the main diagnostic tool and should be performed in all children with TBI within the first hours after injury.

Keywords: infants, young children, magnetic resonance imaging, traumatic brain injury, cerebral contusion

Cite this article as: Zaytseva ES, Akhadov TA, Mamatkulov AD, et al. Computed tomography of cerebral contusions in children younger than 3 years. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(1):86–93. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-86-93>

Введение

Ушибы головного мозга – это первичные повреждения вещества головного мозга, возникающие в результате травмы в зонах удара и контрудара, чаще всего вблизи костных выступов или на неровных участках дна передней или средней черепной ямки [1–4]; случаются примерно в 43% тупой травмы головы и сопровождаются поражением конвекситальных и базальных отделов головного мозга. При тяжелой черепно-мозговой травме (ЧМТ) также отмечается повреждение глубинных структур мозга [5–7]. На КТ изображениях геморагические ушибы визуализируются как корковые зоны с перифокальным отеком (гиподенсные зоны со сглаженностью дифференцировки серого и белого вещества и с неравномерными краями) [8–10]. Размеры ушибов головного мозга, выявленные при КТ, находятся в диапазоне от единичных мелких – до крупных сливных. Компьютерная томография является чувствительным методом диагностики в острой фазе ЧМТ.

J.J. Heit и соавт. (2017) описывали в своей работе увеличение отека головного мозга и образование крупных сливных геморагий у части пациентов с ЧМТ [11]. В связи с этим КТ, выполненная повторно (через 24–48 ч. после ЧМТ), часто выявляет дополнительные очаги ушибов, зоны кровоизлияния, а также нарастание диффузного отека.

Компьютерная томография, наряду с рентгенографией, является первичным методом визуализации для оценки ЧМТ. Кроме того, КТ можно выполнить за несколько секунд с тонкими срезами, которые можно реконструировать в любой плоскости, а также получить 3D изображения. КТ головного мозга используется для оценки всех форм внутричерепных повреждений, переломов, отека головного мозга и других сопутствующих повреждений.

Цель исследования

Анализ диагностической значимости КТ в визуализации ушибов головного мозга у детей до 3-х лет в остром периоде ЧМТ.

Материалы и методы

В период с 2021–2022 в НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии компьютерная томография выполнена у 1334 детей с ЧМТ в возрасте до 3-х лет.

Использовался 128-срезовый томограф Philips Ingenuity Elite 128. Минимальный возраст ребенка был 15 дней, максимальный – полных 3 года, средний возраст детей – 1 год 6 мес. Исследованы 730 мальчиков и 604 девочки.

Зоной интереса у детей с ЧМТ являлись череп и шейный отдел позвоночника. КТ для максимального снижения лучевой нагрузки проводилось с индивидуальным подбором параметров рентгеновской трубки (kV и mAs), с учетом веса и возраста пациента, использовалась программа iDose4. Шаг сканирования – 0,75 мм, толщина среза – 0,75 мм. Контрастирование у детей от 0 до 3 лет при ЧМТ не использовалось. Диапазон эффективной дозы варьировался в диапазоне от 1,27 до 1,91 мЗв.

У 510 (38,2%) из 1334 детей с ЧМТ, которым была проведена КТ, были выявлены макроструктурные повреждения головного мозга, у остальных 824 (61,8%) травматических изменений не диагностировано. На основании клинической симптоматики и анамнеза был установлен диагноз «сотрясение головного мозга», и они были выписаны в сроки от 3-х до 7 сут., согласно клиническим рекомендациям и приказу МЗ РФ № 931н от 15.11.12 г.

Результаты

В нашем исследовании самыми частыми причинами ЧМТ у детей были: прямой удар, где преобладали падения с высоты – 69,4% (n = 354), травмы от падения на ребенка тяжелого предмета – 14,3% (n = 73), побои – 4,1% (n = 21), а также более половины наблюдений (n = 47 из 62 детей) – дорожно-транспортные происшествия.

У 448 (87,84%) из 510 детей были диагностированы переломы костей черепа, сочетавшиеся у 366 (81,7%) с интракраниальными повреждениями, из них – ушибы головного мозга выявлены у 214 детей. У 154 (71,58%) пациентов с ушибами головного мозга травма оценена как тяжелая (шкала комы Глазго (ШКТ) ≤ 8).

Ушибы головного мозга были как у детей с переломами костей черепа (рис. 1, 2), так и без них – 62 (12,16%) (рис. 3), а у 68 (18,6%) детей ушибы головного мозга были по типу контрударной травмы (рис. 4). 98% (n = 210) ушибов головного мозга оценены как геморагические ушибы, остальные 2%

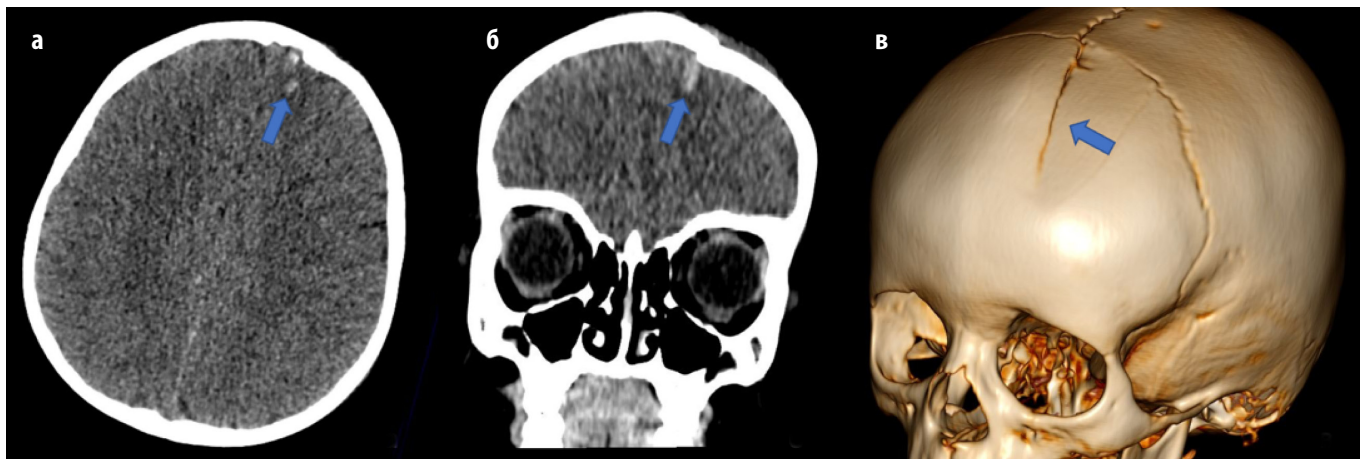


Рисунок 1. Вдавленный перелом лобной кости. Очаги геморрагического ушиба в лобной доле. а – аксиальная плоскость; б – коронарная плоскость; в – 3D реконструкция

Figure 1. Depressed frontal bone fracture. The foci of hemorrhagic contusion are in the frontal lobe. a – axial plane; б – coronal plane; в – 3D reconstruction

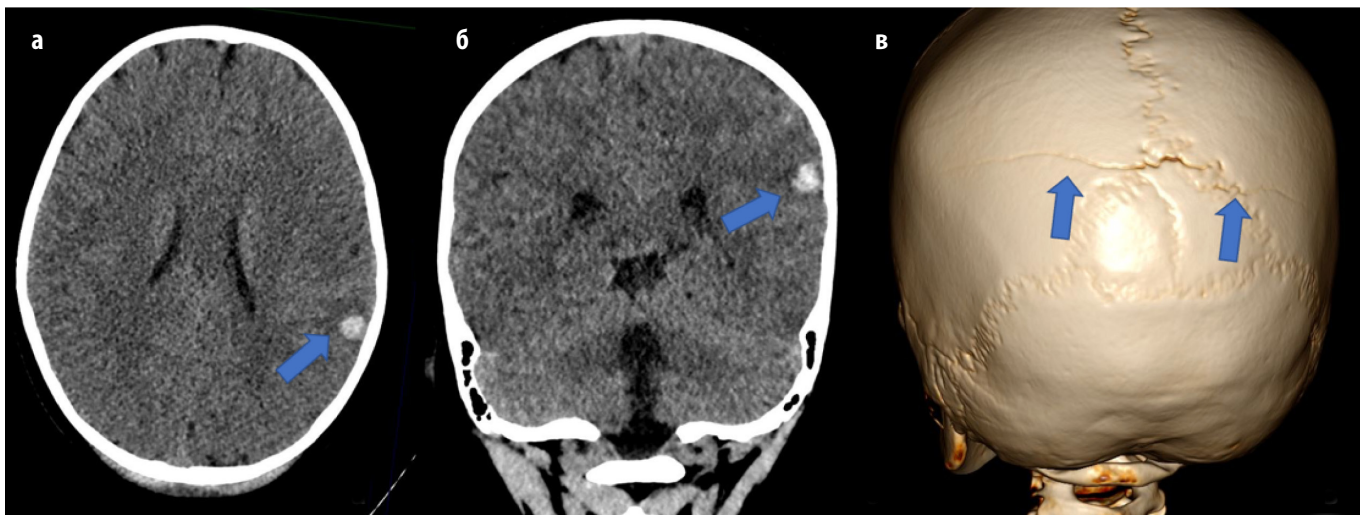


Рисунок 2. Линейный перелом обеих теменных костей. Очаг геморрагического ушиба в левой теменной доле. а – аксиальная плоскость; б – коронарная плоскость; в – 3D реконструкция

Figure 2. Linear fracture of both parietal bones. The focus of hemorrhagic contusion is in the left parietal lobe. a – axial plane; б – coronal plane; в – 3D reconstruction

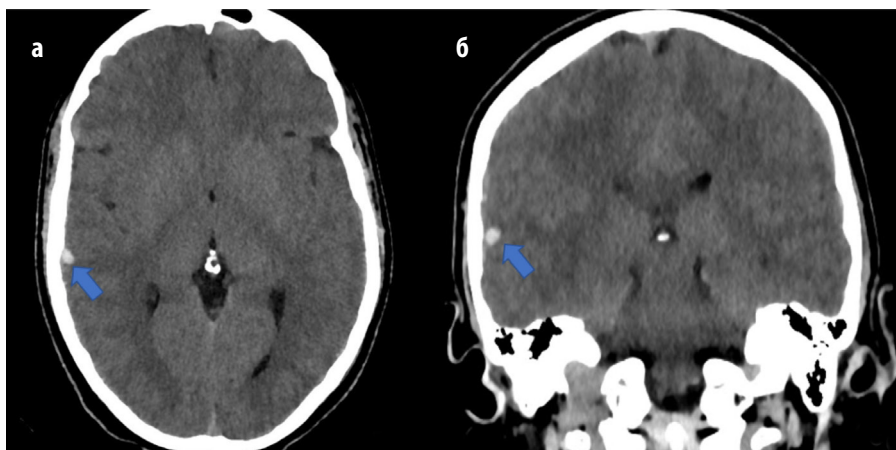


Рисунок 3. Очаг геморрагического ушиба правой теменной доли без признаков костно-травматических повреждений. а – аксиальная плоскость; б – коронарная плоскость

Figure 3. The focus of hemorrhagic contusion of the right parietal lobe shows no signs of bone and traumatic injuries. a – axial plane; б – coronal plane

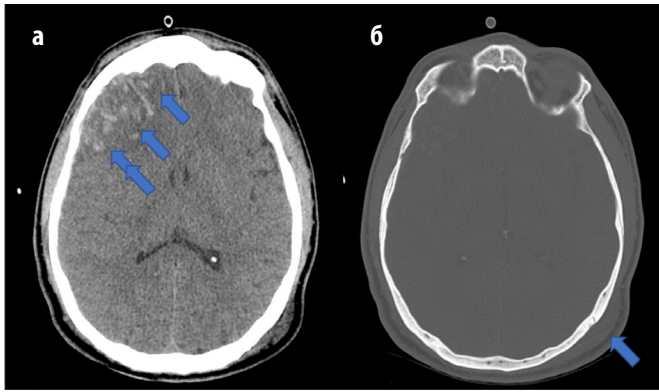


Рисунок 4. Множественные участки геморрагических ушибов лобной и теменной долей справа по типу «противоудара». Ушиб мягких тканей затылочной области слева без признаков костно-травматических повреждений.

a – аксиальная плоскость; *б* – аксиальная плоскость (режим костной визуализации)
Figure 4. Multiple areas of hemorrhagic contusions of the frontal and parietal lobes (contrecoup injuries) on the right. Injury to the soft tissues of the occipital region on the left with no signs of bone and traumatic injuries. *a* – axial plane; *б* – axial plane (bone imaging view)

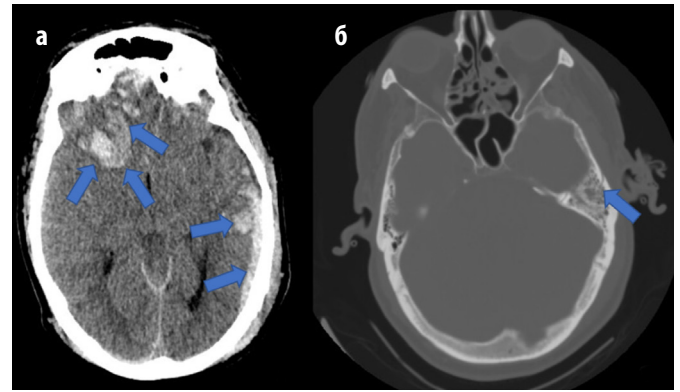


Рисунок 5. Множественные геморрагические ушибы в лобной доле справа и височной доле слева. Субдуральная гематома слева. Перелом височной кости слева.

a – аксиальная плоскость; *б* – аксиальная плоскость (режим костной визуализации)
Figure 5. Multiple hemorrhagic contusions in the frontal lobe on the right and the temporal lobe on the left. Subdural hematoma on the left. Temporal bone fracture on the left. *a* – axial plane; *б* – axial plane (bone imaging view)

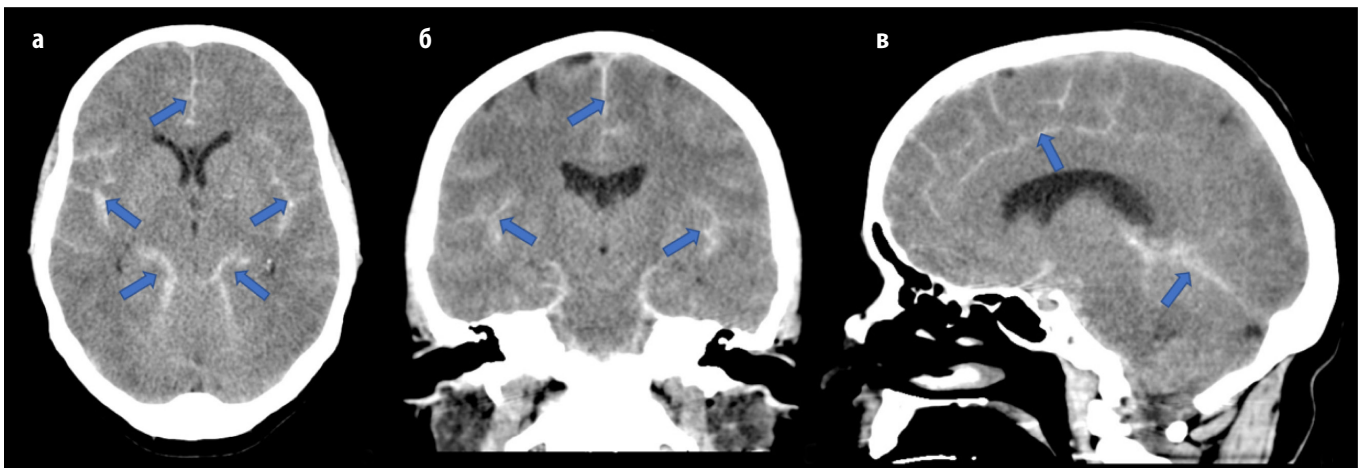


Рисунок 6. Травматическое диффузное субарахноидальное кровоизлияние. *a* – аксиальная плоскость; *б* – коронарная плоскость; *в* – сагиттальная плоскость

Figure 6. Traumatic diffuse subarachnoid hemorrhage. *a* – axial plane; *б* – coronal plane; *в* – sagittal plane

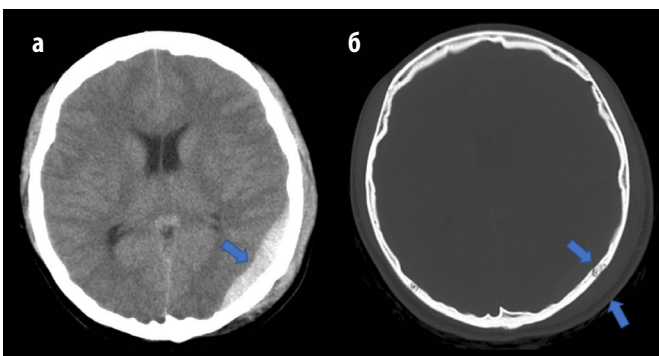


Рисунок 7. Субдуральная гематома левой затылочной области. Перелом затылочной кости по лямбдовидному шву слева. Ушиб мягких тканей затылочной области слева.

a – аксиальная плоскость; *б* – аксиальная плоскость (режим костной визуализации)
Figure 7. Subdural hematoma on the left occipital region. Occipital bone fracture along the lambdoid suture on the left. Injury to the soft tissues of the occipital region on the left. *a* – axial plane; *б* – axial plane (bone imaging view)

($n = 4$) – как негеморрагические (ишемические) ушибы (ушиб 1-го типа). Объем ушибов варьировал в пределах от 3–15 мл. Очаги ушибов располагались в лобных (37,1%), височных (34,3%) и теменных (20,6%), реже в затылочных долях (8%).

При повторных КТ в связи ухудшением неврологической симптоматики, которые в остром периоде выполнялись у 103 из 214 детей, у 42,7% ($n = 44$) отмечалось увеличение объема ушибов, а также отека вещества головного мозга, истощение ликворных пространств, смещение срединных структур (рис. 5).

Ушибы головного мозга в 89,8% наблюдений сопровождались травматическим субарахноидальным кровоизлиянием (рис. 6), в 14,5% сочетались с эпидуральными и субдуральными гематомами (5,7%) (рис. 7). Диффузные аксональные повреждения (ДАП) I и II типа выявлены с помощью КТ лишь у 9 (4,2%) детей из 214 детей с ушибами головного мозга.

Обсуждение

В настоящее время КТ является основным методом диагностики ЧМТ в ургентной ситуации. Существует общепринятая точка зрения, что КТ детям с ЧМТ следует выполнять в течение первых 3-х ч после травмы. Для младенцев с тупой травмой головы и без подозрений на «жестокое обращение» рекомендуется применять правила клинических принятий решений PECARN, которые помогают клиницисту определить показания для проведения лучевых методов диагностики [12–15].

Существуют также другие рекомендации для выбора КТ как метода первичного исследования у детей с ЧМТ: Новоорлеанские правила при ЧМТ (New Orleans/Charity Head Trauma/Injury Rule), Канадские правила КТ головы (Canadian CT Head Rule) и критерии использования экстренной рентгенографии (The National Emergency X-Radiography Utilization Study II, NEXUS-II). Эти рекомендации Американского колледжа радиологии (American College of Radiology, ACR) используются для определения приемлемости при ЧМТ средней и тяжелой степени у детей. Таким образом, КТ головы без контрастного усиления является рекомендацией класса I для пациентов с ЧМТ средней и тяжелой степени [16, 17]. Важно отметить, что критерии на основе рецензируемой литературы часто обновляются.

КТ головного мозга и костей черепа, по принятому в институте протоколу исследования у детей с ЧМТ и клиническим рекомендациям «Черепно-мозговая травма у детей» – 2022–2024 гг. (30.09.2022 г.), независимо от возраста, проводится в пределах 15–30 мин после поступления, если не требуются реанимационных или противошоковых действий, которые нередко

выполняются на столе компьютерного томографа, минуя противошоковую палату.

Знание закономерностей и проявлений ЧМТ требует учета анатомо-физиологических отличий у младенцев и детей раннего возраста по сравнению со старшими детьми и взрослыми. Основные различия у детей 0–3 года связаны с незавершенным развитием костей черепа и головного мозга, а также с особенностями механизма полученных травм. При этом преобладают в основном две причины полученных травм: первая – это прямой удар и/или угловое ускорение, вторая – косвенная перегрузка по типу хлыстовой травмы [18–20].

Тяжесть ЧМТ у детей оценивается по специальным педиатрическим шкалам, адаптированным в зависимости от возраста. Чаще используются: педиатрическая шкала комы (Pediatric Coma Scale, PCS), шкала детской комы (Children Coma Scale, CCS), неврологическая шкала детской травмы (Trauma Infant Neurologic Score, TINS) и ШКГ. Клинически ЧМТ диагностируется когда показатель по ШКГ ниже 15 [21].

Следует обратить внимание на то, что данные, полученные нами, расходятся с данными Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), где легкая ЧМТ составляет 70–90% случаев, умеренная ЧМТ – около 15%, а тяжелая ЧМТ – до 2%, нейрохирургические вмешательства – 3,5% [22, 23]. В то же время метаанализ пациентов с осложненной легкой ЧМТ (оценка по шкале GCS 13–15) показал, что результаты КТ головы при острой травме важны не только для лечения, но и для прогнозирования течения ЧМТ, так как есть низкие, но клинически значимые показатели ухудшения состояния (11,7%), которые в этой группе пациентов приводят в дальнейшем к нейрохирургическому вмешательству (3,5%) и смерти (1,4%) у пациентов с легкой ЧМТ [24].

По данным разных источников, ушибы головного мозга возникают примерно в 43% тупой ЧМТ, в трети наблюдений ушибы локализуются по контрударному механизму на противоположной стороне от места травмы [7, 25]. Расхождение данных литературы и наших данных, вероятнее всего, связано с тем, что в институте концентрируется значительная часть детей с ЧМТ в остром периоде из регионов, где специализированная нейрохирургическая помощь другими лечебными учреждениями не оказывается или малодоступна. По вопросам топики и объемов очагов ушибов наши находки совпадают с данными других авторов.

При выполнении повторных КТ в связи ухудшением неврологической симптоматики, которая в остром периоде выполнена у 103 из 214 детей в 42,7% ($n = 44$), отмечалось увеличение объема ушибов головного мозга. Четкость визуализации ушибов зависит от времени выполнения КТ после травмы. Оптимальная

визуализация ушибов была в промежутках от 6 до 24 ч. Эти показатели близки к данным литературы, где имеется информация о том, что примерно у половины пациентов имеется увеличение площади отека и образование крупных интрапаренхиматозных кровоизлияний на месте небольших участков ушибов вещества головного мозга [11, 26]. Это происходит в течение первых 48 ч после травмы [27]. В исследовании R. Gelernter и соавт. (2018) увеличение объема ушибов в течение 24 ч составило 42%, после 24 ч – 63% [28]. По данным литературы, сочетание ушибов головного мозга только с субарахноидальным кровоизлиянием выявляется до 60% случаев [29].

F.C. Sarioglu и соавт. (2018) в ретроспективном анализе сообщают, что примерно у 50% пациента с тяжелой ЧМТ (ШКТ ≤ 8 и Максимальная сокращенная шкала травматизма (MAIS) ≥ 4), у которых КТ головы выполнена в первые 24 ч после травмы, было выявлено САК [30]. По данным C.L. Dalle Ore и соавт. (2018), САК выявлено у 42% больных с ЧМТ ($n = 71/171$) и чаще ассоциировалось с переломами черепа, отеком мозга, диффузным аксональным повреждением, ушибами и внутрижелудочковым кровоизлиянием [31]. В свою очередь, эпидуральные гематомы встречаются у 6% пациентов с тяжелой ЧМТ, что значительно меньше, чем в нашем исследовании [32]. Субдуральные гематомы диагностируются у 24% пациентов со средней и тяжелой ЧМТ. Они присутствуют примерно в 15% всех случаев травм головы и встречаются до 30% при летальных исходах после ЧМТ [33].

При выполнении данным пациентам магнитно-резонансной томографии ДАП встречаются более чем в 30% случаев тяжелой ЧМТ. Однако при анализе компьютерной томографии в 50–80% случаев определяется нормальная визуальная картина [34, 35]. В нашем исследовании с помощью КТ ДАП I и II типа выявлены у детей с ушибами головного мозга лишь в 4,2% ($n = 9$) наблюдений из 214, что существенно меньше (примерно в 4,5 раза), чем у других авторов.

Следует отметить, что результативность и достоверность первичной КТ также важна для выявления вторичных повреждений, таких как диффузный отек головного мозга, ишемия и «смерть мозга».

Закключение

КТ является предпочтительным методом визуализации в условиях острой черепно-мозговой травмы, что позволяет точно обнаружить и тем самым проводить адекватное лечение ушибов головного мозга, предупреждать вторичные травматические изменения. КТ-сканирование является основным инструментом исследования и должно выполняться у всех детей с ЧМТ в первые часы после травмы. Использование переформатированных корональных, сагиттальных

и 3D изображений максимизирует диагностическую чувствительность для обнаружения ушибов головного мозга.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования: Т.А. Ахадов
Сбор, анализ и интерпретация данных: Е.С. Зайцева, А.Д. Маматкулов, Д.Н. Хусаинова, Т.А. Ахадов
Написание статьи: Е.С. Зайцева, О.В. Божко, М.В. Ублинский, И.А. Мельников, Т.А. Ахадов
Исправление статьи: О.В. Божко, М.В. Ублинский, И.А. Мельников
Проверка интеллектуального содержания статьи: Т.А. Ахадов

Author contributions

Concept and design: Akhadow
Acquisition, analysis, or interpretation of data: Zaytseva, Mamatkulov, Khusainova, Akhadow
Manuscript drafting: Zaytseva, Bozhko, Ublinskiy, Melnikov, Akhadow
Manuscript revising: Bozhko, Ublinskiy, Melnikov
Critical analysis of the intellectual content: Akhadow

Литература/References

1. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Озерова В.И., Пронин И.Н. *Нейрорентгенология детского возраста*. Антидор; 2001:19–38, 291–322.
2. Konovalov AN, Kornienko VN, Ozerova VI, Pronin IN. *Pediatric Neuroradiology*. Antidor; 2001:19–38, 291–322. (In Russ.).
3. Keenan HT, Runyan DK, Marshall SW, Nocera MA, Merten DF, Sinal SH. A population-based study of inflicted traumatic brain injury in young children. *JAMA*. 2003;290(5):621–626. PMID: 12902365. <https://doi.org/10.1001/jama.290.5.621>
4. Thomas AG, Hegde SV, Dineen RA, Jaspan T. Patterns of accidental craniocerebral injury occurring in early childhood. *Arch Dis Child*. 2013;98(10):787–792. PMID: 23922057. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304267>
5. Morales DL. Brain Contusion Imaging. Medscape. Accessed April 2, 2023. <https://emedicine.medscape.com/article/337782-overview>
6. Mannix R, Bourgeois FT, Schutzman SA, Bernstein A, Lee LK. Neuroimaging for pediatric head trauma: do patient and hospital characteristics influence who gets imaged?. *Acad Emerg Med*. 2010;17(7):694–700. PMID: 20653582. PMCID: PMC2911650. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2010.00797.x>
7. Marlow R, Mytton J, Maconochie IK, Taylor H, Lyttle MD. Trends in admission and death rates due to paediatric head injury in England, 2000–2011. *Arch Dis Child*. 2015;100(12):1136–1140. PMID: 26272910. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-308615>
8. Schweitzer AD, Niogi SN, Whitlow CT, Tsiouris AJ. Traumatic brain injury: imaging patterns and complications. *Radiographics*. 2019;39(6):1571–1595. PMID: 31589576. <https://doi.org/10.1148/rg.2019190076>
9. Alahmadi H, Vachhrajani S, Cusimano MD. The natural history of brain contusion: an analysis of radiological and clinical progression. *J Neurosurg*. 2010;112(5):1139–1145. PMID: 19575576. <https://doi.org/10.3171/2009.5.JNS081369>
10. Kurland D, Hong C, Aarabi B, Gerzanich V, Simard JM. Hemorrhagic progression of a contusion after traumatic brain injury: a review. *J Neurotrauma*. 2012;29(1):19–31. PMID: 21988198. PMCID: PMC3253310. <https://doi.org/10.1089/neu.2011.2122>

10. Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. *Клиническое руководство по черепно-мозговой травме*. Т. 2. Антидор; 2001:308–321.
11. Kononov AN, Lichterman LB, Potapov AA. *Clinician's Guide to Traumatic Brain Injury*. Vol 2. Antidor; 2011:308–321. (In Russ.).
12. Heit JJ, Iv M, Wintermark M. Imaging of intracranial hemorrhage. *J Stroke*. 2017;19(1):11–27. PMID: 28030895. PMCID: PMC5307932. <https://doi.org/10.5853/jos.2016.00563>
13. Jayapal K, Mansour HA. Timing of presentation and correlation with computed tomography in pediatric patients with minor head trauma. *International Journal of Contemporary Pediatrics*. 2018;5(6):2038. <https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20184256>
14. Ballard DW, Kuppermann N, Vinson DR, et al; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN), Clinical Research on Emergency Services and Treatment (CREST) Network, Partners HealthCare. Implementation of a clinical decision support system for children with minor blunt head trauma who are at nonnegligible risk for traumatic brain injuries. *Ann Emerg Med*. 2019;73(5):440–451. PMID: 30583957. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2018.11.011>
15. Lee LK, Monroe D, Bachman MC, et al; Traumatic Brain Injury (TBI) Working Group of Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Isolated loss of consciousness in children with minor blunt head trauma. *JAMA Pediatr*. 2014;168(9):837–843. PMID: 25003654. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.361>
16. Dayan PS, Holmes JF, Hoyle J Jr, et al; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Headache in traumatic brain injuries from blunt head trauma. *Pediatrics*. 2015;135(3):504–512. PMID: 25647678. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2695>
17. Wintermark M, Sanelli PC, Anzai Y, et al; ACR Head Injury Institute, ACR Head Injury Institute. Imaging evidence and recommendations for traumatic brain injury: conventional neuroimaging techniques. *J Am Coll Radiol*. 2015;12(2):e1–e14. PMID: 25456317. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2014.10.014>
18. Shetty VS, Reis MN, Aulino JM, et al. ACR appropriateness criteria head trauma. *J Am Coll Radiol*. 2016;13(6):668–679. PMID: 27262056. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2016.02.023>
19. Quayle KS, Powell EC, Mahajan P, et al. Epidemiology of blunt head trauma in children in U.S. emergency departments. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1945–1947. PMID: 25390756. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1407902>
20. Валиуллина С.А., Шарова Е.А. Заболеваемость детей черепно-мозговой травмой в Российской Федерации: эпидемиология и экономические аспекты. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(4):581–587. <https://doi.org/10.17750/kmj2015-581>
21. Valiullina SA, Sharova EA. Prevalence of traumatic brain injury in children of Russian Federation: epidemiology and economic aspects. *Kazan Medical Journal*. 2015;96(4):581–587. (In Russ.). <https://doi.org/10.17750/kmj2015-581>
22. Haarbauer-Krupa J, Arbogast KB, Metzger KB, et al. Variations in mechanisms of injury for children with concussion. *J Pediatr*. 2018;197:241–248.e1. PMID: 29627189. PMCID: PMC6029621. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.075>
23. The Lancet. The burden of traumatic brain injury in children. *Lancet*. 2018;391(10123):813. PMID: 29508730. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30547-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30547-6)
24. Taylor CA, Bell JM, Breiding MJ, Xu L. Traumatic brain injury-related emergency department visits, hospitalizations, and deaths – United States, 2007 and 2013. *MMWR Surveill Summ*. 2017;66(9):1–16. PMID: 28301451. PMCID: PMC5829835. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6609a1>
25. Reid LD, Fingar KR. Inpatient stays and emergency department visits involving traumatic brain injury, 2017. In: *Health-care Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs*. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020. PMID: 32379407.
26. Marincowitz C, Lecky FE, Townend W, Borakati A, Fabbrri A, Sheldon TA. The risk of deterioration in GCS13-15 patients with traumatic brain injury identified by computed tomography imaging: a systematic review and meta-analysis. *J Neurotrauma*. 2018;35(5):703–718. PMID: 29324173. PMCID: PMC5831640. <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5259>
27. Di G, Liu H, Jiang X, et al. Clinical predictors of progressive hemorrhagic injury in children with mild traumatic brain injury. *Front Neurol*. 2017;8:560. PMID: 29250024. PMCID: PMC5718156. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00560>
28. Araki T, Yokota H, Morita A. Pediatric traumatic brain injury: characteristic features, diagnosis, and management. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017;57(20):82–93. PMID: 28111406. PMCID: PMC5341344. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2016-0191>
29. Alahmadi H, Vachhrajani S, Cusimano MD. The natural history of brain contusion: an analysis of radiological and clinical progression. *J Neurosurg*. 2010;112(5):1139–1345. PMID: 19575576. <https://doi.org/10.3171/2009.5.JNS081369>
30. Gelernter R, Weiser G, Kozer E. Computed tomography findings in young children with minor head injury presenting to the emergency department greater than 24h post injury. *Injury*. 2018;49(1):82–85. PMID: 28923560. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.09.012>
31. Riemann L, Zweckberger K, Unterberg A, El Damaty A, Younsi A; Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury (CENTER-TBI) Investigators and Participants. Injury causes and severity in pediatric traumatic brain injury patients admitted to the ward or intensive care unit: a Collaborative European Neurotrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury (CENTER-TBI) study. *Front Neurol*. 2020;11:345. PMID: 32425879. PMCID: PMC7205018. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00345>
32. Sarioglu FC, Sahin H, Pekcevik Y, Sarioglu O, Oztekin O. Pediatric head trauma: an extensive review on imaging requisites and unique imaging findings. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2018;44(3):351–368. PMID: 28916852. <https://doi.org/10.1007/s00068-017-0838-y>
33. Dalle Ore CL, Rennert RC, Schupper AJ, et al. The identification of a subgroup of children with traumatic subarachnoid hemorrhage at low risk of neuroworsening. *J Neurosurg Pediatr*. 2018;22(5):559–566. PMID: 30095347. <https://doi.org/10.3171/2018.5.PEDS18140>
34. Koegel C, McCallum R, Greenhill M, et al. Imaging of traumatic intracranial hemorrhage. *J Am Osteopath Coll Radiol*. 2008;8(3):13–20.
35. Gaillard F, El-Feky M, Knipe H, et al. Subdural hemorrhage. Reference article. Radiopaedia.org. May 2, 2008. Updated December 12, 2023. Accessed October 9, 2023. <https://doi.org/10.53347/rID-2121>
36. Lolli V, Pezzullo M, Delpierre I, Sadeghi N. MDCT imaging of traumatic brain injury. *Br J Radiol*. 2016;89(1061):20150849. PMID: 26607650. PMCID: PMC4985461. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150849>
37. Mata-Mbemba D, Mugikura S, Nakagawa A, et al. Traumatic midline subarachnoid hemorrhage on initial computed tomography as a marker of severe diffuse axonal injury. *J Neurosurg*. 2018;129(5):1317–1324. PMID: 29303451. <https://doi.org/10.3171/2017.6.JNS17466>

Сведения об авторах

Зайцева Екатерина Сергеевна, врач-рентгенолог отдела лучевых методов диагностики, НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6949-3072>

Ахадов Толибджон Абдуллаевич, д. м. н., профессор, руководитель отдела лучевых методов диагностики, НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3235-8854>

Маматкулов Алишер Джахангирович, аспирант отделения нейрохирургии, НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6349-5739>

Божко Ольга Васильевна, к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела лучевых методов диагностики, НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4709-9461>

Ублинский Максим Вадимович, к. б. н., старший научный сотрудник, НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4627-9874>

Мельников Илья Андреевич, к. м. н., заведующий отделением КТ-МРТ, НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2910-3711>

Хусайнова Дарья Николаевна, научный сотрудник отдела ИТ, НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1698-0547>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Ekaterina S. Zaytseva, Radiologist, Diagnostic Radiology Unit, Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6949-3072>

Tolibdzhon A. Akhadov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Diagnostic Radiology Unit, Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3235-8854>

Alisher D. Mamatkulov, Postgraduate Student, Neurosurgery Unit, Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6349-5739>

Olga V. Bozhko, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Diagnostic Radiology Unit, Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4709-9461>

Maxim V. Ublinskiy, Cand. Sci. (Bio.), Senior Researcher, Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4627-9874>

Ilya A. Melnikov, Cand. Sci. (Med.), Head of the CT-MRI Unit, Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2910-3711>

Daria N. Khusainova, Researcher, IT Division, Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1698-0547>

Conflict of interest: none declared.



Определение биотипов костной ткани в области зубов верхней челюсти у мужчин зрелого возрастного периода (методом конусно-лучевой компьютерной томографии)

©С.Е. Байбаков¹, Н.С. Бахарева^{1*}, В.В. Дорогань¹, М.Р. Лутовинов², Е.К. Гордеева¹, Д.Р. Черкесова¹, В.А. Федько³

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

²Кубанский государственный технологический университет, Краснодар, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

* Н.С. Бахарева, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4, bahareva_1955@mail.ru

Поступила в редакцию 21 апреля 2023 г. Исправлена 22 июня 2023 г. Принята к печати 10 августа 2023 г.

Резюме

Актуальность: Показатель плотности кости является прогностическим при планировании хирургического этапа несъемного протезирования на имплантатах. Он влияет на успех хирургического этапа, выбор дизайна внутрикостной части, его формы.

Цель исследования: Установление биотипов костной ткани в области зубов верхней челюсти у мужчин зрелого возрастного периода.

Материалы и методы: Результаты конусно-лучевой компьютерной томографии 38 пациентов в возрасте от 20 до 53 лет. Проведена денситометрия костной ткани в области каждого зуба. Переведены полученные значения в биотипы костной ткани согласно С.Е. Misch. Статистическими методами выявлены наиболее часто встречающиеся биотипы кости в области каждого зуба у мужчин.

Результаты и обсуждение: Статистический анализ установил, что у мужчин зрелого возрастного периода в области жевательной группы зубов верхней челюсти более чем в половине случаев встречаются биотипы костной ткани D2 и D3, а в области фронтальной группы зубов верхней челюсти – D2 и D1.

Заключение: Установлено, что биотипы костной ткани в области зубов верхних челюстей представлены в большинстве случаев D2 и D3, что может быть использовано как один из прогностических критериев при планировании хирургического этапа несъемного протезирования на имплантатах.

Ключевые слова: конусно-лучевая компьютерная томография, имплантологическое лечение, плотность костной ткани, денситометрия

Цитировать: Байбаков С.Е., Бахарева Н.С., Дорогань В.В. и др. Определение биотипов костной ткани в области зубов верхней челюсти у мужчин зрелого возрастного периода (методом конусно-лучевой компьютерной томографии). *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(1):94–98. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-94-98>

Determination of Bone Biotypes in the Region of Maxillary Teeth in Adult Men Using Cone Beam Computed Tomography

©Sergey E. Baybakov¹, Nina S. Bakhareva^{1*}, Vladislav V. Dorogan¹, Maxim R. Lutovinov², Elena K. Gordeeva¹, Diana R. Cherkesova¹, Vladimir A. Fedko³

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

²Kuban State Technological University, Krasnodar, Russian Federation

³Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

* Nina S. Bakhareva, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, bahareva_1955@mail.ru

Received: April 21, 2023. Received in revised form: June 22, 2023. Accepted: August 10, 2023.

Abstract

Background: Bone density has prognostic significance in planning the surgical phase with implant-supported fixed prostheses and affects the surgical success and choice of implant design and shape.

Objective: To determine bone biotypes in a region of maxillary teeth in adult men.

Materials and methods: We studied cone beam computed tomography findings of 38 patients aged 20 to 53 years and conducted bone densitometry in a region of each tooth. The obtained values were converted to bone biotypes according to Misch bone density classification. We used statistical methods to identify the most common bone biotypes in each tooth region in men.



Results and discussion: Based on the statistical analysis results, in more than half of the adult men D2 and D3 bones were observed in the region of maxillary premolars and molars, while D2 and D1 were found in the region of maxillary incisors and canines.

Conclusions: We found that D2 and D3 are the most common bone biotypes in the region of maxillary teeth. These findings can be used as one of prognostic criteria in planning the surgical phase with implant-supported fixed prostheses.

Keywords: cone beam computed tomography, implant treatment, bone density, densitometry

Cite this article as: Baybakov SE, Bakhareva NS, Dorogan VV, et al. Determination of bone biotypes in the region of maxillary teeth in adult men using cone beam computed tomography. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(1):94–98. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-94-98>

Введение

Показатель плотности кости – один из важнейших при планировании хирургического этапа несъемного протезирования на имплантатах [1]. Он влияет на прогноз успеха хирургического лечения, выбор дизайна имплантата, его формы [1–3]. Сниженная плотность костной ткани челюстей является прогностическим фактором для других патологий скелета [4]. В изучении данного фактора применяется конусно-лучевая компьютерная томография – наиболее информативный метод лучевой диагностики [5–8]. Основываясь на численных значениях оптической плотности костной ткани, возможно определение биотипов кости, изучением которых занимался американский врач стоматолог-ортопед С.Е. Misch. Он установил связь биотипа костной ткани и показателей оптической плотности кости в единицах Хаунсфилда (Hounsfield unit, HU) (рис. 1) [1, 9].

Цель исследования

Установление биотипов костной ткани в области зубов верхней челюсти у мужчин зрелого возрастного периода.

Материалы и методы

Ретроспективно изучены архивные данные, полученные на компьютерном томографе фирмы Vatech (Южная Корея), у 38 мужчин, прошедших обследование в 2020–2021 гг. (возраст – от 20 до 53 лет). Критерии невключения: отягощенный общесоматический статус, наличие неврологических расстройств, операции на верхней челюсти в анамнезе. Проведено

измерение оптической плотности костной ткани в области каждого зуба, получены цифровые значения плотности кости в HU [9]. Переведены полученные значения в соответствующие биотипы костной ткани по С.Е. Misch [1]. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У мужчин зрелого возрастного периода в области жевательной группы зубов верхней челюсти более чем в половине случаев встречаются биотипы костной ткани D2 и D3 (исключение составляет область первого левого премоляра, где встречается биотип D1) в то время как, в области фронтальной группы зубов верхней челюсти в основном определяются биотипы D1 и D2 (исключение составляет область правого клыка, где встречается биотип D3). Биотипов D4 в области зубов верхней челюсти практически не обнаружено.

В области правого второго моляра в равной степени встречались D2 и D3, а левого – D2; в области правого первого моляра – D3, а левого в равной степени – D2 и D3; в области правого второго премоляра – D3, а левого в равной степени – D2 и D3; в области правого первого премоляра в равной степени – D2 и D3, а левого – D2 (табл., рис. 2).

При изучении билатеральной асимметрии было установлено, что в области первого моляра (биотип кости D2 слева встречался в два раза чаще, чем справа); в области первого премоляра (биотип кости D2 слева встречался чаще в 1,7 раз, чем справа, а D3 справа встречался чаще в 6 раз, чем слева); в области клыков (биотип кости D1 слева встречался чаще в 6 раз, чем справа, а D3 справа встречался чаще в 7 раз, чем слева).

Обсуждение

Имеются данные о том, что в области зубов нижней челюсти преобладают биотипы D1 и D2 [1]. Нами были установлены биотипы в области зубов верхних челюстей у мужчин зрелого возрастного периода.

Определение плотности кости при помощи КТ, в единицах Хаунсфилда	
D1	>1250 HU
D2	850-1250 HU
D3	350-850 HU
D4	150-350 HU
D5	>150 HU

Рисунок 1. Определение плотности кости при помощи КТ в единицах Хаунсфилда

Figure 1. Determination of bone density in Hounsfield units by CT

Таблица
Частота встречаемости биотипов костной ткани (по С.Е. Misch)
в области зубов верхней челюсти у мужчин зрелого возрастного периода
Table

Область зуба	Биотип кости			
	D1	D2	D3	D4
Второй правый моляр	14,29 ± 0,06	48,57 ± 0,08 ⁺	34,29 ± 0,08 ⁺	2,86 ± 0,03 ^{*X}
Первый правый моляр	2,86 ± 0,03	31,43 ± 0,08 ⁺	57,14 ± 0,08 ⁺ *	8,57 ± 0,05 ^{*X}
Второй правый премоляр	2,86 ± 0,03	34,29 ± 0,08 ⁺	60,00 ± 0,08 ⁺ *	2,86 ± 0,03 ^{*X}
Первый правый премоляр	8,57 ± 0,05	42,86 ± 0,08 ⁺	48,57 ± 0,08 ⁺	0 ± 0 ^{*X}
Правый клык	2,86 ± 0,03	57,14 ± 0,08 ⁺	40,00 ± 0,08 ⁺	0 ± 0 ^{*X}
Правый латеральный резец	11,43 ± 0,05	62,86 ± 0,08 ⁺	25,71 ± 0,07 [*]	0 ± 0 ^{++*X}
Правый центральный резец	25,71 ± 0,07	68,57 ± 0,08 ⁺	5,71 ± 0,04 ^{++*}	0 ± 0 ^{++*}
Левый центральный резец	28,57 ± 0,08	62,86 ± 0,08 ⁺	8,57 ± 0,05 ^{++*}	0 ± 0 ^{++*}
Левый латеральный резец	25,71 ± 0,07	65,71 ± 0,08 ⁺	8,57 ± 0,05 [*]	0 ± 0 ^{++*}
Левый клык	17,14 ± 0,06	77,14 ± 0,07 ⁺	5,71 ± 0,04 [*]	0 ± 0 ^{++*}
Первый левый премоляр	17,14 ± 0,06	74,29 ± 0,07 ⁺	8,57 ± 0,05 [*]	0 ± 0 ^{++*}
Второй левый премоляр	14,29 ± 0,06	48,57 ± 0,08 ⁺	37,14 ± 0,08 ⁺	0 ± 0 ^{++*X}
Первый левый моляр	2,86 ± 0,03	62,86 ± 0,08 ⁺	34,29 ± 0,08 ^{++*}	0 ± 0 ^{*X}
Второй левый моляр	11,43 ± 0,05	57,14 ± 0,08 ⁺	31,43 ± 0,08 ^{++*}	0 ± 0 ^{++*X}

Прим.: Достоверные различия между группами:
+ – различия в группе сравнения с биотипом D1,
* – различия в группе сравнения с биотипом D2,
X – различия в группе сравнения с биотипом D3

Note: Significant differences between the groups:
+, differences in the comparison group with D1 bone biotype;
*, differences in the comparison group with D2 bone biotype;
X, differences in the comparison group with D3 bone biotype

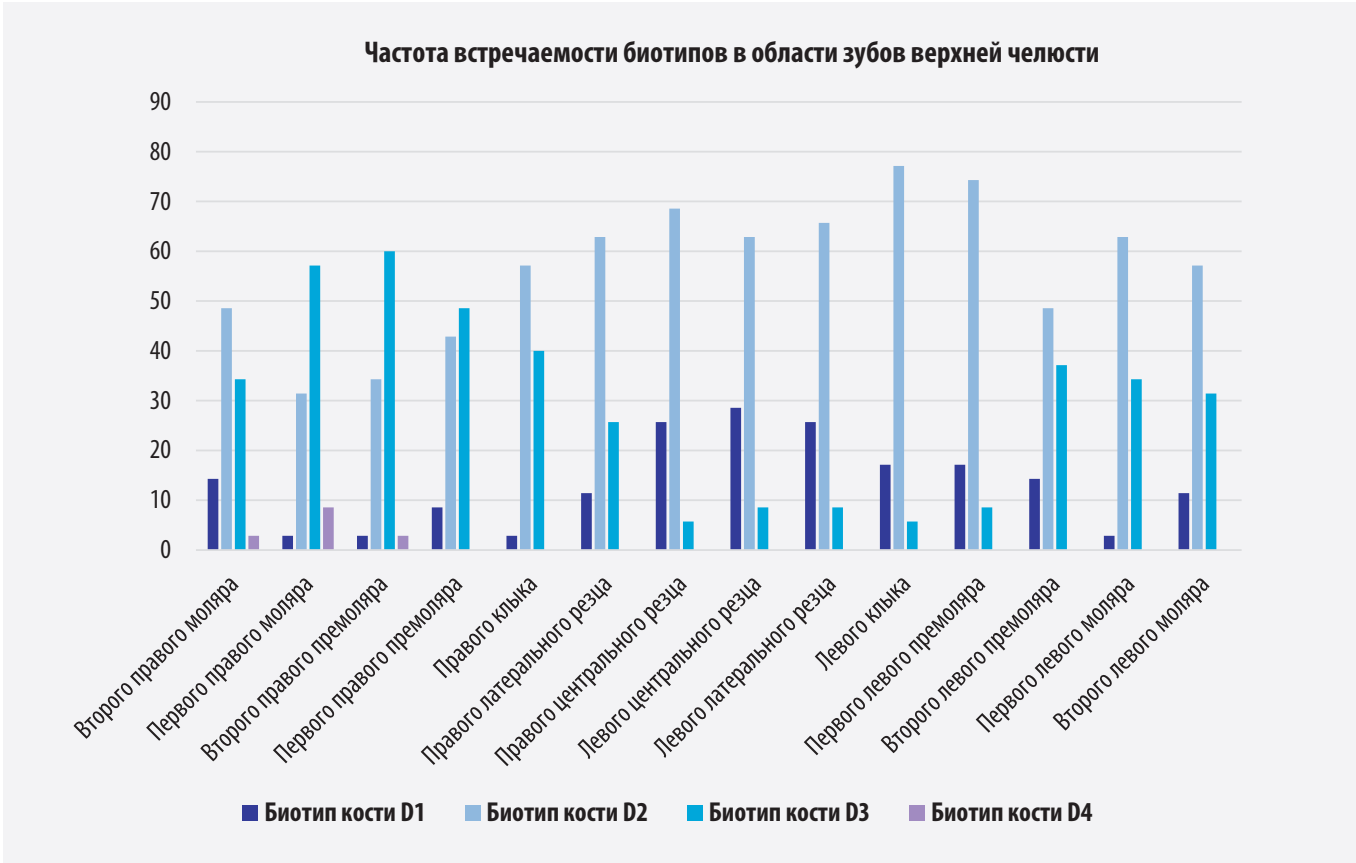


Рисунок 2. Частота встречаемости биотипов в области зубов верхней челюсти
Figure 2. Frequency of biotypes in the region of maxillary teeth

В области фронтальной группы зубов биотипы соответствовали D1 и D2, а жевательной D2 и D3. Это указывает на различие внутренней архитектуры костной ткани верхней и нижней челюстей.

Определение биотипа кости позволяет прогнозировать успешность проводимых манипуляций, корректировать план лечения для уменьшения количества его осложнений [1].

Заключение

Установлено, что биотипы костной ткани в области зубов верхних челюстей представлены в большинстве случаев D2 и D3, что может быть использовано в качестве прогностического критерия при планировании хирургического этапа несъемного протезирования на имплантатах.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования:

С.Е. Байбаков, Н.С. Бахарева, В.В. Дорогань, М.Р. Лутовинов

Сбор, анализ и интерпретация данных: В.В. Дорогань,

Е.К. Гордеева, Д.Р. Черкесова

Подготовка и редактирование текста: Н.С. Бахарева,

В.В. Дорогань, М.Р. Лутовинов

Проведение статистического анализа: Е.К. Гордеева,

Д.Р. Черкесова, В.А. Федько

Утверждение готовой версии: С.Е. Байбаков, Н.С. Бахарева

Author contributions

Concept and design: Baybakov, Bakhareva, Dorogan, Lutovinov

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Dorogan,

Gordeeva, Cherkesova

Manuscript drafting and revising: Bakhareva, Dorogan,

Lutovinov

Statistical analysis: Gordeeva, Cherkesova, Fedko

Final approval of the version to be published: Baybakov,

Bakhareva

Литература/References

1. Миш К.Е. *Ортопедическое лечение с опорой на дентальные имплантаты*. Пер. с англ. Хисамутдиновой Л.Т. МЕДпресс-информ; 2010.

Misch CE. *Dental Implant Prosthetics*. Khisamutdinova LT, trans. MEDpress-inform; 2010. (In Russ.).

2. Makary C, Menhall A, Zammari C, et al. Primary stability optimization by using fixtures with different thread depth according to bone density: a clinical prospective study on early loaded implants. *Materials (Basel)*. 2019;12(15):2398. PMID: 31357620. PMCID: PMC6696293. <https://doi.org/10.3390/ma12152398>

3. Premnath K, Sridevi J, Kalavathy N, Nagarajan P, Sharmila MR. Evaluation of stress distribution in bone of different densities using different implant designs: a three-dimensional finite element analysis. *J Indian Prosthodont Soc*. 2013;13(4):555–559. PMID: 24431792. PMCID: PMC3792329. <https://doi.org/10.1007/s13191-012-0189-7>

4. Merheb J, Temmerman A, Coucke W, et al. Relation between spongy bone density in the maxilla and skeletal bone density. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2015;17(6):1180–1187. PMID: 24909074. <https://doi.org/10.1111/cid.12228>

5. Адамчик А.А., Дорогань В.В., Запорожская-Абрамова Е.С. и др. Ретроспективный анализ качества пломбирования

корневых каналов по данным конусно-лучевой компьютерной томографии. *Эндодонтия Today*. 2022;20(2):102–108. <https://doi.org/10.36377/1726-7242-2022-20-2-102-108>

Adamchik AA, Dorogan VV, Zaporozhskaya-Abramova ES, et al. Retrospective analysis of the quality of root canal filling according to the data of cone-beam computed tomography. *Endodontics Today*. 2022;20(2):102–108. (In Russ.). <https://doi.org/10.36377/1726-7242-2022-20-2-102-108>

6. Дорогань В.В., Бахарева Н.С. Денситометрический анализ челюстей у лиц зрелого возрастного периода. В: *СБОРНИК ТЕЗИСОВ 83-ей межрегиональной научно-практической конференции с международным участием студенческого научного общества им. профессора Н.П. Пятницкого*. Федеральное государственное бюджетное образовательное высшего образования «Кубанский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 2022:433–436.

Dorogan VV, Bakhareva NS. Densitometric analysis of jaws in adult patients. In: *COLLECTION OF ABSTRACTS of the 83rd Interregional Scientific and Practical Conference With International Participation of the Student Science Society Named After Pyatnitskiy NP*. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2022:433–436. (In Russ.).

7. Misch KA, Yi ES, Sarment DP. Accuracy of cone beam computed tomography for periodontal defect measurements. *J Periodontol*. 2006;77(7):1261–1266. PMID: 16805691. <https://doi.org/10.1902/jop.2006.050367>

8. Van Assche N, van Steenberghe D, Guerrero ME, et al. Accuracy of implant placement based on pre-surgical planning of three-dimensional cone-beam images: a pilot study. *J Clin Periodontol*. 2007;34(9):816–821. PMID: 17716317. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01110.x>

9. Hounsfield GN. Computed medical imaging. Nobel lecture, December 8, 1979. *J Comput Assist Tomogr*. 1980;4(5):665–674. PMID: 6997341. <https://doi.org/10.1097/00004728-198010000-00017>

Сведения об авторах

Байбаков Сергей Егорович, д. б. н., профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5010-3441>

Бахарева Нина Семеновна, к. м. н., доцент кафедры нормальной анатомии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9909-2846>

Дорогань Владислав Валерьевич, ординатор 1-го года, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4799-866X>

Лутовинов Максим Романович, студент 6-го курса, Кубанский государственный технологический университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0001-9446-7204>

Гордеева Елена Керимовна, к. м. н., ассистент кафедры нормальной анатомии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8114-5487>

Черкесова Диана Руслановна, ассистент кафедры нормальной анатомии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9791-0171>

Федько Владимир Александрович, ординатор 1-го года, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3407-7810>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Sergey E. Baybakov, Dr. Sci. (Bio.), Professor, Head of the Department of Normal Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5010-3441>

Nina S. Bakhareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Normal Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9909-2846>

Vladislav V. Dorogan, 1st Year Resident, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4799-866X>

Maxim R. Lutovinov, 6th Year Student, Kuban State Technological University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0001-9446-7204>

Elena K. Gordeeva, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the Department of Normal Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8114-5487>

Diana R. Cherkesova, Assistant Professor at the Department of Normal Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9791-0171>

Vladimir A. Fedko, 1st Year Resident, Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3407-7810>

Conflict of interest: *none declared.*



Физико-химические параметры в оценке метаболического профиля пациентов с ожогами

©А.К. Мартусевич^{1*}, А.Г. Соловьева¹, А.С. Федотова¹, С.П. Перетягин²

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

² Ассоциация российских озонотерапевтов, Нижний Новгород, Россия

* А.К. Мартусевич, Приволжский исследовательский медицинский университет, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, cryst-mart@yandex.ru

Поступила в редакцию 12 сентября 2023 г. Исправлена 20 октября 2023 г. Принята к печати 9 декабря 2023 г.

Резюме

Цель исследования: Изучение каталитических свойств лактатдегидрогеназы и некоторых физико-химических характеристик крови при термической травме.

Материалы и методы: Исследована кровь 24 больных, имевших контактный ожог 10–40% поверхности тела. Изучена активность лактатдегидрогеназы эритроцитов в прямой и обратной реакции, кинетические характеристики данного процесса, а также концентрация белка. Оценены кристаллогенные свойства сыворотки крови обследованных пациентов с термической травмой методом тезиокристаллоскопии.

Результаты: Показано, что термическая травма вызвала двукратное снижение активности лактатдегидрогеназы в обратной реакции. При анализе кристаллогенных свойств сыворотки крови пациентов с контактным ожогом установлено, что развитие ожоговой болезни сопровождается умеренным снижением индекса структурности и кристаллизруемости и существенным снижением выраженности краевой зоны. При ожоговой болезни также нами выявлено снижение инициаторного потенциала биологической жидкости. Кроме того, в высушенных микропрепаратах сыворотки крови пациентов отмечена тенденция к хаотизации образца, аналогичная обнаруженной в кристаллоскопических фациях.

Заключение: Установлено, что локальное термическое воздействие, приводящее к развитию ожоговой болезни, влияет на существенные преобразования физико-химических свойств крови. При этом термическая травма вызывает снижение активности лактатдегидрогеназы в обратной реакции, приводящее к нарушению соотношения «лактат/пируват» в клетке, а также обуславливает существенные сдвиги состава и свойств сыворотки крови, проявляющиеся в значимом изменении ее кристаллогенных и иницирующих свойств.

Ключевые слова: кристаллогенез, кристаллоскопия, тезиография, термическая травма, ожог

Цитировать: Мартусевич А.К., Соловьева А.Г., Федотова А.С., Перетягин С.П. Физико-химические параметры в оценке метаболического профиля пациентов с ожогами. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(1):99–104. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-99-104>

Physical and Chemical Parameters in Assessment of Metabolic Profiles of Patients With Burns

©Andrew K. Martusevich^{1*}, Anna G. Soloveva¹, Alexandra S. Fedotova¹, Sergey P. Peretyagin²

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² Russian Association of Ozone Therapy, Nizhny Novgorod, Russian Federation

* Andrew K. Martusevich, Privolzhsky Research Medical University, ploshchad Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation, cryst-mart@yandex.ru

Received: September 14, 2023. Received in revised form: October 20, 2023. Accepted: December 9, 2023.

Abstract

Objective: To study catalytic properties of lactate dehydrogenase (LDH) and some physical and chemical characteristics of blood in patients with thermal injuries.

Materials and methods: We examined blood samples from 24 patients with contact burns involving 10%–40% of the body surface area and studied erythrocyte LDH activity in forward and reverse reactions, kinetic characteristics of this process, and protein concentration. We used teziocrystalloscopy to evaluate crystallogenic properties of blood serum of the examined patients with thermal injuries.

Results: Thermal injuries were shown to cause a 2-fold decrease in LDH activity in the reverse reaction. Analysis of crystallogenic properties of blood serum of the patients with contact burns revealed that development of a complex response to a burn injury is accompanied by a moderate decrease in the structure index and crystallizability and a significant decrease in the clarity of the marginal protein zone. In case of burn disease, we also observed a decrease in the initiative potential of the biological fluid. In addition, microscope slides of the dried blood serum revealed a tendency to randomization of the sample similar to that found in crystalloscopic facies.



Conclusions: The local thermal effect leading to a complex response to a burn injury was found to cause significant transformation of physical and chemical characteristics of blood. Thermal injuries cause a decrease in LDH activity in the reverse reaction leading to a disturbance of the lactate-to-pyruvate ratio in the cell and significant shifts in the blood serum composition and properties, which are manifested in a significant change in blood serum crystallogenic and initiating properties.

Keywords: crystallogenesis, crystalloscopy, teziography, thermal injury, burn

Cite this article as: Martusevich AK, Soloveva AG, Fedotova AS, Peretyagin SP. Physical and chemical parameters in assessment of metabolic profiles of patients with burns. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(1):99–104. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-99-104>

Введение

Несмотря на значительное количество исследований, многие аспекты комбустииологии остаются недостаточно изученными. В частности, подробно описаны особенности эндогенной интоксикации при тяжелых ожогах, однако требуют дополнения представления об иных параллельно возникающих метаболических сдвигах. Так, практически отсутствуют сведения о трансформации кристаллогенной активности как интегрального индикатора физико-химических свойств биологических жидкостей организма при термических поражениях [1], а также об изменениях функционирования оксидоредуктаз при ожоговой патологии [2, 3].

В настоящее время преобладающий подход к мониторингу тяжести состояния рассматриваемой группы пациентов предполагает преимущественную ориентацию на клинические критерии оценки [4–7], в то время как метаболические показатели учитываются менее полно. В этом плане представляют интерес технологии диагностической биокристалломики, позволяющие решить большой пласт задач, главной из которых является выявление метаболических сдвигов у пациентов с термическим поражением [1, 6, 8, 9]. При этом в качестве анализируемого биосубстрата возможно использование различных сред организма (слюны, сыворотки крови, мочи, раневого отделяемого и т. д.) [10–13]. С учетом нахождения данной категории пациентов в стационаре и, следовательно, отсутствия жестких требований к обеспечению неинвазивности исследования и достижению наибольшей информативности оценки логично использовать плазму или сыворотку крови для анализа ее кристаллогенных свойств [2, 3, 14].

Цель исследования

Изучить каталитические свойства лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и некоторые физико-химические характеристики крови при термической травме.

Материалы и методы

Исследовали кровь 24 больных, имевших контактный ожог 10–20% поверхности тела. Кровь стабилизировали раствором цитрата натрия в соотношении 1:9. Эритроциты двукратно промывали в физиологическом растворе. Для исследований использовали их гемолизат в дистиллированной воде (соотношение 1:40). Активность ЛДГ определяли по Г.А. Кочетову [15,

16], концентрацию белка – по методу Лоури в модификации М.Н. Simonian и J.A. Smith [17], кинетические характеристики (K_t – время полупревращения субстрата для ферментативной реакции, мин; V_{max} – максимальную скорость накопления продуктов реакции при полном расходе субстрата, мкмоль/мин) – по М.Д. Cooney [18].

Субстратом для биокристаллоскопических исследований являлась сыворотка крови обследуемых пациентов с термической травмой. Изучалось как собственное, так и инициированное 10%-м раствором хлорида натрия кристаллообразование данной биосреды. Оценка кристаллоскопических и тезиграфических фаций осуществлялась при помощи собственной системы критериев [12, 19]. В качестве основных параметров при описании результата свободного кристаллогенеза использовались индекс структурности (ИС), кристаллизуемость (K_p), степень деструкции фации (СДФ) и выраженность краевой зоны (K_z), при рассмотрении данных сравнительной тезиграфии – основной тезиграфический коэффициент (Q), коэффициент поясности (P), а также СДФ [20]. Эти индексы имеют аналогичную информационную нагрузку для расшифровки результатов тезиокристаллоскопии.

Контрольную группу составили 19 практически здоровых добровольцев, у которых производили забор крови, которая в дальнейшем подвергалась кристаллоскопическому и энзиматическому исследованию.

Статистический анализ результатов исследования производили с применением пакета программ Statistica 6.1 (Windows).

Результаты и обсуждение

Полученные результаты показали, что термическая травма вызвала достоверное снижение активности лактатдегидрогеназы в обратной реакции (ЛДГобр) в 2 раза. Активность лактатдегидрогеназы в прямой реакции (ЛДГпр) практически не изменилась (табл.). В норме соотношение «лактат: пируват» составляет 10:1 [3, 21]. Поэтому снижение активности ЛДГобр при неизменной активности прямой реакции приводит к увеличению количества пирувиноградной кислоты, которая в дальнейшем используется в цикле трикарбоновых кислот, а также для регенерации глюкозы путем конверсии в оксалоацетат.

Накопление пирувата может свидетельствовать об ингибировании процессов анаэробного гликолиза.

Таблица
Активность и кинетические показатели лактатдегидрогеназы в эритроцитах крови
в норме и при термической травме
Table

Activity and kinetic parameters of erythrocyte lactate dehydrogenase in apparently healthy individuals and patients with thermal injuries

Показатель	Практически здоровые люди, n = 19		Пациенты комбустиологического профиля, n = 24	
	ЛДГпр	ЛДГобр	ЛДГпр	ЛДГобр
Активность ЛДГ, нмоль НАДН/мин×мг белка	56,18 ± 2,18	316,35 ± 11,48	49,18 ± 5,94	162,76 ± 9,46*
Время полупревращения субстрата, мин	2,08 ± 0,33	1,12 ± 0,09	5,67 ± 1,07*	2,31 ± 0,34*
Максимальная скорость накопления продуктов реакции, мкмоль/мин	3,32 ± 0,41	4,76 ± 0,07	4,57 ± 1,09	7,98 ± 1,04*

Прим.: * – уровень статистической значимости различий относительно практически здоровых людей $p < 0,05$

Note: * – level of statistical significance, $P < .05$

С точки зрения патофизиологии наиболее значимой причиной снижения утилизации пирувата является кислородный дефицит клетки. С другой стороны, снижение активности лактатдегидрогеназы при термической травме может быть следствием изменения кинетических свойств фермента. В этом плане интересно, что ожог вызывает достоверное увеличение времени полупревращения субстрата для ЛДГобр и максимальной скорости накопления продукта «обратной» лактатдегидрогеназной реакции ($p < 0,05$). В свою очередь K_t для ЛДГ в прямой реакции также

достоверно возросло при неизменной максимальной скорости ферментативной реакции.

Вторым этапом проведенных нами исследований явилось изучение особенностей кристаллогенеза сыворотки крови при ожоговой болезни.

При анализе кристаллогенных свойств сыворотки крови у представителей контрольной и опытной групп установлено, что по всем основным показателям классической кристаллоскопии образцы обожженных варьируют относительно микропрепаратов практически здоровых людей (рис. 1).

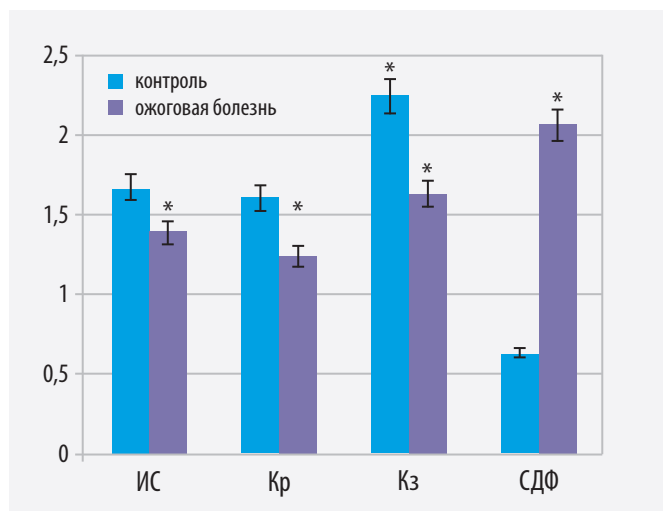


Рисунок 1. Кристаллогенные свойства сыворотки крови и практически здоровых лиц и пациентов с ожоговой болезнью

* – уровень статистической значимости различий с контрольной группой $p < 0,05$

Figure 1. Crystallogenic properties of blood serum in apparently healthy individuals and patients with burn disease
 * – level of statistical significance, $P < .05$

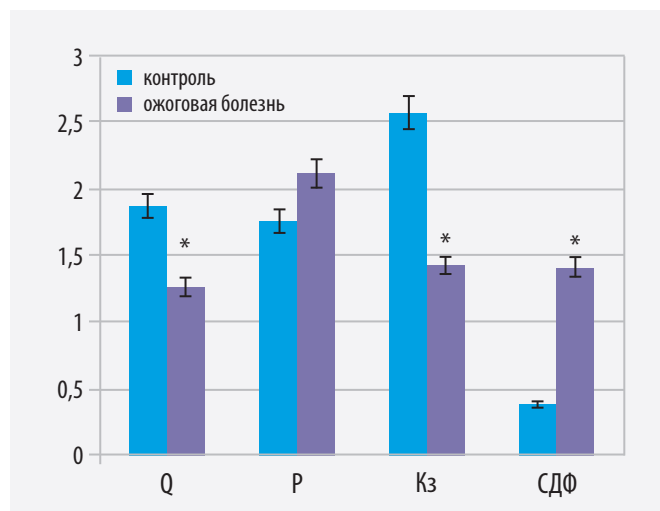


Рисунок 2. Иницирующие свойства сыворотки крови и практически здоровых лиц и пациентов с ожоговой болезнью

Базисное вещество – 0,9%-й раствор хлорида натрия, * – уровень статистической значимости различий с контрольной группой $p < 0,05$

Figure 2. Initiating properties of blood serum in apparently healthy individuals and patients with burn disease
 The base substance is 0.9% sodium chloride solution, * – level of statistical significance, $P < .05$

Так, развитие ожоговой болезни сопровождается умеренным снижением индекса структурности и кристаллизруемости ($p < 0,05$), что свидетельствует о негативных преобразованиях состава изучаемой биосреды. Это полностью подтверждается значительным нарастанием уровня основного показателя «правильности» кристаллогенеза – СДФ ($p < 0,05$). Существенное снижение выраженности краевой зоны связано с формирующейся у данного контингента больных гипопроотеинемией [1, 22, 23].

При ожоговой болезни нами выявлена также трансформация иницирующих свойств сыворотки крови (рис. 2).

В частности, термическое поражение способствует выраженному падению инициаторного потенциала рассматриваемой биосреды ($p < 0,05$) практически до незначимого, так как уровень основного тизиграфического коэффициента Q , равный единице, указывает на единую плотность кристаллических структур, образуемых базисным веществом, вне зависимости от присутствия биосубстрата. Кроме того, в микропрепаратах сыворотки крови пациентов отмечается тенденция к хаотизации образца, аналогичная обнаруженной в кристаллоскопических фациях.

Имеющаяся при ожоге гипопроотеинемия находит отражение и в тизиграфических образцах биосубстрата, что проявляется в существенном сужении краевой белковой зоны фации ($p < 0,05$).

Представляется интересным тот факт, что все вышеперечисленные преобразования состава и физико-химических свойств сыворотки крови не приводят

к значимому изменению соотношения минеральных и органических соединений в биосреде ($p > 0,05$).

В целях верификации выявленных изменений собственного и инициированного кристаллообразования сыворотки крови был произведен спектрометрический анализ кристаллоскопических и тизиграфических фаций (рис. 3).

Эти исследования, выполненные на трех контрольных длинах волны (300, 350 и 400 нм), позволили четко показать различия оптической плотности микропрепаратов, полученных от практически здоровых людей и пациентов с ожоговой болезнью [19].

Так, установлено, что уровень поглощения волны образцами, приготовленными по методу классической кристаллоскопии, ниже у представителей опытной группы, чем в контроле ($p < 0,05$). В отношении тизиграфических фаций регистрируется обратная тенденция ($p < 0,05$). Примечательно, что физико-химические преобразования сыворотки крови при ожоговой патологии своеобразно сказываются на распределении оптической плотности при рассматриваемых длинах волны, градируя спектрометрические характеристики обратно пропорционально значению последнего показателя.

Интегрируя приведенные сведения о характере трансформации свободного и инициированного кристаллообразования сыворотки при ожоговой болезни, можно подчеркнуть, что они имеют диагностическое значение при метаболической верификации развития данного патологического процесса в сомнительных случаях.

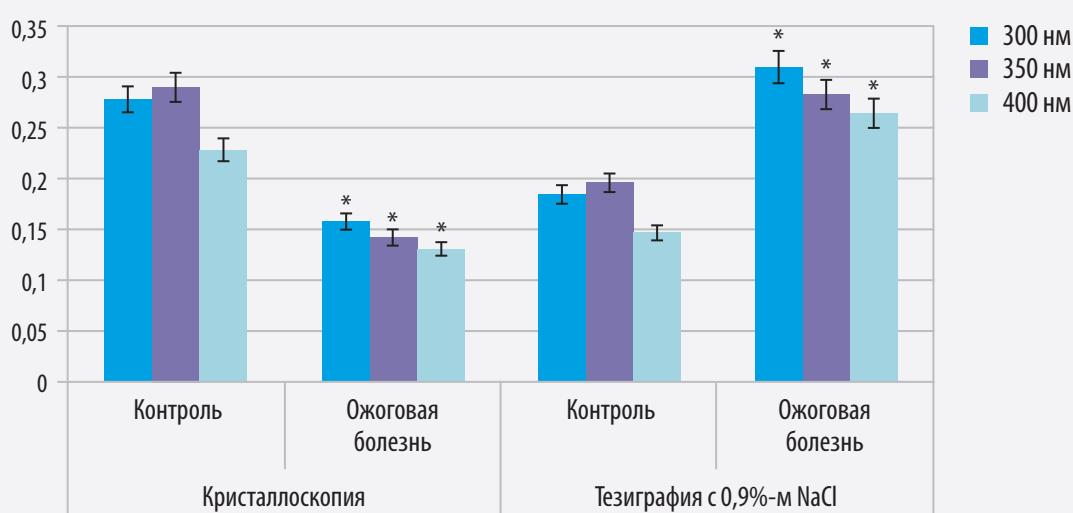


Рисунок 3. Оптическая плотность кристаллоскопических и тизиграфических фаций сыворотки крови представителей контрольной и опытной групп

* – достоверность различий с контрольной группой $p < 0,05$

Figure 3. Optical density of crystalloscopic and teziographic facies of blood serum in control and experimental groups

* – statistical significance, $P < .05$

Относительно основных областей использования биокристаллизации в комбустиологии можно отметить, кроме уже описанного выше диагностического аспекта, возможность осуществления мониторинга состояния пациента, причем в этот пункт включается и динамическая оценка эффективности применяемых лекарственных препаратов и других методов лечения, в том числе озонотерапевтических процедур [11]. Важно отметить, что данный мониторинг будет предельно индивидуализирован, что обусловлено ориентацией не на предустановленные нормативные показатели, а на исходный характер свободного и инициированного кристаллогенеза биосреды конкретного пациента [24, 25]. Это позволяет контролировать метаболический статус больного на всех этапах терапии.

Отдельным аспектом проблемы является прогностическая значимость кристаллоскопического анализа биожидкостей. Это может быть реализовано путем применения математических модельных уравнений, основанных на данных динамического исследования собственного и инициированного кристаллообразования сыворотки крови [2, 4].

Значимым фактором оценки состояния больного является верификация наличия и степени тяжести ожогового эндотоксикоза. Имеющиеся данные позволяют предполагать, что кристаллоскопическая диагностика указанного состояния на основании анализа сыворотки крови возможна [7, 26], причем могут иметь место как маркеры, указывающие на наличие токсемии в целом [26], так и специфические критерии ожогового генеза интоксикации. Кроме того, подобным образом может верифицироваться не только факт наличия эндотоксикоза, но и степень его тяжести. Нами установлено, что по мере нарастания тяжести эндотоксемии увеличивается хаотизация кристаллоскопических и тизиграфических фаций сыворотки крови, слюны и мочи, что проявляется в закономерном росте степени деструкции фации, формировании ячеистости и снижении равномерности распределения элементов картины. Также отмечается тенденция к преобладанию одиночно-кристаллических структур и аморфных образований над более сложными поликристаллическими дендритными фигурами.

Выводы

1. Обширная термическая травма, вызванная контактным ожогом и приводящая к развитию ожоговой болезни, провоцирует существенные преобразования морфофункционального состояния крови, оказывая влияние как на ее форменные элементы, так и жидкую часть (плазму).

2. Термическая травма вызывает снижение активности лактатдегидрогеназы в обратной реакции, приводящее к нарушению соотношения «лактат/пируват»

в клетке, что является дополнительным фактором редукции биоэнергетических возможностей эритроцитов крови.

3. Ожоговая болезнь влияет на существенные сдвиги состава и свойств сыворотки (плазмы) крови, проявляющиеся в значимом изменении ее кристаллогенных и инициирующих свойств.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: А.К. Мартусевич, А.Г. Соловьева

Написание статьи: А.К. Мартусевич, А.Г. Соловьева

Проведение статистического анализа: А.К. Мартусевич,

А.С. Федотова, С.П. Перетягин

Исправление статьи: А.С. Федотова, С.П. Перетягин

Утверждение окончательной версии: А.К. Мартусевич

Author contributions

Concept and design: Martusevich, Soloveva

Manuscript drafting: Martusevich, Soloveva

Statistical analysis: Martusevich, Fedotova, Peretyagin

Manuscript revising: Fedotova, Peretyagin

Final approval of the version to be published: Martusevich

Литература/References

1. Мартусевич А.К., Перетягин С.П., Погодин И.Е. Метаболические аспекты патогенеза ожогового эндотоксикоза. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2009;(1):30–32.

Martusevich AK, Peretyagin SP, Pogodin IE. Metabolic aspects of burn endotoxiosis pathogenesis. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2009;(1):30–32. (In Russ.).

2. Cuddihy J, Wu G, Ho L, et al. Lactate dehydrogenase activity staining demonstrates time-dependent immune cell infiltration in human ex-vivo burn-injured skin. *Sci Rep*. 2021;11(1):21249. PMID: 34711882. PMCID: PMC8553775. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00644-5>

3. Khrulev SE, Zimin YV, Solovyeva AG, Razmakhov AM, Luzan AS. Effect of neuromedin on activity of lactate dehydrogenase in mitochondrial fraction of the brain in rats with thermal injury. *Bull Exp Biol Med*. 2008;145(6):680–681. PMID: 19110549. <https://doi.org/10.1007/s10517-008-0176-5>

4. Jeschke MG, Herndon DN. Burns in children: standard and new treatments. *Lancet*. 2014;383(9923):1168–1178. PMID: 24034453. PMCID: PMC7859869. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61093-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61093-4)

5. Snell JA, Loh NH, Mahambrey T, Shokrollahi K. Clinical review: the critical care management of the burn patient. *Crit Care*. 2013;17(5):241. PMID: 24093225. PMCID: PMC4057496. <https://doi.org/10.1186/cc12706>

6. Wolf SE, Tompkins RG, Herndon DN. On the horizon: research priorities in burns for the next decade. *Surg Clin North Am*. 2014;94(4):917–930. PMID: 25085097. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2014.05.012>

7. Wang M, Scott SR, Koniaris LG, Zimmers TA. Pathological responses of cardiac mitochondria to burn trauma. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6655. PMID: 32932869. PMCID: PMC7554938. <https://doi.org/10.3390/ijms21186655>

8. Wang ZE, Zheng JJ, Bin Feng J, et al. Glutamine relieves the hypermetabolic response and reduces organ damage in severe burn patients: a multicenter, randomized controlled clinical trial. *Burns*. 2022;48(7):1606–1617. PMID: 34973853. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2021.12.005>

9. George B, Suchithra TV, Bhatia N. Burn injury induces elevated inflammatory traffic: the role of NF- κ B. *Inflamm Res*. 2021;70(1):51–65. PMID: 33245371. <https://doi.org/10.1007/s00111-020-01426-x>
10. Amin NU, Siddiqi HM, Kun Lin Y, Hussain Z, Majeed N. Bovine serum albumin protein-based liquid crystal biosensors for optical detection of toxic heavy metals in water. *Sensors (Basel)*. 2020;20(1):298. PMID: 31948064. PMCID: PMC6982898. <https://doi.org/10.3390/s20010298>
11. Martusevich AK, Kosyuga SYu, Kovaleva LK, Fedotova AS, Tuzhilkin AN. Biocrystallomics as the basis of innovative biomedical technologies. *The New Armenian Medical Journal*. 2023;17(2):95–104. <https://doi.org/10.56936/18290825-2023.17.2-95>
12. Martusevich AK, Sinitsyna TP, Surovegina AV, Bocharin IV, Kosyuga SYu. Saliva crystallization features in young people with different levels of physical activity. *International Journal of Biomedicine*. 2022;12(2):265–268. [https://doi.org/10.21103/Article12\(2\)_OA11](https://doi.org/10.21103/Article12(2)_OA11)
13. Shatokhina SN, Aleksandrin VV, Shatokhina IS, Kubatiev AA, Shabalin VN. A marker of cerebral ischemia in solid state structures of blood serum. *Bull Exp Biol Med*. 2018;164(3):366–370. PMID: 29308560. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-3991-3>
14. Liu ZJ, Wang W, He CS. Comparison of serum and plasma lactate dehydrogenase in postburn patients. *Burns*. 2000;26(1):46–48. PMID: 10630319. [https://doi.org/10.1016/s0305-4179\(99\)00093-5](https://doi.org/10.1016/s0305-4179(99)00093-5)
15. Brune JE, Chen AV, Coffey T. Determination of the effect of iatrogenic blood contamination on lactate dehydrogenase and creatine kinase activity in canine cerebrospinal fluid. *Vet Clin Pathol*. 2023;52(1):64–70. PMID: 36336843. <https://doi.org/10.1111/vcp.13184>
16. Khan AA, Allemailem KS, Alhumaydhi FA, Gowder SJT, Rahmani AH. The biochemical and clinical perspectives of lactate dehydrogenase: an enzyme of active metabolism. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(6):855–868. PMID: 31886754. <https://doi.org/10.2174/1871530320666191230141110>
17. Simonian MH, Smith JA. Spectrophotometric and colorimetric determination of protein concentration. *Curr Protoc Mol Biol*. 2006;Chapter 10. PMID: 18265371. <https://doi.org/10.1002/0471142727.mb1001as76>
18. Cooney MJ. Kinetic measurements for enzyme immobilization. *Methods Mol Biol*. 2017;1504:215–232. PMID: 27770425. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6499-4_17
19. Мартусевич А.К., Ковалева Л.К., Козлова Л.М., Тужилкин А.Н., Федотова А.С., Краснова С.Ю. Изучение дегидратационной структуризации ротовой жидкости человека на твердой подложке. *Клиническая стоматология*. 2020;(3):4–9. https://doi.org/10.37988/1811-153x_2020_3_4
- Martusevich AK, Kovaleva LK, Kozlova LM, Tuzhilkin AN, Fedotova AS, Krasnova SYu. Estimation of human saliva structuration at dehydration on the solid substrate. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2020;(3):4–9. (In Russ.). https://doi.org/10.37988/1811-153x_2020_3_4
20. Martusevich A, Kovaleva L, Karuzin K, et al. Digital technology for processing dried drops of biofluids. *Archiv Euromedica*. 2022;12(2):9–11. <https://doi.org/10.35630/2199-885x/2022/12/2.2>
21. Solov'eva AG. The role of hepatic and erythrocyte aldehyde dehydrogenase in the development of burn toxemia in rats. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2009;(9):36–39. (In Russ.). PMID: 19830920.
22. Sehirli O, Sener E, Sener G, Cetinel S, Erzik C, Yeğen BC. Ghrelin improves burn-induced multiple organ injury by depressing neutrophil infiltration and the release of pro-inflammatory cytokines. *Peptides*. 2008;29(7):1231–1240. PMID: 18395937. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2008.02.012>
23. Carreón YJP, Gómez-López ML, Díaz-Hernández O, et al. Patterns in dried droplets to detect unfolded BSA. *Sensors (Basel)*. 2022;22(3):1156. PMID: 35161907. PMCID: PMC8839909. <https://doi.org/10.3390/s22031156>
24. Liu Y, Zhang L, Ni Z, Qian J, Fang W. Calcium phosphate crystals from uremic serum promote osteogenic differentiation in human aortic smooth muscle cells. *Calcif Tissue Int*. 2016;99(5):543–555. PMID: 27473581. <https://doi.org/10.1007/s00223-016-0182-y>
25. Li ZX, Zha YM, Jiang GY, Huang YX. AI aided analysis on saliva crystallization of pregnant women for accurate estimation of delivery date and fetal status. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2022;26(5):2320–2330. PMID: 34910643. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2021.3135534>
26. D'Abbondanza JA, Shahrokhi S. Burn infection and burn sepsis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2021;22(1):58–64. PMID: 32364824. <https://doi.org/10.1089/sur.2020.102>

Сведения об авторах

Мартусевич Андрей Кимович, д. б. н., главный научный сотрудник, руководитель лаборатории медицинской биофизики Университетской клиники, Приволжский исследовательский медицинский университет (Нижний Новгород, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0818-5316>

Соловьева Анна Геннадьевна, д. б. н., заведующая отделом физико-химических исследований ЦНИЛ, Приволжский исследовательский медицинский университет (Нижний Новгород, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6890-4530>

Федотова Александра Сергеевна, лаборант-исследователь лаборатории медицинской биофизики Университетской клиники, Приволжский исследовательский медицинский университет (Нижний Новгород, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6276-4650>

Перетягин Сергей Петрович, президент ассоциации российских озонотерапевтов (Нижний Новгород, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7799-1234>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Andrew K. Martusevich, Dr. Sci. (Bio.), Principal Researcher, Head of the Medical Biophysics Laboratory, University Clinic, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0818-5316>

Anna G. Soloveva, Dr. Sci. (Bio.), Head of the Physico-Chemical Research Division, Central Research Laboratory, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6890-4530>

Alexandra S. Fedotova, Laboratory Research Technician, Medical Biophysics Laboratory, University Clinic, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6276-4650>

Sergey P. Peretyagin, President of the Russian Association of Ozone Therapy (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7799-1234>

Conflict of interest: none declared.



Оценка эффективности экспериментального применения коллагенового кондуита, заполненного дермальным гидрогелем, для замещения дефекта периферического нерва

©К.И. Мелконян^{1*}, Т.В. Русинова¹, А.С. Асякина¹, А.А. Фоменко¹, Е.А. Солон¹, Г.П. Чупрынин¹, Р.А. Виноградов¹, О.Ю. Антонова²

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

² Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук, Пущино, Россия

* К.И. Мелконян, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4, cnil.ksma@yandex.ru

Поступила в редакцию 26 октября 2023 г. Исправлена 15 января 2024 г. Принята к печати 19 января 2024 г.

Резюме

Актуальность: Современные исследования показывают, что использование полых кондуитов в сочетании с различными наполнителями синтетической и биологической природы значительно ускоряет процессы восстановления функциональной активности периферических нервов. Одним из таких наполнителей может служить гидрогель на основе внеклеточного матрикса дермы, который содержит поверхностные лиганды, способные обеспечивать топографические и биологические сигналы для регенерации нервов.

Цель исследования: Провести оценку эффективности восстановления седалищного нерва крысы при использовании дермального гидрогеля в качестве наполнителя в коллагеновом кондуите в эксперименте *in vivo*.

Материалы и методы: В исследовании оценивалась эффективность коллагенового кондуита NeuraGen[®], заполненного дермальным гидрогелем, в сравнении с аутографтом и полым коллагеновым кондуитом NeuraGen[®] при экспериментальном лечении дефекта седалищного нерва крысы более 1 см. Резекция седалищного нерва проводилась на крысах-самцах линии *Wistar*. На 30-, 60- и 90-е сут. после имплантации рассчитывали седалищный функциональный индекс (Sciatic Functional Index, SFI) и соотношение обхвата голени оперированной лапы к интактной. На 90-е сут. эксперимента проводили электрофизиологические тесты и затем осуществляли эксплантацию образцов для гистологического окрашивания гематоксилин-эозином.

Результаты: При оценке SFI-теста и электрофизиологических параметров были отмечены сопоставимые показатели функционального восстановления нерва у группы животных с аутографтом и группы с имплантацией коллагенового кондуита NeuraGen[®], заполненного дермальным гидрогелем. В группе с имплантацией полого коллагенового кондуита NeuraGen[®] наблюдалась атрофия мышечной ткани, низкие показатели SFI-теста, скорости и продолжительности потенциала действия нервного импульса. Гистологический анализ образцов коллагенового кондуита, заполненного дермальным гидрогелем, продемонстрировал участки разрастания глии и отсутствие выраженной дегенерации нервных волокон на всем протяжении по сравнению с аутографтом, что свидетельствовало о регенерации нервных волокон.

Заключение: При проведении оценки эффективности восстановления седалищного нерва крысы было выявлено, что коллагеновый кондуит NeuraGen[®], заполненный дермальным гидрогелем, обеспечивает функционально-морфологическую интеграцию с нервом по сравнению с аутографтом. Полученные данные могут быть использованы для дальнейшей разработки и усовершенствования существующих нервных кондуитов.

Ключевые слова: коллагеновый кондуит, дермальный гидрогель, повреждение седалищного нерва, NeuraGen[®]

Цитировать: Мелконян К.И., Русинова Т.В., Асякина А.С. и др. Оценка эффективности экспериментального применения коллагенового кондуита, заполненного дермальным гидрогелем, для замещения дефекта периферического нерва. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(1):105–112. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-105-112>

Evaluating the Effectiveness of the Experimental Use of the Collagen Conduit Filled With Dermal Hydrogel to Repair a Peripheral Nerve Defect

©Karina I. Melkonian^{1*}, Tatyana V. Rusinova¹, Alevtina S. Asyakina¹, Alexandra A. Fomenco¹, Elizaveta A. Solop¹, Gleb P. Chuprynin¹, Roman A. Vinogradov¹, Olga Y. Antonova²

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russian Federation

* Karina I. Melkonian, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, cnil.ksma@yandex.ru

Received: October 26, 2023. Received in revised form: January 15, 2024. Accepted: January 19, 2024.



Abstract

Background: Current studies show that hollow conduits in combination with various synthetic and biological fillers significantly accelerate functional recovery of peripheral nerves. One of such fillers can be a hydrogel based on the extracellular matrix of the dermis, which contains surface ligands capable of providing topographic and biological signals for nerve regeneration.

Objective: To evaluate the effectiveness of rat sciatic nerve regeneration using a collagen conduit filled with dermal hydrogel in an *in vivo* experiment.

Materials and methods: We evaluated the effectiveness of the NeuraGen® collagen conduit filled with dermal hydrogel and compared it with that of an autograft and the NeuraGen® hollow collagen conduit in experimental treatment of rat sciatic nerve defects larger than 1 cm. Male Wistar rats underwent sciatic nerve resection. We calculated the Sciatic Functional Index (SFI) and ratio of the calf circumference in an operated limb to that in an intact limb on days 30, 60, and 90 after implantation. We performed electrophysiological tests and explanted samples for hematoxylin-eosin staining on day 90 of the experiment.

Results: When assessing the SFI and electrophysiological parameters, the group of animals with autografts and the group with the NeuraGen® collagen conduits filled with dermal hydrogel demonstrated similar results. We observed muscle atrophy, low SFI scores, and low velocity and short duration of the action potential in the group with the hollow NeuraGen® collagen conduits. Histological analysis of explanted samples of the collagen conduits filled with dermal hydrogel demonstrated areas of glial proliferation and the absence of pronounced degeneration of nerve fibers throughout the implant compared with autografts, indicating functional regeneration of nerve fibers.

Conclusions: Evaluation of the effectiveness of rat sciatic nerve regeneration showed that the NeuraGen® collagen conduit filled with dermal hydrogel provides functional and morphological integration with the nerve compared with an autograft. Our findings can be used for further development and improvement of nerve conduits.

Keywords: collagen conduit, dermal hydrogel, sciatic nerve injury, NeuraGen®

Cite this article as: Melkonian KI, Rusinova TV, Asyakina AS, et al. Evaluating the effectiveness of the experimental use of the collagen conduit filled with dermal hydrogel to repair a peripheral nerve defect. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(1):105–112. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-105-112>

Введение

Травматические повреждения периферических нервов зачастую приводят к снижению или полной потере двигательной и чувствительной активности. Хирургическое лечение таких травм включает в себя применение аутографта – «золотого стандарта», однако его использование имеет ряд серьезных ограничений: сложность подбора нерва необходимых размеров, дополнительную травматизацию, болевой синдром донорского участка и продолжительный реабилитационный период [1]. В связи с этим многие исследования направлены на поиск и разработку альтернативных вариантов нервных кондуитов, которые должны содержать внутреннюю среду, стимулирующую восстановительные процессы нервных волокон [2]. В качестве внутренней среды кондуита исследуются такие наполнители, как цереброспинальная жидкость (ЦСЖ), стволовые клетки, шванновские клетки и различные нейротрофические факторы [3]. Коллаген, гиалуроновая кислота, фибриновые гели, альгинат, агароза и хитозан также широко используются для регенерации нервов, так как могут выступать адгезионными факторами для интегриновых рецепторов шванновских клеток [4]. Внутренняя сеть белков внеклеточного матрикса (ВКМ) и молекул клеточной адгезии обеспечивает регенерацию аксонов, а также миграцию и пролиферацию шванновских клеток (из проксимальных и дистальных культей нервов), так как она обуславливает топографические и биологические сигналы для достижения функциональной регенерации нервов [4, 5]. Компоненты ВКМ необходимы на раннем этапе развития нервной системы, во время которого фибронектин участвует в миграции и дифференцировке клеток нервного гребня, а ламинин является основным белком, участвующим в успешной миелинизации аксонов [6]. Таким обра-

зом, использование наполнителя, полученного из ВКМ дермы, содержащего в большом количестве коллаген, фибронектин и ламинин, будет перспективным для оптимизации процесса регенерации нервов.

Цель

Провести оценку эффективности восстановления седалищного нерва крысы при использовании дермального гидрогеля в качестве наполнителя в коллагеновом кондуите в эксперименте *in vivo*.

Материалы и методы

Проведение экспериментов осуществлялось в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях («European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes», Страсбург, 1986 г.). Кормление осуществлялось в соответствии с суточными нормами (Приказ ректора ФГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России от 09.07.2015 г. № 527 «О создании комиссии по определению норм кормления лабораторных животных»).

В исследовании использовались самцы крыс линии *Wistar* массой тела 190 ± 20 г ($n = 15$). Всем животным моделировали дефект седалищного нерва длиной 1 см. Лабораторные животные были случайным образом разделены на три группы: группа 1 – имплантация коллагенового кондуита NeuraGen® размером

1,5 мм×1 см (Integra, США), заполненного дермальным гидрогелем (n = 5); группа 2 – имплантация полового кондуита NeuraGen® размером 1,5 мм×1 см (n = 5); группа 3 (контрольная группа) – имплантация аутографта длиной 1 см (n = 5) (рис. 1).

Выведение из эксперимента лабораторных животных осуществлялось на 90-е сут. с помощью инъекции 15 мг/кг золазепам и 15 мг/кг тилетамина (Золетил 100, Вирбак, США).

Получение дермального гидрогеля

Основой для создания гидрогеля были лоскуты дермы поросенка породы Ландрас (самец, возраст 2 мес.). Забор дермы проводили после удаления эпидермиса с боковых поверхностей и спины животного с помощью электродерматома, образцы дермы упаковывали в зип-пакеты и хранили при температуре –80 °С. Дермальный гидрогель получали с помощью щелочного гидролиза 5%-м раствором гидроксида натрия дермы свиньи в соотношении 1:5 в течение 22 ч, затем промывали очищенной водой до значений pH 7,5–8.

Дермальный гидрогель имел гелевую структуру, был прозрачным, плотным, гомогенным, осмотически активным и не проявлял тиксотропных свойств. Содержание компонентов ВКМ составило (на 1 г гидрогеля, содержащего 20,9 мг сухого вещества): суммарный коллаген – 1,93%, нативный коллаген I типа – 1,03%, гиалуроновая кислота – 0,015%; N-сульфатированные гликозаминогликаны – 0,0951%; O-сульфатированные гликозаминогликаны – 0,0069%; ДНК – 0,00048%.

В готовый дермальный гидрогель добавляли 1%-й раствор антибиотика-антимикотика (Gibco, Thermo Scientific, США) и хранили при температуре +4 °С. Коллагеновый кондуит NeuraGen® заполняли дермальным гидрогелем объемом 200 мкл непосредственно во время имплантации.

Проведение имплантации

Животных вводили в общий изофлурановый наркоз (индукция 2–5%, поток 0,25–4% (Миралек, Китай) и осуществляли хирургический доступ к правому седалищному нерву посредством разреза прилежащих тканей длиной 3 ± 0,4 см. У животных удаляли сегмент нерва длиной 1 ± 0,2 см до бифуркации и проводили ортотопическую имплантацию с помощью 5 эпинеуральных швов с каждой стороны разреза шовным материалом Prolene 9/0 (Johnson&Johnson, США). В контрольной группе выделенный нерв поворачивали на 180 ° вокруг его продольной оси и также проводили ортотопическую имплантацию с помощью эпинеуральных швов. Для закрытия дефекта кожи и мышц использовали шовный материал Ethilon 3/0 (Johnson&Johnson, США) и обрабатывали аэрозольным спреем Террамицин (Zoetis, США).



Рисунок 1. Внешний вид коллагенового кондуита NeuraGen® (А) и аутографта – участка седалищного нерва крысы (Б)
Figure 1. Appearance of the NeuraGen® collagen conduit (A) and rat sciatic nerve (autograft) (B)

Седалищный функциональный индекс

На 30-, 60- и 90-е сут. после проведения имплантации подошвенную поверхность задних лап крыс обрабатывали красящими растворами: интактную лапу – фуксином (Loba Chemie, Индия), оперированную лапу – бриллиантовым зеленым (ООО «Леккер», Россия), разведенными в глицерине (1:50). Далее крысу помещали в коридор длиной 80 см, застеленный бумагой для фиксации отпечатков. Седалищный функциональный индекс (Sciatic Functional Index, SFI) рассчитывали по формуле [7]:

$$SFI = -\frac{38.3(OPL - NPL)}{NPL} + \frac{109.5(OTS - NTS)}{NTS} + \frac{13.3(OIT - NIT)}{NIT} - 8.8,$$

где PL – длина отпечатка задней лапы (расстояние от пятки до вершины третьего пальца), TS – разведение пальцев (расстояние между первым и пятым пальцами), IT – промежуточное разведение пальцев (расстояние от второго до четвертого пальца), N – показатели интактной лапы, O – показатели оперированной лапы.

Полученные значения округляли до целых. Значения SFI, близкие к нулю, интерпретировали как нормальную функцию седалищного нерва, значения SFI, близкие к –100, свидетельствовали о полной потере функции.

Соотношение обхвата голени оперированной конечности к интактной

На 30-, 60- и 90-е сут. эксперимента измерялись обхваты голени на оперированной и интактной конечностях с помощью измерительной ленты в миллиметрах (мм) в срединной части голени и сравнивались между группами в динамике. Измерения проводились в трех итерациях.

Электрофизиологическая оценка восстановления седалищного нерва

Для оценки передачи нервного импульса к дистальной части поврежденного седалищного нерва проводили электрофизиологическое тестирование через 90 сут. после эксперимента. Исследуемый седалищный нерв был отделен от окружающих тканей. Стимулирующие электроды вводили в проксимальную часть седалищного нерва перед нервным кондуитом. Для регистрации нейрограммы с помощью

манипулятора регистрирующие электроды вводили в нерв крысы дистальнее места повреждения. Заземляющий электрод фиксировали в мягких тканях на той же конечности животного. Регистрация нейрограммы производилась с помощью усилителя биосигналов DL312AM-401 NeuroBioLab (NeuroBioLab, Россия). Стимулы подавались с помощью стимулятора Winston A65 и двух монофазных изоляторов постоянного тока SC-100 (Winston Electronics Co, Милбрей, Калифорния). Силу тока постепенно увеличивали до появления ответной реакции в нерве (пороговое значение). Частотно-амплитудные характеристики нейрограммы анализировались с помощью программы AxoScore 9.0 (Axon Instruments, США). Для каждой настройки силы тока импульс повторялся примерно 10 раз, а измерения при этом токе усреднялись для анализа (стандартное отклонение по десяти измерениям в каждом случае составляло $\pm 0,05$ А для всех значений).

По кривым потенциала действия измеряли латентность (в мс) от артефакта стимула до начала отклонения отрицательной волны, длительность пика потенциала действия (в мс). Скорость проведения потенциала действия измеряли путем деления расстояния (в мм) между стимулирующим и регистрирующим электродами на латентное время [8, 9]. Для каждого животного строили три кривые потенциала действия, затем вычисляли средние значения исследуемых параметров.

Гистологический анализ биопсийных образцов

Для каждого эксплантированного образца выполняли по 3 поперечных среза: один проксимальный (до места вшивания), один дистальный (после места вшивания) и один медиальный по отношению к замещаемому фрагменту нерва. Проводили окрашивание гематоксилином Гарриса (BioVitrum, Россия) и эозином (Sigma-Aldrich, США). Исследование проводили с использованием микроскопа Olympus CX41 (Olympus, Япония).

Статистический анализ

Анализ полученных экспериментальных данных проводили с помощью программного обеспечения Graph Pad Prism (version 6.04), пакета программ Microsoft Office Excel 2016; для определения различий значений различных функциональных параметров между группами использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, внутри групп – критерий Вилкоксона в связи с небольшим объемом выборки. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$), а уровень значимости был установлен на уровне $p < 0,05$.

Результаты

При визуальной оценке у крыс с дефектом седалищного нерва в ходе эксперимента было отмечено волочение прооперированной лапы и увеличение

длины следа по отношению к интактной конечности. SFI-тест показал, что в группе 1 значения функционального индекса седалищного нерва были значительно выше по сравнению с группой 2 на всех сроках эксперимента. При этом на 90-е сут. средний показатель SFI животных группы 1 был максимальным по отношению к предыдущим срокам исследования и составил -48 ± 2 . Показатели групп с имплантацией аутографта и коллагенового кондуита, заполненного дермальным гидрогелем, не отличались по отношению друг к другу ($p < 0,05$) на 90-е сут. эксперимента (рис. 2).

Через 90 дней после имплантации на место дефекта седалищного нерва двух типов кондуита у крыс группы 1 и группы 2 наблюдалось уменьшение обхвата голени оперированной конечности по сравнению со здоровой лапой, что говорит о нарушении иннервации и частичной мышечной атрофии икроножной мышцы. Соотношение обхвата голени прооперированной конечности по отношению к интактной у крыс группы 1 составило 86%, у крыс группы 2 – 67%, у крыс группы 3 – 98% (рис. 3А).

Для измерения электрофизиологических параметров седалищного нерва у крыс различных групп проводилась регистрация значений скорости проведения возбуждения и длительности потенциала действия (ПД). Исследование животных в контрольной группе 3 (аутографт) показало, что скорость проведения возбуждения и длительность ПД были выше по сравнению с группой 2, где использовался только NeuraGen® ($p_{1,2} < 0,05$), и с группой 1, где был имплантирован коллагеновый конduit NeuraGen® с дермальным гидрогелем в качестве наполнителя ($p_{1,2} < 0,05$) (рис. 3Б, В).

Визуальная макроскопическая картина в месте имплантации на 90-е сут. показала отсутствие явной воспалительной реакции и фиброзной ткани у животных всех групп (рис. 4).

У животных группы 3 при гистологическом анализе образцов проксимальной части нерва наблюдалась слабо выраженная дегенерация нервных волокон, в тканях отсутствовали воспаление и глиоз (рис. 5А). В образцах медиального фрагмента и дистального участка нерва присутствовали нервные волокна и был незначительный глиоз тканей (рис. 5Б, В), что свидетельствует о полноценной морфофункциональной интеграции аутографта и регенерации нерва.

Морфогистологический анализ биоптатов группы 2 продемонстрировал отсутствие воспалительной реакции, в проксимальной части материала не наблюдалось дегенерации нервных волокон (рис. 5Г). В медиальной и дистальной частях имплантированного NeuraGen® были отмечены выраженные оксифильные массы, чередующиеся с обильным глиозом тканей (рис. 5Д, Е).

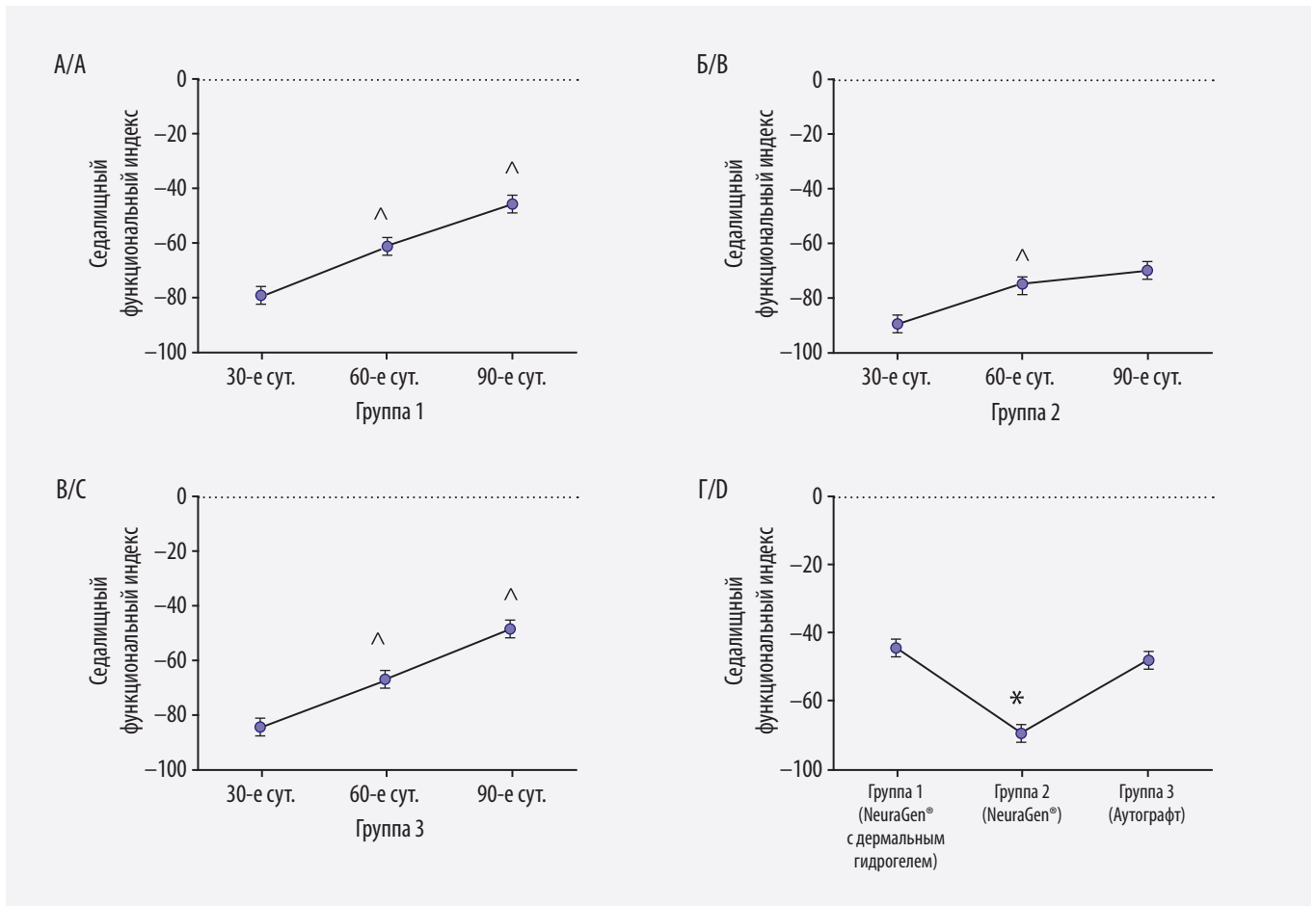


Рисунок 2. Седативный функциональный индекс (SFI): А – группа 1 (NeuraGen®, заполненный дермальным гидрогелем); Б – группа 2 (NeuraGen®); В – группа 3 (аутографт); Г – значения SFI для всех групп на 90-е сут. эксперимента. * – отличие значений от контрольной группы (группы 3), $p < 0,05$; ^ – отличие значений от предыдущего срока исследования внутри группы, $p < 0,05$

Figure 2. Sciatic Functional Index (SFI): A – group 1 (NeuraGen® with dermal hydrogel); B – group 2 (NeuraGen®); C – group 3 (autograft); D – SFI scores for all groups on day 90 of the experiment. * – difference in scores from the control group (group 3), $P < .05$; ^ – difference in scores from the previous study period within the group, $P < .05$

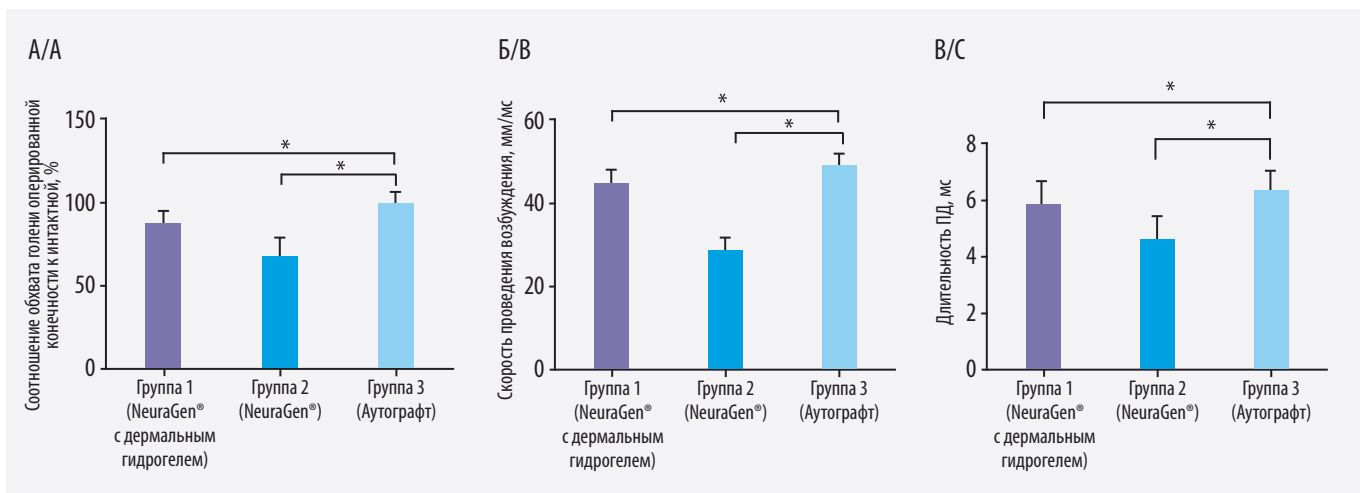


Рисунок 3. Анализ функционального восстановления седалищного нерва: А – соотношение обхвата голени оперированной конечности к интактной; Б – скорость проведения возбуждения по седалищному нерву; В – длительность потенциала действия. * – различия значимы относительно контрольной группы (группы 3), $p < 0,05$

Figure 3. Restoration of sciatic nerve functions: A – ratio of the calf circumference in an operated limb to that in an intact limb; B – sciatic nerve conduction velocity; C – duration of the action potential. * – differences are significant relative to the control group (group 3), $P < .05$

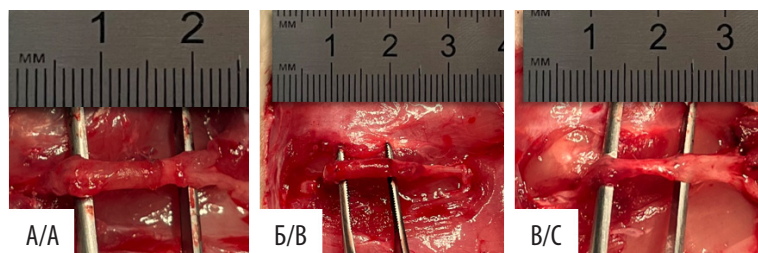


Рисунок 4. Внешний вид коллагенового кондуита (А), коллагенового кондуита, заполненного дермальным гидрогелем (Б), аутографта (В) на 90-е сут. эксперимента

Figure 4. Appearance of a collagen conduit (A), a collagen conduit filled with dermal hydrogel (B), an autograft (C) on day 90 of the experiment

При анализе биопсийных образцов животных группы 1 гистологическая картина характеризовалась отсутствием воспалительной реакции и слабо выраженной дегенерацией нервных волокон (рис. 5Ж, 3, И). В дистальной части материала были обнаружены участки разрастания глии (рис. 5И).

Обсуждение

Широко известно, что полые коллагеновые кондуиты, в частности NeuraGen®, NeuraWrap™, NeuroFlex®, NeuroMatrix®, являются биосовместимыми материалами, предназначенными для восстановления повреждений периферических нервов [10]. Однако их использование может приводить к атрофии мышц-мишеней и гораздо более низкому уровню регенерации аксонов, чем те, просвет которых заполнен различными гидрогелевыми материалами [2], что также было продемонстрировано в нашем исследовании. Так, в исследовании G.H. Farjah и соавт. (2017) оценивали эффективность наполнителя в виде ЦСЖ в коллагеновом кондуите, где

показатели SFI-теста в группе с аутографтом были ниже, чем в группе кондуитов с наполнителем. Скорость проведения импульса в группе коллагеновых кондуитов с наполнителем в виде ЦСЖ составляла $39,7 \pm 3,53$ м/с, а в группе аутографта $30,05 \pm 4,71$ м/с по данным электрофизиологических тестов, что авторы интерпретировали как эффективное функциональное восстановление периферического нерва [11]. В исследовании T. Meder и соавт. (2021) оценивали эффективность гидрогеля, полученного из децеллюляризованного нерва свиньи, используемого в качестве наполнителя просвета силиконовых нервных кондуитов, по отношению к аутографту и полному силиконовому кондуиту [12]. Было показано, что у крыс с имплантацией силиконового кондуита, заполненного гидрогелем, электрофизиологические и гистологические результаты соответствовали результатам имплантации аутографта на 24-й неделе эксперимента. Однако в данный период эксперимента было установлено, что значения SFI-теста для аутографта были выше. В нашем исследовании

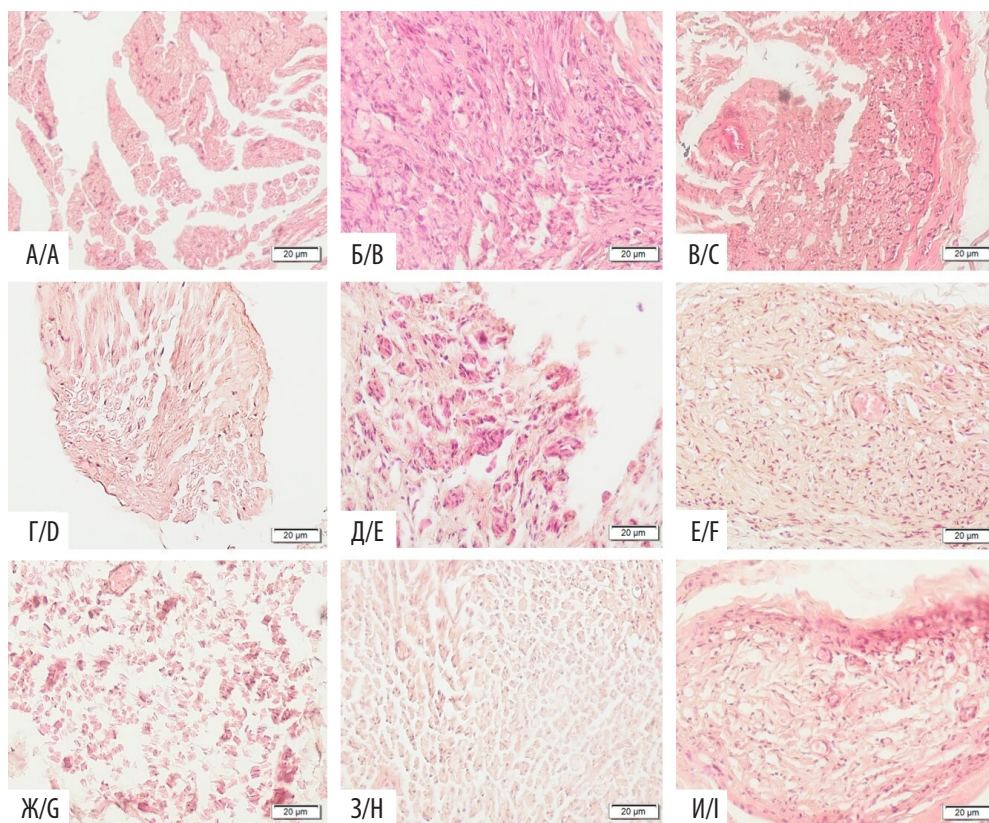


Рисунок 5. Гистологическая картина эксплантированных образцов на 90-е сут. эксперимента: А, Б, В – контрольная группа 3 (аутографт); Г, Д, Е – группа 2 (NeuraGen®); Ж, 3, И – группа 1 (NeuraGen®, заполненный дермальным гидрогелем); А, Г, Ж – проксимальный участок нерва; Б, Д, 3 – медиальный участок нерва; В, Е, И – дистальный участок нерва. Гематоксин-эозин, ув. $\times 40$

Figure 5. Histologic patterns of explanted samples on day 90 of the experiment: A, B, C – control group 3 (autograft); D, E, F – group 2 (NeuraGen®); G, H, I – group 1 (NeuraGen®, filled with dermal hydrogel); A, D, G – proximal part of the nerve; B, E, H – medial part of the nerve; C, F, I – distal part of the nerve. Hematoxylin-eosin, mag. $\times 40$

функциональное восстановление нервов по данным электрофизиологических тестов в группах с кондуитами было менее эффективно по сравнению с контрольной группой, что может быть обусловлено отсутствием специфических факторов роста и белков в дермальном гидрогеле по сравнению с гелем из матрикса нерва. В то же время проведение SFI-теста в нашем исследовании показало, что значения группы 1 улучшались на протяжении всего периода эксперимента и не отличались от группы 3.

Гистологическая оценка эксплантированных образцов в рамках нашего исследования показала, что результаты регенерации поврежденных участков нервов при имплантации NeuraGen® с дермальным гидрогелем были сопоставимы с данными, полученными при исследовании группы животных, которым был имплантирован аутографт, при этом в группе с имплантацией полого коллагенового кондуита NeuraGen® не было отмечено признаков регенерации нерва. Аналогичные результаты получены в исследованиях J. Du и соавт. (2017), где была проведена сравнительная оценка полого кондуита из хитозана, аутографта и нескольких типов имплантатов, состоящих из хитозановой трубки, заполненной фибриновыми гидрогелями [13]. Установлено, что в группе крыс с имплантацией полого кондуита была отмечена недостаточная регенерация аксонов и ограниченное функциональное восстановление, поэтому авторы выдвинули гипотезу о влиянии внутрипросветного микроокружения на регенерацию и восстановление нерва. В работе Н. Ху и соавт. (2022) изучались кондуиты из синтетического материала, заполненные биоконъюгированным гидрогелем гиалуроновой кислоты и хитозана [14]. Инъекции гидрогеля в просвет кондуита способствовали восстановлению поврежденных нервов, что следовало из более высоких значений среднего диаметра аксонов, толщины миелиновой оболочки, диаметра и плотности миелинизированных нервных волокон по сравнению с результатами данных показателей после имплантации полых кондуитов.

Заключение

При проведении оценки эффективности восстановления седалищного нерва крысы было выявлено, что коллагеновый кондуит, заполненный дермальным гидрогелем, обеспечивает функционально-морфологическую интеграцию с нервом и частичное восстановление нервной ткани на 90-е сут. после имплантации по сравнению с аутографтом. Результаты исследования позволяют предположить, что коллагеновый кондуит, заполненный дермальным гидрогелем, может улучшить функциональное восстановление периферического нерва и быть аналогом хирургического лечения с помощью аутопластики.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования:

К.И. Мелконян, Т.В. Русинова

Проведение имплантации: Р.А. Виноградов, А.С. Асякина, К.И. Мелконян

Сбор, анализ и интерпретация данных: К.И. Мелконян, Т.В. Русинова, А.С. Асякина, А.А. Фоменко, Г.П. Чупрынин, Е.А. Солоп, Р.А. Виноградов

Подготовка и редактирование текста: все авторы

Проведение статистического анализа: Г.П. Чупрынин

Author contributions

Concept and design: Melkonian, Rusinova

Implantation: Vinogradov, Asyakina, Melkonian

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Melkonian, Rusinova, Asyakina, Fomenco, Chuprynin, Solop, Vinogradov

Manuscript drafting and revising: All authors

Statistical analysis: Chuprynin

Литература/References

1. Griffin JW, Hogan MV, Chhabra AB, Deal DN. Peripheral nerve repair and reconstruction. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(23):2144–2151. PMID: 24306702. <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.00704>
2. Тутуров А.О., Пятин В.Ф., Сергеев С.М. Перспективы развития технологий восстановления протяженных дефектов нервов с помощью кондуитов. *Политравма.* 2019;(2):95–101.
Tuturov AO, Pyatin VF, Sergeev SM. Prospects for development of technologies for restoration of extended nerve defects with use of conduits. *Polytrauma.* 2019;(2):95–101. (In Russ.).
3. Пятин В.Ф., Тутуров А.О. Значение состава внутренней среды кондуитов для активации роста аксонов при протяженных дефектах периферических нервов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(4):100–105. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119041100>
4. Pyatin VF, Tuturov AO. Significance of the composition of conduit internal environment for the activation of axon growth in patients with extended peripheral nerve defects. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im SS Korsakova.* 2019;119(4):100–105. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119041100>
5. de Luca AC, Lacour SP, Raffoul W, di Summa PG. Extracellular matrix components in peripheral nerve repair: how to affect neural cellular response and nerve regeneration?. *Neural Regen Res.* 2014;9(22):1943–1948. PMID: 25598773. PMCID: PMC4283273. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.145366>
6. Daly WT, Yao L, Abu-rub MT, et al. The effect of intraluminal contact mediated guidance signals on axonal mismatch during peripheral nerve repair. *Biomaterials.* 2012;33(28):6660–6671. PMID: 22738778. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.06.002>
7. Gardiner NJ. Integrins and the extracellular matrix: key mediators of development and regeneration of the sensory nervous system. *Dev Neurobiol.* 2011;71(11):1054–1072. PMID: 21761574. <https://doi.org/10.1002/dneu.20950>
8. Navarro X. Functional evaluation of peripheral nerve regeneration and target reinnervation in animal models: a critical overview. *Eur J Neurosci.* 2016;43(3):271–286. PMID: 26228942. <https://doi.org/10.1111/ejn.13033>
9. Song S, McConnell KW, Amores D, et al. Electrical stimulation of human neural stem cells via conductive polymer nerve guides enhances peripheral nerve recovery. *Biomaterials.* 2021;275:120982. PMID: 34214785. PMCID: PMC8325644. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.120982>
10. Oh SH, Kang JG, Kim TH, et al. Enhanced peripheral nerve regeneration through asymmetrically porous nerve guide conduit with nerve growth factor gradient. *J Biomed Mater Res*

A. 2018;106(1):52–64. PMID: 28875561. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36216>

10. Sensharma P, Madhumathi G, Jayant RD, Jaiswal AK. Biomaterials and cells for neural tissue engineering: current choices. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017;77:1302–1315. PMID: 28532008. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.03.264>

11. Farjah GH, Dolatkah MA, Pourheidar B, Heshmatian B. The effect of cerebrospinal fluid in collagen guide channel on sciatic nerve regeneration in rats. *Turk Neurosurg*. 2017;27(3):453–459. PMID: 27593797. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.16004-15.2>

12. Meder T, Prest T, Skillen C, et al. Nerve-specific extracellular matrix hydrogel promotes functional regeneration following nerve gap injury. *NPJ Regen Med*. 2021;6(1):69. PMID: 34697304. PMCID: PMC8546053. <https://doi.org/10.1038/s41536-021-00174-8>

13. Du J, Liu J, Yao S, et al. Prompt peripheral nerve regeneration induced by a hierarchically aligned fibrin nanofiber hydrogel. *Acta Biomater*. 2017;55:296–309. PMID: 28412554. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.04.010>

14. Xu H, Yu Y, Zhang L, et al. Sustainable release of nerve growth factor for peripheral nerve regeneration using nerve conduits laden with Bioconjugated hyaluronic acid-chitosan hydrogel. *Composites Part B: Engineering*. 2022;230:109509. <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2021.109509>

Сведения об авторах

Мелконян Карина Игоревна, к. м. н., доцент, заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

Русинова Татьяна Викторовна, к. б. н., научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2962-3212>

Асякина Алевтина Сергеевна, младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5596-7783>

Фоменко Александра Анатольевна, лаборант-исследователь центральной научно-исследовательской лаборатории, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9329-3409>

Солоп Елизавета Александровна, лаборант-исследователь центральной научно-исследовательской лаборатории, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5269-6578>

Чупрынин Глеб Павлович, лаборант-исследователь центральной научно-исследовательской лаборатории, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0120-2689>

Виноградов Роман Александрович, д. м. н., доцент, профессор кафедры хирургии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9421-586X>

Антонова Ольга Юрьевна, к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории роста клеток и тканей, Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН (Пушино, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3311-8745>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России в рамках научного проекта № МФИ-П-20.1/47.

Благодарности

Авторы статьи выражают благодарность сотрудникам учебно-производственного отдела, мультипрофильного аккредитационно-симуляционного центра ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, хирургу отделения сосудистой хирургии № 1 ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Д.М. Тумасову, ассистенту кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава РФ А.Н. Арделяну.

Author credentials

Karina I. Melkonian, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Central Research Laboratory, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

Tatyana V. Rusinova, Cand. Sci. (Bio.), Researcher at the Central Research Laboratory, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2962-3212>

Alevtina S. Asyakina, Junior Researcher, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5596-7783>

Alexandra A. Fomenko, Laboratory Research Technician, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9329-3409>

Elizaveta A. Solop, Laboratory Research Technician, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5269-6578>

Gleb P. Chuprynin, Laboratory Research Technician, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0120-2689>

Roman A. Vinogradov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor at the Surgery Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9421-586X>

Olga Y. Antonova, Cand. Sci. (Bio.), Senior Researcher, Laboratory of Cell and Tissue Growth, Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences (Pushchino, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3311-8745>

Conflict of interest: none declared.

Funding:

The study was funded by the Kuban Science Foundation and Kuban State Medical University under scientific project No. МФИ-П-20.1/47.

Acknowledgements:

We thank the staff of the Training and Production Division, the Multidisciplinary Accreditation and Simulation Center of the Kuban State Medical University; Dmitriy M. Tumasov, surgeon, Vascular Surgery Unit No. 1, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, and Aleksandr N. Ardelyan, Assistant Professor at the Department of Normal Physiology, Kuban State Medical University.



Особенности процесса заживления кожной раны в условиях ишемии при местном лечении комбинацией бензалкония хлорида с декспантенолом

©А.Г. Терехов¹, Е.С. Мишина^{1*}, Е.Г. Ключева¹, П.А. Буканова¹, Д.Я. Хожиев², А.Ю. Григорьян¹

¹ Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

² Термезский филиал Ташкентской медицинской академии, Термез, Узбекистан

* Е.С. Мишина, Курский государственный медицинский университет, 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3, mishinaes@kursksmu.net

Поступила в редакцию 14 декабря 2023 г. Исправлена 17 января 2024 г. Принята к печати 20 января 2024 г.

Резюме

Цель исследования: Изучение особенностей процесса заживления кожной раны в условиях ишемии при местном лечении комбинацией бензалкония хлорида с декспантенолом.

Материалы и методы: Выполнен эксперимент на модели кожной раны в условиях ишемии у крыс-самцов породы Wistar. Экспериментальные животные были разделены на 4 группы по 30 особей в каждой. В 1-й группе лечение не проводилось, во 2-й группе использовали официальную мазь «Левомеколь», в 3-й группе – бензалкония хлорид, иммобилизованный на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, в 4-й группе – комбинацию бензалкония хлорида и декспантенола, иммобилизованную на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы. Применяли следующие методы исследования: планиметрический, биохимический (уровень щелочной фосфатазы (ЩФ)), выполняли pH-метрию поверхности ран, термометрию раневого ложа, определяли концентрацию гидроксипролина (ГП) в тканях раневого дефекта и выполняли статистическую обработку полученных данных.

Результаты: Наибольший процент уменьшения площади раневой поверхности, а также показатели кислотно-щелочного баланса (pH) наблюдались в 4-й группе. При термометрии на 10-е сут. наблюдалось снижение температуры в области раны во 2-й и 4-й группах, но при этом в 1-й и 3-й группах были максимальные значения данного показателя. К окончанию эксперимента максимальная концентрация ГП отмечалась в 4-й группе, что являлось достоверно больше по отношению к содержанию аминокислоты в 1-й, 2-й, 3-й группах в 1,2 1,1 и 1,1 раза соответственно. Максимальные значения ЩФ отмечались на 5-е сут. в 4-й группе, тогда как во 2- и 3-й группах – на 8-е сут., и в 1-й группе – на 10-е сут.

Заключение: Процесс заживления кожной раны в условиях ишемии проходил быстрее в группе, где для местного воздействия на рану применяли разработанную комбинацию бензалкония хлорида с декспантенолом, иммобилизованную на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы.

Ключевые слова: местное лечение ран, раневой процесс, в условиях ишемии, декспантенол, бензалкония хлорид

Цитировать: Терехов А.Г., Мишина Е.С., Ключева Е.Г., Буканова П.А., Хожиев Д.Я., Григорьян А.Ю. Особенности процесса заживления кожной раны в условиях ишемии при местном лечении комбинацией бензалкония хлорида с декспантенолом. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(1):113–121. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-113-121>

Peculiarities of Skin Wound Healing Under Ischemic Conditions With Topical Treatment Using a Combination of Benzalkonium Chloride and Dexpanthenol

©Aleksei G. Terekhov¹, Ekaterina S. Mishina^{1*}, Elena G. Klyueva¹, Polina A. Bukanova¹, Dilmurod Ya. Khojiev², Arsen Yu. Grigoryan¹

¹ Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

² Termez Branch of the Tashkent Medical Academy, Termez, Uzbekistan

* Ekaterina S. Mishina, Kursk State Medical University, ulitsa Karla Marksa 3, Kursk, 305041, Russian Federation, mishinaes@kursksmu.net

Received: December 14, 2023. Received in revised form: January 17, 2024. Accepted: January 20, 2024.

Abstract

Objective: To study peculiarities of skin wound healing under ischemic conditions with topical treatment using a combination of benzalkonium chloride and dexpanthenol.

Materials and methods: We conducted an experiment on a rat model of skin wound healing under ischemic conditions. Male Wistar rats were divided into 4 groups, with 30 rats in each group. Group 1 received no treatment; group 2 was treated with the Levomecol ointment; group 3 and group 4 were treated with benzalkonium chloride immobilized based on the carboxymethylcellulose sodium



salt and a combination of benzalkonium chloride and dexpanthenol immobilized based on the carboxymethylcellulose sodium salt, respectively. We used planimetric and biochemical (alkaline phosphatase [ALP] level) methods, measured the pH of the wound surface and wound bed temperature, determined the hydroxyproline concentration in the wound defect tissues, and performed statistical processing of the data.

Results: Group 4 had the largest percentage of wound surface area reduction and pH values. Thermometry on day 10 showed a decrease in wound temperature in groups 2 and 4, whereas groups 1 and 3 demonstrated maximum values. By the end of the experiment, group 4 had the maximum hydroxyproline concentration that was significantly higher than the amino acid content in groups 1, 2, and 3: 1.2, 1.1 and 1.1 times higher, respectively. Maximum ALP levels were observed on day 5 in group 4, whereas in groups 2 and 3 they were observed on day 8 and only on day 10 in group 1.

Conclusions: Skin wound healing under ischemic conditions was faster in the group in which topical treatment involved a combination developed by us: benzalkonium chloride and dexpanthenol immobilized based on the carboxymethylcellulose sodium salt.

Keywords: topical wound treatment, wound healing, ischemic conditions, dexpanthenol, benzalkonium chloride

Cite this article as: Terekhov AG, Mishina ES, Klyueva EG, Bukanova PA, Khojiev DY, Grigoryan AY. Peculiarities of skin wound healing under ischemic conditions with topical treatment using a combination of benzalkonium chloride and dexpanthenol. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(1):113–121. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-113-121>

Заболевания периферических артерий (ЗПА), приводящие к развитию критической ишемии нижних конечностей, являются распространенными клиническими состояниями, которые снижают качество жизни и увеличивают риск инвалидизации. Стоит отметить, что нередко у пациентов с ЗПА возникают острые раны в результате бытовых порезов, сельскохозяйственных работ; травмы, возникающие у работников промышленного производства, достаточно трудно поддаются терапии вследствие нарушения кровообращения, что впоследствии приводит к развитию трофических язв (ТЯ) [1, 2].

В связи с этим представляется актуальным в качестве местного лечения ран, возникших в условиях ишемии, использовать антисептические и стимулирующие регенеративные процессы препараты, а в качестве основы – производные целлюлозы [3, 4].

Цель исследования

Изучение особенностей течения раневого процесса при заживлении кожной раны в условиях ишемии при местном лечении оригинальной комбинацией бензалкония хлорида с декспантенолом в условиях эксперимента.

Материалы и методы

Научная работа проводилась на базе лаборатории экспериментальной хирургии и онкологии научно-исследовательского института экспериментальной медицины ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

При моделировании раны выполнялся доступ к сосудисто-нервному пучку на медиальной поверхности бедра. Кетгутом 4/0 была выполнена перевязка бедренной артерии с резекцией ее ствола на протяжении 1/3 в дистальном направлении от паховой связки. Далее на той же конечности через 7 сут. после выполненной резекции ствола бедренной артерии в средней трети переднелатеральной поверхности бедра иссекали кожный лоскут до поверхностной фасции в виде круга диаметром 14 мм по трафарету. На 5-й день после

иссечения кожного лоскута начинали лечение, с этого момента шел отчет эксперимента (решение о выдаче патента на изобретение «Способ моделирования кожной раны в условиях ишемии» по заявке 2023124868/14). Моделирование кожной раны в условиях ишемии было выполнено у 120 крыс породы *Wistar* (рис. 1). Площадь раневого дефекта составила около 196 мм².

Экспериментальные животные были разделены на 4 группы:

- 1-я группа (30 крыс) – лечение не проводили;
- 2-я группа (30 крыс) – лечение проводили официальной мазью Левомеколь;
- 3-я группа (30 крыс) – применяли разработанную комбинацию лекарственных средств: бензалкония хлорид (БХ) – 0,02 г; натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (NaКМц) – 4,0 г; вода очищенная – до 100,0 г;
- 4-я группа (30 крыс) – использовали следующую лекарственную комбинацию: БХ – 0,02 г; декспантенол – 5,0 г, NaКМц – 4,0 г; вода очищенная – до 100,0 г.

На раневую поверхность наносили 0,5 мл геля соответствующей комбинации, затем укрывали повязкой Cosmopor® E steril (Hartmann group, Германия), при этом впитывающую подушечку перед применением удаляли. Во всех группах эксперимента выполняли ежедневные перевязки раны 1 раз в сут. в течение 10 дней.



Рисунок 1. Внешний вид смоделированной раны
Figure 1. Appearance of a modeled wound

Проведение данного эксперимента было одобрено региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава РФ (протокол № 7 от 30 ноября 2020 г.).

Для оценки течения раневого процесса были применены следующие методы исследования.

Планиметрический метод. Площадь ран определяли с помощью мобильного приложения «Lesion Meter» (правообладатель: Ассоциация флебологов России, Российская Федерация). Для этого делали фотографию конечности с раневым дефектом, рядом располагали пластиковую карточку, используемую в качестве масштабирующего эталона. В полученном изображении с помощью стилуса обводили контур раны по периметру, после чего программа автоматически рассчитывала площадь в см² (планиметрические показатели фиксировались во время перевязки раневого дефекта). Далее рассчитывали процент уменьшения площади (ПУП) и скорость заживления (СЗ) по формулам (1, 2):

$$\text{ПУП} = \frac{S_0 - S}{S_0} \times 100\%, \quad (1)$$

где ПУП – процент уменьшения площади, %;

S_0 – исходная средняя площадь ран на начало лечения, мм²;

S – средняя площадь ран на момент измерения, мм².

$$\text{СЗ} = \frac{\text{ПУП}_1 - \text{ПУП}_0}{T}, \quad (2)$$

где СЗ – скорость заживления,

ПУП_1 – процент уменьшения площади ран от исходной на момент измерения,

ПУП_0 – процент уменьшения площади ран при предыдущем измерении,

T – количество дней между измерениями [4].

Локальная термометрия: использовался инфракрасный термометр В. Well WF-5000.

РН-метрия поверхности ран: использовался рН-метр РН98110 Kelilong, Китай.

Биохимический метод, с помощью которого определяли уровень активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови, проводился на биохимическом анализаторе ACCENT-200 (PZ CORMAY S.A., Польша). Забор крови из сердца выполняли под ингаляционным наркозом изофлюраном («Миралек»), далее экспериментальное животное подвергалось эвтаназии.

Определяли концентрацию гидроксипролина в новообразованном рубце раневого дефекта на основе методики Newman, Logan в модификации Cissel и соавт. При данном исследовании проводилась калориметрическая оценка содержания соединения, образуемого в ходе взаимодействия свободного ГП,

предварительно выделенного из фрагментов мягких тканей в пределах раны (забор материала осуществлялся из центра раневого дефекта с помощью скальпеля), с реагентом Эрлиха и Хлорамином Т [5, 6].

Результаты отмечали на 1-, 3-, 5-, 8- и 10-й дни исследования. Статистический анализ проводился с помощью программ Microsoft Excel 2014 и Statistica v. 13.0, количественные признаки выражали как медиану, 25-й и 75-й перцентили ($Me(25;75)$). При множественном сравнении применялся критерий Краскела-Уоллиса с последующим сравнением средних рангов по группам. Статистически достоверными считались различия при значении $p < 0,05$. Для проверки нормальности распределения использовался критерий Колмогорова-Смирнова.

Результаты и обсуждение

При анализе динамики изменения процента уменьшения площади ран на 3-и сут. достоверно наименьший процент заживления раны отмечался в 1-й группе, тогда как во 2-, 3-, 4-й группах статистически значимых различий не наблюдалось (рис. 2).

На 5-е сут. процесс заживления в 1-й и 3-й группах происходил достаточно медленно по сравнению со всеми остальными. В данных комбинациях отмечались

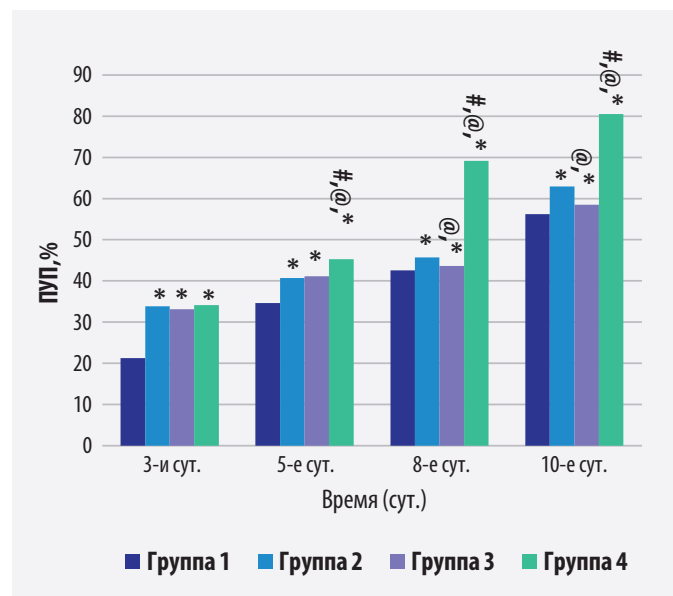


Рисунок 2. Динамика процента уменьшения площади раневой поверхности, $Me[25; 75]$

Figure 2. Dynamics of the percentage of wound surface area reduction, $Me[25; 75]$

Прим.: * – $p < 0,05$ при сопоставлении 1-й группы с остальными группами;

@ – $p < 0,05$ при сопоставлении 2-й группы с 3-й и 4-й группами;

– $p < 0,05$ при сопоставлении 3-й группы с 4-й группой

Note:

* – $P < .05$ when comparing group 1 with the other groups;

@ – $P < .05$ when comparing group 2 with groups 3 and 4;

– $P < .05$ when comparing group 3 with group 4

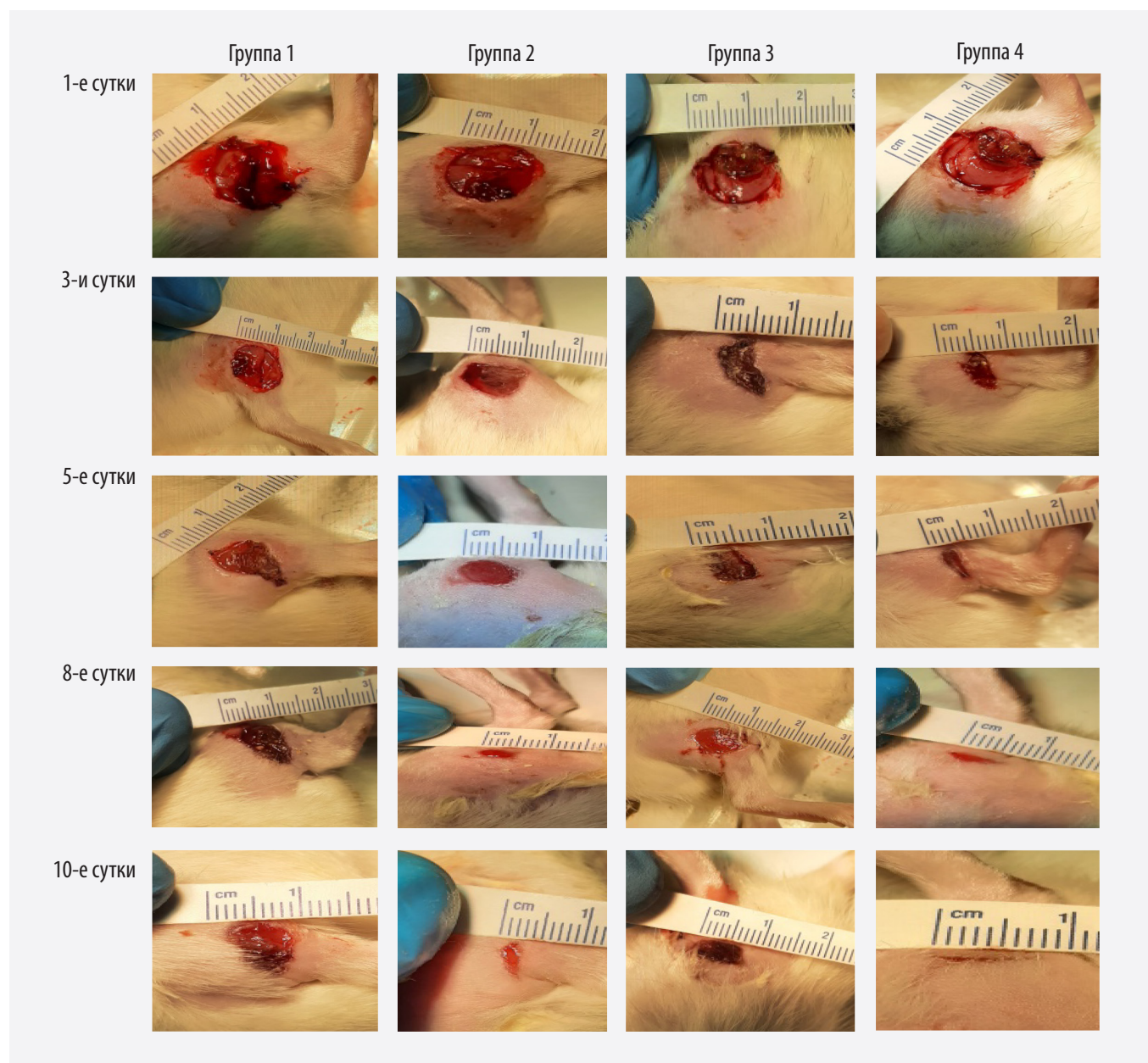


Рисунок 3. Сводные данные по макроскопической оценке изменения площади раны
Figure 3. Cumulative findings of macroscopic assessment of changes in wound area

наименьшие показатели динамики уменьшения раневой поверхности и наибольшие значения площади ран. Так, в 1-й группе на 5-е сут. ПУП составлял 34,69 (28,13; 39,87)%, во 2-й группе – 41,13 (37,85; 46,77)%. На данные сутки наибольший ПУП раневой поверхности был в 4-й группе – 41,13 (37,85; 46,77)%, что являлось статистически значимо больше в 1,1 ($p = 0,00327$) раз по сравнению со 2- и 3-й группами.

На 8–10-е сут. достоверно наибольший ПУП отмечался в 4-й группе – 69,21 (65,89; 73,14)% и 80,54 (75,35; 81,78)% соответственно.

Макроскопически изменения площади раневой поверхности представлены на рисунке 3.

На 1–3-и сут. наибольшая скорость заживления отмечалась в 4-й группе – 13,55 (8,56; 14,67)%/сут,

что статистически значимо больше, чем в 1-й (9,05 (7,75; 12,66)%/сут.), во 2-й (12,55 (11,2; 14,25)%/сут.) и в 3-й (10,93 (8,99; 11,76)%/сут.) группах в 1,5 ($p = 0,00246$); 1,1 ($p = 0,00173$) и 1,2 ($p = 0,0127$) раза соответственно (рис. 4).

На 3–5-е сут. отмечалось снижение скорости заживления ран во всех сериях. Наименьшие показатели были в 1-й (5,17 (3,66; 7,93)%/сут.) и в 3-й (6,12 (4,22; 9,35)%/сут.) группах, а наибольшие – во 2-й (8,94 (6,65; 11,34)%/сут.) и в 4-й (10,85 (6,32; 13,11)%/сут.) группах. На 5–8-е сут. высокий процент заживления наблюдался в 4-й группе, что являлось статистически значимо больше по отношению к 1-, 2- и 3-й группам в 2,4 ($p = 0,00166$); 1,1 ($p = 0,00434$) и 1,3 ($p = 0,0112$) раза соответственно. На 8- и 10-е сут. наибольшая

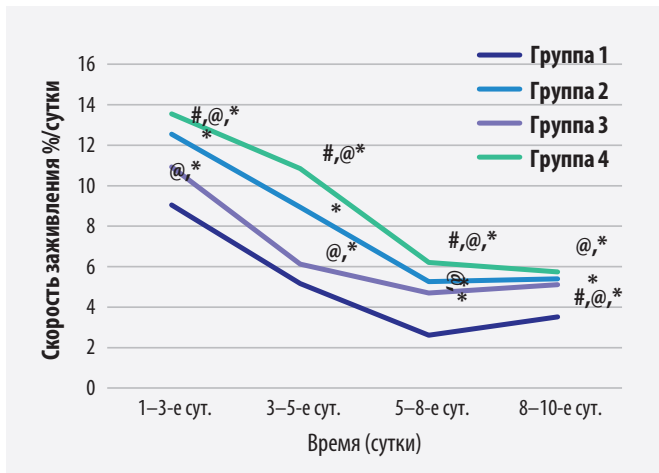


Рисунок 4. Динамика заживления ран у экспериментальных животных в процессе лечения, Ме [25;75]

Figure 4. Wound healing dynamics in the experimental animals during treatment, Me [25;75]

Прим.: * – $p < 0,05$ при сопоставлении 1-й группы с остальными группами;

@ – $p < 0,05$ при сопоставлении 2-й группы с 3-й и 4-й группами;

– $p < 0,05$ при сопоставлении 3-й группы с 4-й группой

Note:

* – $P < .05$ when comparing group 1 with the other groups;

@ – $P < .05$ when comparing group 2 with groups 3 and 4;

– $P < .05$ when comparing group 3 with group 4.

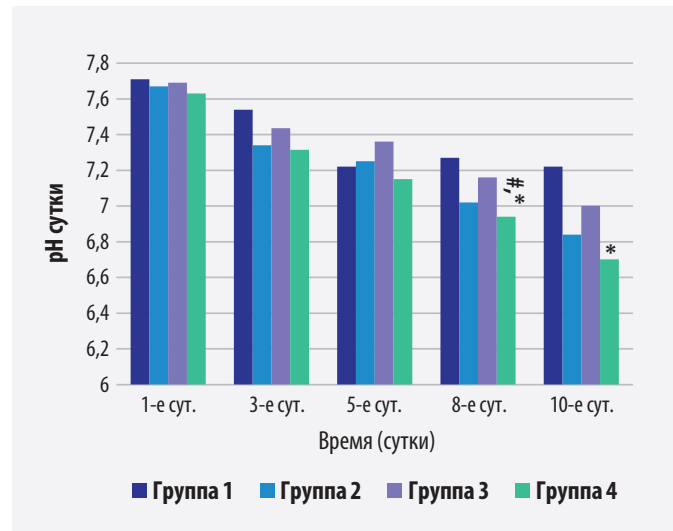


Рисунок 5. Изменение показателя pH ран, Ме [25; 75]

Figure 5. Changes in the wound pH, Me [25; 75]

Прим.: * – $p < 0,05$ при сопоставлении 1-й группы с остальными группами;

@ – $p < 0,05$ при сопоставлении 2-й группы с 3-й и 4-й группами;

– $p < 0,05$ при сопоставлении 3-й группы с 4-й группой

Note:

* – $P < .05$ when comparing group 1 with the other groups;

@ – $P < .05$ when comparing group 2 with groups 3 and 4;

– $P < .05$ when comparing group 3 with group 4

скорость заживления раны наблюдалась в 4-й группе – 5,74 (3,82; 9,02)%/сут., что было статистически значимо больше, чем во всех остальных группах.

При планиметрическом методе исследования в течение всего периода наблюдения наибольшая СЗ и ПУП отмечались в 4-й группе.

При анализе изменений показателей pH раны в первые сутки не было статистически значимых различий среди исследуемых групп (рис. 5)

На 3-и сут. наименьшие показатели pH были во 2-й – 7,34 (6,97; 7,515) и в 4-й – 7,315 (7,11; 7,49) группах (pH неповрежденной кожи у крыс составляла 5,2–5,9). На 5-е сут. отмечалось наибольшее значение pH в 3-й группе – 7,43 (7,21; 7,56), что было больше, чем в 4-й группе – 7,32 (7,11; 7,49). На 8-е сут. в 4-й группе значение pH составляло 6,94 (6,7; 7,09), что статистически значимо больше, чем в 1-й – 7,27 (7,18; 7,36) и в 3-й группах – 7,16 (7,125; 7,465). Во 2- и 4-й группах на 8–10-е сут. происходит переход из слабощелочной в слабокислую среду. На 10-е сут. показатели pH раневой поверхности в 1-й и 3-й группах находились в пределах слабощелочной среды – 7,22 (7,11; 7,32) и 7,00 (6,98; 7,84) соответственно. В эти же сутки наибольший показатель pH наблюдается в 1-й группе – 7,22 (7,11; 7,32), наименьший – в 4-й группе – 6,7 (6,46; 6,98). Таким образом, переход от щелочной среды в кислую свидетельствовал об интенсивном заживлении раневой поверхности,

так как кислая среда подавляет бактериальный рост, способствует активной пролиферации эпителиальных клеток и ангиогенезу в поврежденной ткани [7].

Из анализа динамики изменения локальной температуры следует, что на первые сутки не было статистически значимых различий среди исследуемых групп, средняя температура составляла 33,8 °C (в норме 37,0–39,9 °C) (рис. 6).

На 3-и сут. наибольшие показатели температуры были во 2-й – 35,85 (35,65; 36,25)° и в 3-й – 35,75 (35,45; 36,05) °C группах, что было больше, чем в 1-й группе – 35,25 (35,1; 36,05) °C в 1,1 раза. На 5–8-е сут. температурные показатели всех 4-х групп увеличились по сравнению с предыдущими сутками. На 10-е сут. наблюдалось локальное снижение температуры во 2-й – 37,8 (37,7; 38,4)°C и 4-й – 37,3 (36,8; 37,5) °C группах. Наибольшие показатели отмечались в 1-й – 38,92 (38,3; 39,3) °C и в 3-й – 38,7 (38,4; 39,3) °C группах, что характеризует наличие в раневом ложе воспалительного процесса [8, 9].

Анализируя динамику изменения концентрации гидроксипролина (ГП), стоит отметить, что на 1-е и 3-и сут. статистически значимых различий концентрации ГП в рубцовой ткани кожного дефекта не отмечалось. В течение всего периода эксперимента происходило постепенное повышение ГП в исследуемых группах (рис. 7).

В 1-й группе наблюдалось повышение ГП с 1-х (7,98 (7,94; 8,03) мкг/мг) по 10-е сут. (8,97 (8,96; 8,98) мкг/мг) в 1,1 раз. На 5-е сут. достоверно наибольшие значения отмечались во 2-й – 8,84 (8,82; 8,86) мкг/мг и в 4-й группах – 8,89 (8,87; 8,90) мкг/мг. На 8-е сут. наблюдалось повышение показателя ГП в 4-й группе – 10,27 (10,25; 10,30) мкг/мг. Содержание аминокислоты в 3-й группе на 8-е сут. (9,13 (9,125; 9,15) мкг/мг) занимало промежуточное положение между 2-й (9,63 (9,62; 9,65) мкг/мг) и 1-й (8,74 (8,72; 8,76) мкг/мг) группами.

На 10-е сут. наибольшая концентрация ГП отмечалась в 4-й группе (10,97 (10,96; 10,98) мкг/мг), что статистически значимо больше, чем содержание аминокислоты в 1-, 2-, 3-й группах в 1,2 ($p = 0,0147$); 1,1 ($p = 0,00431$) и 1,1 ($p = 0,0485$) раза соответственно, что указывало на активное образование коллагеновых волокон.

При анализе динамики изменения концентрации щелочной фосфатазы (ЩФ) в первые сутки статистически значимых различий среди исследуемых групп не наблюдалось (рис. 8).

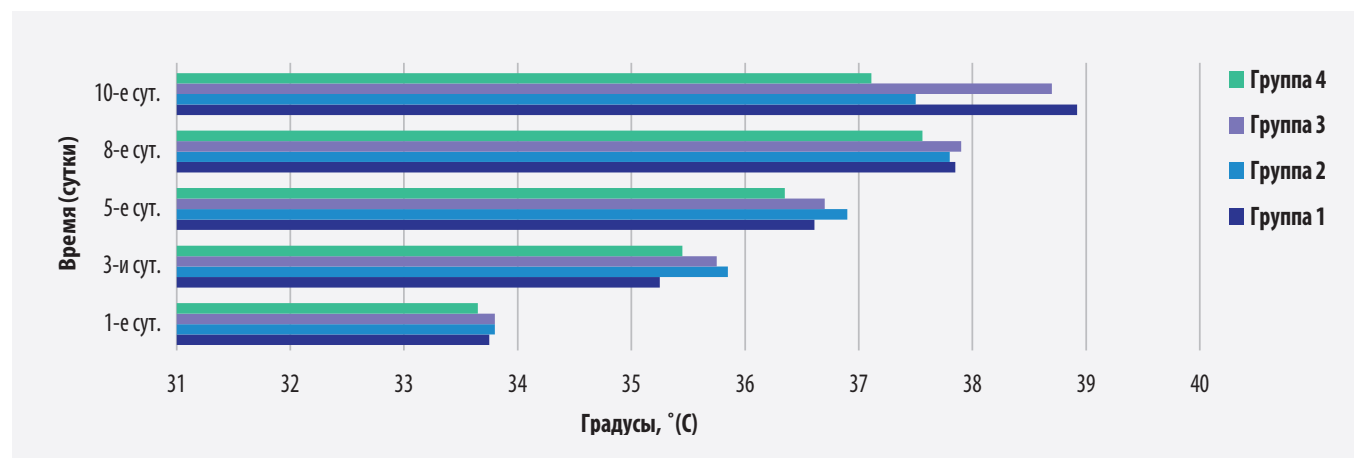


Рисунок 6. Динамика локальной температуры ран (°C), Ме [25; 75]

Figure 6. Dynamics of the wound temperature (°C), Ме [25; 75]

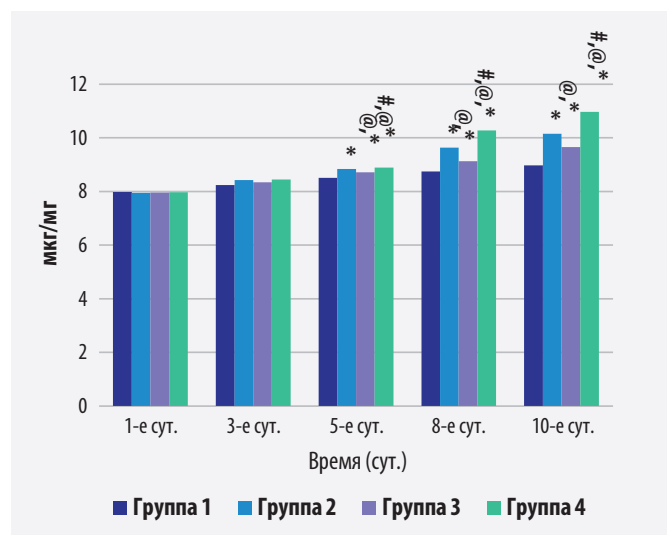


Рисунок 7. Динамика изменения концентрации гидроксипролина в ишемизированных ранах (мкг/мг), Ме [25; 75]

Figure 7. Changes in the hydroxyproline concentration in ischemic wounds (mcg/mg), Ме [25; 75]

Прим.: * – $p < 0,05$ при сопоставлении 1-й группы с остальными группами;

@ – $p < 0,05$ при сопоставлении 2-й группы с 3-й и 4-й группами;

– $p < 0,05$ при сопоставлении 3-й группы с 4-й группой

Note:

* – $P < .05$ when comparing group 1 with the other groups;

@ – $P < .05$ when comparing group 2 with groups 3 and 4;

– $P < .05$ when comparing group 3 with group 4

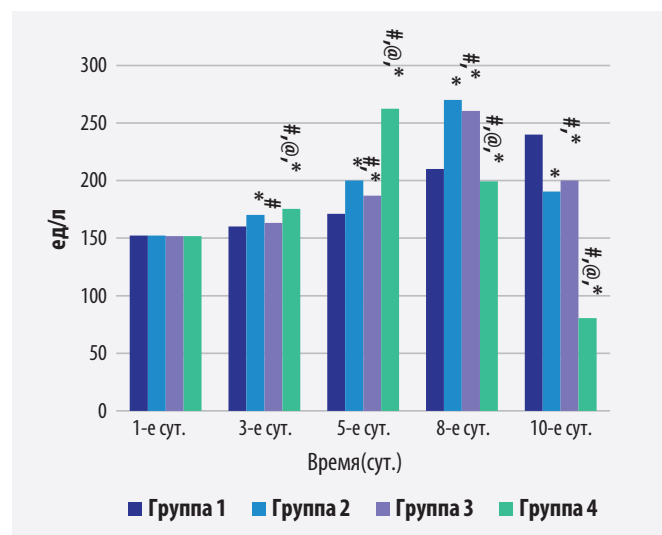


Рисунок 8. Изменения показателя щелочной фосфатазы (ед/л), Ме [25; 75]

Figure 8. Changes in the alkaline phosphatase level (U/L), Ме [25; 75]

Прим.: * – $p < 0,05$ при сопоставлении 1-й группы с остальными группами;

@ – $p < 0,05$ при сопоставлении 2-й группы с 3-й и 4-й группами;

– $p < 0,05$ при сопоставлении 3-й группы с 4-й группой

Note:

* – $P < .05$ when comparing group 1 with the other groups;

@ – $P < .05$ when comparing group 2 with groups 3 and 4;

– $P < .05$ when comparing group 3 with group 4

В 1-й группе в течение всего периода наблюдения происходило постепенное повышение ЩФ. Во 2- и 3-й группах показатель ЩФ достиг своего пика к 8 сут. – 270,05 (269,35; 271,7) ед/л и 260,4 (259,5; 261,4) ед/л соответственно. Стоит отметить, что в 4-й группе уже на 5-е сут. отмечались наибольшие значения ЩФ – 262,3 (262,1; 263,4) ед/л, что статистически значимо больше, чем во всех остальных группах.

Обсуждение результатов

Лечение кожных ран при заболеваниях периферических артерий и их осложнений должно быть направлено на решение нескольких патогенетических факторов: восстановление перфузии ишемизированных тканей, противомикробную активность и ускорение регенераторных свойств [1]. Именно поэтому изучение используемых препаратов также должно включать в себя различные подходы и методы оценки, в том числе биохимические и гистологические, доказывающие эффективность. Появление и распространение бактерий с множественной лекарственной устойчивостью к антибактериальным средствам, а также разработка антисептиков нового поколения с меньшим количеством побочных эффектов диктуют необходимость использования антисептических препаратов в качестве основного средства для профилактики и лечения раневой инфекции [10–13]. Наиболее эффективными антисептическими агентами при лечении хронических ран, в том числе возникших на фоне ишемии, являются галогенированные соединения, средства на спиртовой основе, бигуаниды и четвертичные аммониевые соединения, например, бензалкония хлорид [14].

При лечении трофических язв рекомендовано использование средств, стимулирующих регенеративные процессы в ране [15]. Таким веществом является декспантенол (ДЕК), при местном использовании которого процесс заживления ран ускоряется и происходит восстановление барьерной функции верхних слоев эпидермиса после повреждения кожи [16].

Разнонаправленное действие ДЕК подтверждают проведенные исследования: R. Heise и соавт. (2019) в своей работе выявили положительное влияние декспантенолсодержащей мази при уходе за послеоперационными ранами после лазерного лечения [17]; A. Gülmez и соавт. (2022) подтвердили антиоксидантное, противовоспалительное, антиапоптотическое и нейропротекторное действие ДЕК при лечении данным препаратом экспериментальной модели ишемии спинного мозга у кроликов [18].

Эффективность комбинации лекарственных средств, используемых для местного лечения кожных ран, имеет зависимость от выбора основы, на которую иммобилизуются действующие вещества. Особый интерес исследователей представляют раневые покрытия

на основе производных целлюлозы [19]. Данные полусинтетические биополимеры обладают высокой биосовместимостью и биоразлагаемостью, оптимальными физико-химическими свойствами при взаимодействии с действующими веществами, низкой токсичностью и стоимостью, активным поглощением избытка раневого отделяемого, термогелеобразующей способностью и антибактериальным эффектом [20, 21]. В работах Е.И. Моргун и соавт. (2018) описаны морфологические признаки длительно незаживающей раны в условиях ишемии [22]. В качестве критерия заживления раны следует охарактеризовать степень эпителизации и организации соединительно тканного рубца. В работах питерских морфологов А.Х. Ланичевой и соавт. (2010) проведена оценка уровня щелочной фосфотазы [23]. При миграции нейтрофилов в раневое ложе происходит увеличение этого показателя. После проведенного лечения происходит достоверное снижение количества щелочной фосфотазы, что может говорить о уменьшении лейкоцитарной инфильтрации.

Гидроксипролин является одной из основных аминокислот входящих в состав коллагеновых волокон [24]. Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод, что уровень ГП увеличивается прямо пропорционально сроку эксперимента.

Выводы

Течение раневого процесса проходило наиболее эффективно при применении разработанной нами комбинации «бензалкония хлорид + декспантенол + NaKMц». При использовании данной комбинации отмечали наибольший процент уменьшения площади и скорость заживления ран, активный переход pH поверхности раневого ложа в кислую среду, снижение воспалительного процесса; косвенно по характерным изменениям уровня щелочной фосфатазы судили о том, что происходило активное образование коллагена I-го типа, которое способствовало формированию плотного соединительно-тканного рубца. Таким образом, проведенное исследование может дать основания для дальнейших доклинических испытаний предлагаемого способа лечения кожных раны в условиях ишемии.

Вклад авторов

Разработка концепции: А.Г. Терехов

Разработка методологии: А.Ю. Григорьян

Проведение исследования: А.Г. Терехов, Е.С. Мишина

Статистический анализ, подготовка иллюстраций, сбор, анализ и интерпретация данных: П.А. Буканова

Подготовка и редактирование текста: Е.Г. Ключева,

Д.Я. Хожиев

Утверждение окончательного варианта статьи:

А.Г. Терехов, А.Ю. Григорьян

Author contributions

Conceptualization: Terekhov

Methodology: Grigoryan

Investigation: Terekhov, Mishina
Statistical analysis; visualization; acquisition, analysis, or interpretation of data: Bukanova
Manuscript drafting and revising: Klyueva, Khojiev
Final approval of the version to be published: Terekhov, Grigoryan

Литература/References

- Serra R, Bracale UM, Barbeta A, et al. PredyCLU: A prediction system for chronic leg ulcers based on fuzzy logic; part II-exploring the arterial side. *Int Wound J*. 2020;17(4):987–991. PMID: 32285613. PMCID: PMC7948557. <https://doi.org/10.1111/ijw.13360>
- Shamaki GR, Markson F, Soji-Ayoade D, Agwuegbo CC, Bamgbose MO, Tamunoinemi BM. Peripheral artery disease: a comprehensive updated review. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(11):101082. PMID: 34906615. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2021.101082>
- Baranovskiy YuG, Ilchenko FN, Shapovalova EY, Kaliberdenko VB, Shanmugaraj K, Keerthanaa B. Influence of autologous platelet concentrates on the dynamics of regenerative processes in treatment of trophic ulcers of lower extremities. *Indian Journal of Public Health Research and Development*. 2019;10(11):1850–1855. <https://doi.org/10.5958/0976-5506.2019.03822.1>
- Siahpoosh A, Malayeri A, Salimi A, Khorsandi L, Abdevand ZZ. Determination of the effectiveness of Dorema ammoniacum gum on wound healing: an experimental study. *J Wound Care*. 2022;31(Sup10):S16–S27. PMID: 36240871. <https://doi.org/10.12968/jowc.2022.31.Sup10.S16>
- Langrock T, Hoffmann R. Analysis of hydroxyproline in collagen hydrolysates. *Methods Mol Biol*. 2019;2030:47–56. PMID: 31347109. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9639-1_5
- Бежин А.И., Липатов В.А., Фрончек Э.В., Григорьян А.Ю., Наимзада М.Д.З. Применение хитозан-коллагенового комплекса с нано-частицами серебра и химотрипсином в лечении гнойно-некротических ран. *Вестник новых медицинских технологий*. 2019;26(3):23–28. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2019-2/01>
- Bezgin AI, Lipatov VA, Fronchek EV, Grigoryan AY, Naimzada MDZ. Application chitosan-collagen complex nano-particles of silver and chymotrypsin in the treatment of purulent necrotic wounds. *Journal of New Medical Technologies*. 2019;26(3):23–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.21626/vestnik/2019-2/01>
- Li S, Mohamedi AH, Senkowsky J, Nair A, Tang L. Imaging in chronic wound diagnostics. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2020;9(5):245–263. PMID: 32226649. PMCID: PMC7099416. <https://doi.org/10.1089/wound.2019.0967>
- Ilo A, Romsa P, Mäkelä J. Infrared thermography as a diagnostic tool for peripheral artery disease. *Adv Skin Wound Care*. 2020;33(9):482–488. PMID: 32810061. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000694156.62834.8b>
- Cooke JP, Meng S. Vascular regeneration in peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(7):1627–1634. PMID: 32434408. PMCID: PMC7357605. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.312862>
- Bolton L. Peripheral arterial disease: scoping review of patient-centred outcomes. *Int Wound J*. 2019;16(6):1521–1532. PMID: 31597226. PMCID: PMC7948906. <https://doi.org/10.1111/ijw.13232>
- Kramer A, Dissemond J, Kim S, et al. Consensus on wound antisepsis: update 2018. *Skin Pharmacol Physiol*. 2018;31(1):28–58. PMID: 29262416. <https://doi.org/10.1159/000481545>
- Аль-Канани Э.С., Шевченко Е.Г., Гостищев В.К. и др. Оценка эффективности модифицированного серебром монтмориллонита в лечении больных с инфекцией кожи и мягких тканей. *Актуальные проблемы медицины*. 2022;45(3):302–314. <https://doi.org/10.52575/2687-0940-2022-45-3-302-314>
- Al-Kanani ES, Shevchenko EG, Gostishev VK, et al. Evaluation of the effectiveness of silver-modified montmorillonite in treatment of patients with skin and soft tissue infection. *Challenges in Modern Medicine*. 2022;45(3):302–314. (In Russ.). <https://doi.org/10.52575/2687-0940-2022-45-3-302-314>
- Сепреев А.Н., Морозов А.М., Аскеров Э.М., Сепреев Н.А., Армасов А.Р., Исаев Ю.А. Методы локальной антимикробной профилактики инфекции области хирургического вмешательства. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(2):243–248. <https://doi.org/10.17816/kmj2020-243>
- Sergeev AN, Morozov AM, Askerov EM, Sergeev NA, Armasov AR, Isaev YuA. Methods of local antimicrobial prophylaxis of surgical site infection. *Kazan Medical Journal*. 2020;101(2):243–248. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/kmj2020-243>
- Barrigah-Benissan K, Ory J, Sotto A, Salipante F, Lavigne JP, Loubet P. Antiseptic agents for chronic wounds: a systematic review. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(3):350. PMID: 35326813. PMCID: PMC8944418. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030350>
- Морозов А.М., Сепреев А.Н., Сепреев Н.А. и др. Современные методы стимуляции процесса регенерации послеоперационных ран. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;(3):54–60. <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-3-54-60>
- Morozov AM, Sergeyev AN, Sergeev NA, et al. Modern methods of stimulating process of postoperative wounds regeneration. *Siberian Medical Review*. 2020;(3):54–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-3-54-60>
- Gorski J, Proksch E, Baron JM, Schmid D, Zhang L. Dexpanthenol in wound healing after medical and cosmetic interventions (postprocedure wound healing). *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(7):138. PMID: 32610604. PMCID: PMC7407203. <https://doi.org/10.3390/ph13070138>
- Heise R, Schmitt L, Huth L, et al. Accelerated wound healing with a dexpanthenol-containing ointment after fractional ablative CO₂ laser resurfacing of photo-damaged skin in a randomized prospective clinical trial. *Cutan Ocul Toxicol*. 2019;38(3):274–278. PMID: 30897983. <https://doi.org/10.1080/15569527.2019.1597879>
- Gülmez A, Kuru Bektaşoğlu P, Töngel Ç, et al. Neuroprotective effects of dexpanthenol on rabbit spinal cord ischemia/reperfusion injury model. *World Neurosurg*. 2022;167:e172–e183. PMID: 35948219. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.07.109>
- Липатов В.А., Кудрявцева Т.Н., Северинов Д.А. Применение карбоксиметилцеллюлозы в экспериментальной хирургии паренхиматозных органов. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(2):269–283. <https://doi.org/10.23888/hmj202082269-283>
- Lipatov VA, Kudryavtseva TN, Severinov DA. Application of cellulose derivatives in experimental surgery of parenchymal organs. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(2):269–283. (In Russ.). <https://doi.org/10.23888/hmj202082269-283>
- Tudoroiu EE, Dinu-Pîrvu CE, Albu Kaya MG, et al. An overview of cellulose derivatives-based dressings for wound-healing management. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(12):1215. PMID: 34959615. PMCID: PMC8706040. <https://doi.org/10.3390/ph14121215>
- Липатов В.А., Гаврилюк В.П., Северинов Д.А., Григорьян А.Ю. Оценка эффективности гемостатических материалов в остром эксперименте in vivo. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021;26(2):137–143.
- Lipatov VA, Gavrilyuk VP, Severinov DA, Grigoryan AY. Effectiveness evaluation of hemostatic materials in acute exposure in vivo. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2021;26(2):137–143. (In Russ.).

22. Моргун Е.И., Роговая О.С., Воротеляк Е.А. Модель ишемизированной длительно незаживающей кожной раны: клеточная гибель и механизмы ранозаживления. *Современные технологии в медицине*. 2018;10(4):69–77. <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.4.08>

Morgun EI, Rogovaya OS, Vorotelyak EA. Ischemic non-healing skin wound model: cell death and wound healing mechanisms. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2018;10(4):69–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.4.08>

23. Ланичева А.Х., Мурзабаев Х.Х., Сулайманова Р.Т. Анализ активности ферментов лейкоцитов периферической крови при заживлении кожной огнестрельной раны. В: *Вопросы морфологии XXI века*. Выпуск 2. ДЕАН; 2010: 138–142.

Lanicheva AKh, Murzabaev KhKh, Sulaymanova RT. Analysis of the activity of peripheral blood leukocyte enzymes during the gunshot wound healing. In: *Issues in Twentieth-Century Morphology*. Vol 2. DEAN; 2010:138–142. (In Russ.).

24. Омеляненко Н.П. *Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия)*. Известия; 2009.

Omelyanenko NP. *Connective Tissue (Histophysiology and Biochemistry)*. Izvestiya; 2009. (In Russ.).

Сведения об авторах

Терехов Алексей Геннадьевич, ассистент кафедры хирургических болезней № 1, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2073-7387>

Мишина Екатерина Сергеевна, к. м. н., доцент, доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3835-0594>

Клюева Елена Геннадиевна, ассистент кафедры клинической фармакологии, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3805-937X>

Буканова Полина Александровна, студентка 4-го курса, лечебный факультет, Курский государственный медицинский

университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9568-5174>

Хожиев Дилмурод Яхшиевич, к. м. н., доцент, заместитель директора по учебным делам, заведующий кафедрой анатомии и клинической анатомии Термезского филиала, Ташкентская медицинская академия (Термез, Узбекистан). <https://orcid.org/0009-0004-7833-6986>

Григорьян Арсен Юрьевич, к. м. н., доцент, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5039-5384>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Aleksei G. Terekhov, Assistant Professor at Surgical Diseases Department No. 1, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2073-7387>

Ekaterina S. Mishina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Histology, Embryology, Cytology, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3835-0594>

Elena G. Klyueva, Assistant Professor at the Clinical Pharmacology Department, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3805-937X>

Polina A. Bukanova, 4th Year Student, Faculty of General Medicine, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9568-5174>

Dilmurod Ya. Khojiev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Director for Educational Affairs, Head of the Department of Anatomy and Clinical Anatomy, Termez Branch of the Tashkent Medical Academy (Termez, Uzbekistan). <https://orcid.org/0009-0004-7833-6986>

Arsen Yu. Grigoryan, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Kursk State Medical University (Kursk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5039-5384>

Conflict of interest: none declared.



Случай сочетания аневризмы задней соединительной артерии с атипичным отхождением ипсилатеральной глазной артерии

©Д.В. Литвиненко^{1*}, А.Е. Герасюта¹, И.Н. Север², Е.И. Зяблова^{1,2}, Т.Н. Трофимова³, В.В. Ткачев^{1,2}

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

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

³ Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН, Санкт-Петербург, Россия

* Д.В. Литвиненко, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, dlmalit73@gmail.com

Поступила в редакцию 2 июля 2023 г. Исправлена 10 октября 2023 г. Принята к печати 26 октября 2023 г.

Резюме

Цель: Анатомические особенности расположения глазной артерии имеют важное прикладное значение в хирургии аневризм переднего круга кровообращения. В большинстве случаев глазная артерия отходит от внутренней сонной артерии в ее супра-клиноидном отделе и далее следует в орбиту через зрительный канал, располагаясь под зрительным нервом. Крайне редким вариантом отхождения является отхождение глазной артерии от передней мозговой артерии и ее вхождение в зрительный канал над зрительным нервом.

Клинический случай: Пациентка Т., 29 лет, поступила в НИИ – Краевую клиническую больницу № 1 им. проф. С.В. Очаповского с диагнозом: разорвавшаяся истинная аневризма левой задней соединительной артерии в сочетании с аномальным отхождением глазной артерии от передней мозговой артерии. Заболевание манифестировало ишемическим инсультом в области базальных ядер слева, что вызвало диагностические трудности в стационаре первичной госпитализации. При церебральной ангиографии верифицирована аневризма задней соединительной артерии и отхождение глазной артерии от ипсилатеральной передней мозговой артерии. Во время операции шейка аневризмы была клипирована. С целью контроля радикальности клипирования и удаления тромботических масс купол аневризмы был вскрыт. При удалении тромботических масс возникло кровотечение из заднего полюса аневризмы. В ходе ревизии обнаружено, что аневризма представляет собой дилатированную заднюю соединительную артерию, соединяющую правую внутреннюю сонную артерию с правой задней мозговой артерией. От верхней поверхности купола отходила тромбированная передняя таламоперфорирующая артерия. В области заднего полюса аневризмы обнаружено место ее соединения прекоммуникантным сегментом правой задней мозговой артерии. Выполнено клипирование места сообщения аневризмы с правой задней мозговой артерией вторым клипсом. Пациентка выписана из клиники в удовлетворительном состоянии без нарастания неврологической симптоматики.

Заключение: Сочетание аномалий строения артерий основания мозга с церебральными аневризмами увеличивает риск тактических ошибок и периоперационных осложнений. Каждый подобный случай требует тщательного сопоставления клинической картины, данных лучевых методов диагностики и интраоперационных находок. В представленном наблюдении у пациентки с разрывом редкой аневризмы задней соединительной артерии заболевание манифестировало атипично, что было связано с частичным тромбозом аневризмы на фоне кровоизлияния в ее стенку. По данным лучевых методов был выявлен лакунарный инфаркт в бассейне таламоперфорирующих артерий и аневризма внутренней сонной артерии без признаков субарахноидального кровоизлияния. В ходе оперативного вмешательства аневризма первоначально была расценена как «типичная мешотчатая». Вскрытие купола и удаление всех тромботических масс позволило установить эксцентрично фузiformный характер аневризмы, выполнить ее радикальное выключение и предотвратить фатальное кровоизлияние в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: истинная аневризма задней соединительной артерии, хирургический доступ, глазная артерия, аномальное строение, передняя мозговая артерия

Цитировать: Литвиненко Д.В., Герасюта А.Е., Север И.Н., Зяблова Е.И., Трофимова Т.Н., Ткачев В.В. Случай сочетания аневризмы задней соединительной артерии с атипичным отхождением ипсилатеральной глазной артерии. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(1):122–128. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-122-128>



A Case of Posterior Communicating Artery Aneurysm Combined With an Atypical Origin of the Ipsilateral Ophthalmic Artery

©Dmitry V. Litvinenko^{1*}, Anna E. Gerasyuta¹, Irina N. Sever², Elena I. Zيابlova^{1,2},
Tatyana N. Trofimova³, Vyacheslav V. Tkachev^{1,2}

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

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

³ Bekhtereva Institute for Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russian Federation

* Dmitry V. Litvinenko, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, ulitsa 1 Maya 167, Krasnodar, 350068, Russian Federation, dlmalit73@gmail.com

Received: July 2, 2023. Received in revised form: October 10, 2023. Accepted: October 26, 2023.

Abstract

Objective: Anatomy of the ophthalmic artery (OA) is of great practical importance in surgery for anterior circulation aneurysms. In most cases, the OA arises from the supraclinoid segment of the internal carotid artery (ICA) and enters the orbit through the optic canal inferolaterally to the optic nerve. The OA arising from the anterior cerebral artery (ACA) and entering the optic canal above the optic nerve is extremely rare.

Clinical case: We report a case of a 29-year-old female patient admitted to Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation) with a ruptured true aneurysm of the left posterior communicating artery (PCoA) and an abnormal origin of the OA from the ACA. The disease manifested itself as ischemic stroke in the basal ganglia on the left causing diagnostic difficulties during initial hospitalization. Cerebral angiography confirmed a PCoA aneurysm and origin of the OA from the ipsilateral ACA. During surgery the neck of the aneurysm was clipped, and the aneurysm dome was opened to control the extent of clipping and remove thrombotic masses. During their removal, hemorrhage appeared from the posterior pole of the aneurysm. During the exploration it was found that the aneurysm was a dilated PCoA connecting the right ICA with the right posterior cerebral artery (PCA). A thrombosed anterior thalamoperforating artery emerged from the superior surface of the dome, and its junction with the precommunicating segment of the right PCA was detected in the region of the posterior pole of the aneurysm. The second clip was placed at the communication site between the aneurysm and the right PCA. The patient was discharged in satisfactory condition with a stable neurological status.

Conclusions: The combination of abnormal anatomy of arteries at the base of the brain and cerebral aneurysms increases the risk of tactical errors and perioperative complications. Each such case requires a careful comparison of the clinical, imaging, and intraoperative findings. In the presented case of the patient with the ruptured rare PCoA aneurysm, the disease manifested atypically due to the partial thrombosis of the aneurysm and hemorrhage into the aneurysmal wall. The imaging findings revealed lacunar stroke in the thalamoperforating artery basin and an ICA aneurysm with no signs of subarachnoid hemorrhage. During the surgery the aneurysm was initially regarded as typical saccular. The opening of the dome and removal of all thrombotic masses made it possible to determine the eccentric fusiform nature of the aneurysm, perform its radical exclusion, and prevent fatal hemorrhage in the postoperative period.

Keywords: true posterior communicating artery aneurysm, surgical approach, ophthalmic artery, abnormal anatomy, anterior cerebral artery

Cite this article as: Litvinenko DV, Gerasyuta AE, Sever IN, Zيابlova EI, Trofimova TN, Tkachev VV. A case of posterior communicating artery aneurysm combined with an atypical origin of the ipsilateral ophthalmic artery. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(1):122–128. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-122-128>

Цель

Анатомические особенности глазной артерии как единственного источника кровоснабжения центральной артерии сетчатки имеют важное прикладное значение в хирургии церебральных аневризм переднего круга кровообращения и менингиом крыла основной кости или крыло-орбитальной локализации [1]. В большинстве случаев она берет начало от внутренней сонной артерии после выхода последней из кавернозного синуса [2]. Описаны варианты отхождения глазной артерии от клиновидного и кавернозного сегментов, средней оболочечной артерии, задней соединительной артерии и бифуркации внутренней сонной артерии (ВСА), а также основной артерии; варианты с удвоением глазной артерии, отхождением от противоположной ВСА; случаи отхождения от передней мозговой артерии в литературе единичны [3, 4].

Эмбриогенез глазной артерии достаточно сложен, первичная глазная артерия образована вентральной

и дорзальной глазными артериями, развивающимися из начальных отделов передней мозговой артерии (ПМА) и С4 сегмента ВСА. Вентральная глазная артерия располагается в оптическом канале, дорзальная – в верхней глазничной щели. Впоследствии обе эти артерии соединяются анастомозами вблизи зрительного нерва. В дальнейшем обе артерии редуцируются с образованием первичной глазной артерии, которая затем трансформируется в глазную артерию [5].

Аномалии развития церебральных сосудов, в частности, глазной артерии, сочетается с другими сосудистыми аномалиями, часто – с церебральными аневризмами [6, 7], реже – с опухолями головного мозга [8].

Амавроз вследствие травмы глазной артерии в ходе хирургического доступа к аневризмам переднего круга кровообращения является наиболее тяжелым необратимым осложнением. Знание вариантной анатомии глазной артерии минимизирует риск ее повреждения и обуславливает актуальность представленного редкого атипичного варианта отхождения глазной артерии.

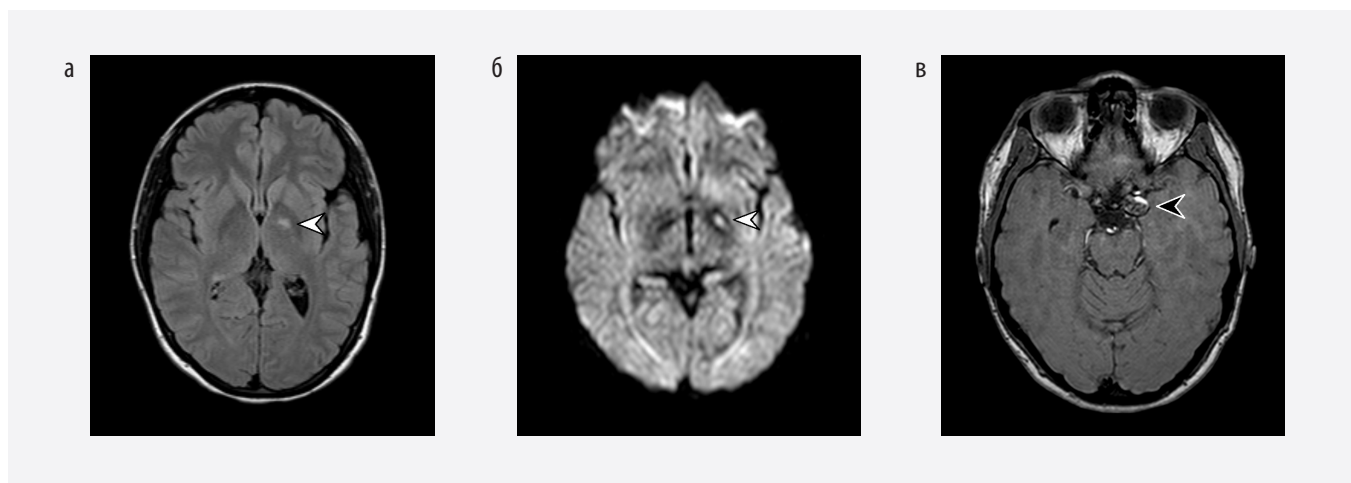


Рисунок 1. МРТ головного мозга без контрастирования в аксиальной плоскости, а – режим FLAIR, б – режим DWI, в – режим 3D-TOF МР-ангиографии

Визуализируется участок ишемии в области базальных ядер слева (белая стрелка), а также аневризма в области устья левой ЗСоА (черная стрелка) размерами до 7×5 мм, имеющая неоднородный МР-сигнал. Признаков кровоизлияния нет

Figure 1. Unenhanced brain MRI scans, axial plane, а – FLAIR sequence, б – DWI sequence, в – 3D-TOF MR angiography. There is basal ganglia ischemia on the left (white arrow) and a 7×5 mm aneurysm in the region of the left PCoA ostium (black arrow) with heterogeneous signal intensity. No signs of subarachnoidal hemorrhage were found

В представленном клиническом наблюдении редкая аномалия глазной артерии сочетается с редким вариантом истинной аневризмы задней соединительной артерии (ЗСоА) [9].

Получено письменное информированное согласие больной на участие в исследовании и публикацию медицинских данных и фотографий.

Клинический случай

Пациентка Т., 29 лет, поступила в клинику 27.04.23 г. Заболела остро 17.04.23 г., когда появилась головная боль, не купируемая медикаментозно, за медицинской помощью не обращалась, принимала анальгетики в домашних условиях. 20.04.23 г. амбулаторно по месту жительства выполнена МРТ головного мозга – выявлены ишемический инсульт в области подкорковых ядер слева и аневризма левого устья задней соединительной артерии (ВСА-ЗСоА) размерами 7×5 мм (рис. 1). Пациентка госпитализирована в стационар по месту жительства, где при церебральной ангиографии выявлены частично тромбированная аневризма левой ВСА-ЗСоА и атипичное отхождение левой глазной артерии (рис. 2). При люмбальной пункции данных о субарахноидальном кровоизлиянии не получено.

Санитарным транспортом переведена в НИИ – ККБ № 1. При поступлении: общее состояние удовлетворительное, соматический статус – без патологии. Неврологический статус: в ясном сознании, беспокоит умеренная головная боль, менингеальный синдром слабо выражен, без очагового неврологического дефицита.

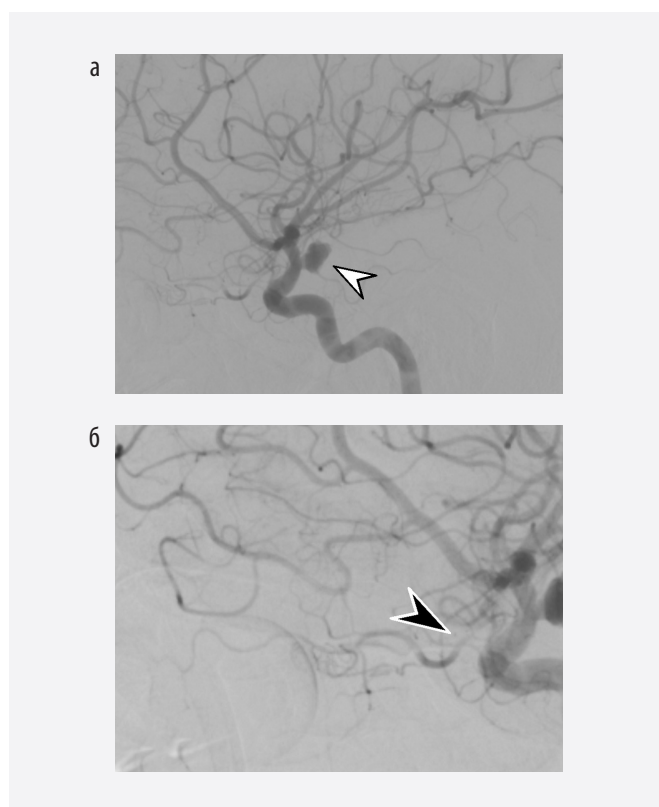


Рисунок 2. Селективная субтракционная церебральная ангиография левой ВСА в латеральной проекции, а – определяется неправильной формы аневризма левой ВСА-ЗСоА (белая стрелка), б – определяется атипичное отхождение левой глазной артерии от ПМА (черная стрелка)

Figure 2. Selective subtraction angiograms of the left ICA, lateral view, а – irregular-shaped left ICA-PCoA aneurysm (white arrow), б – atypical origin of the left OA from the ACA (black arrow)

Пациентке выполнена птериональная краниотомия слева, осуществлен субфронтальный подход к хиазмально-селлярной области. Антеградным способом выделены левые ВСА, средняя мозговая артерия (СМА) и передняя мозговая артерия (ПМА). При ревизии левой ВСА установлено, что левая глазная артерия отходит от А1 сегмента левой ПМА (рис. 3).

Проксимальнее устья передней ворсинчатой артерии обнаружена большая, частично тромбированная аневризма с заднемедиальным направлением купола (рис. 4), с признаками ранее перенесенного разрыва.

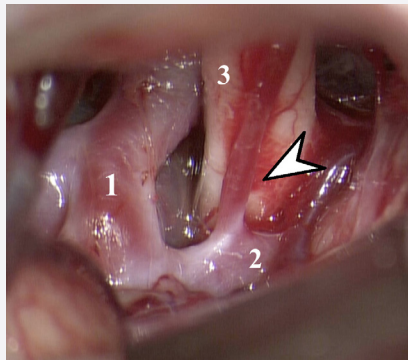


Рисунок 3. Интраоперационное фото. Доступ к хиазмально-селлярной области птериональным субфронтальным подходом

Выявлено отхождение левой глазной артерии (белая стрелка) от А1 сегмента левой ПМА. 1 – ВСА, 2 – ПМА, 3 – зрительный нерв

Figure 3. Intraoperative photograph showing an access to the chiasmal-sellar region through the pterional subfrontal approach. We found an atypical origin of the left OA (white arrow) from the A1 segment of the left ACA. 1 – ICA, 2 – ACA, 3 – optic nerve

Во время четырехминутного временного клипирования левой ВСА проксимальнее аневризмы шейка выделена и клипирована. Визуально левая ВСА и ее магистральные ветви проходимы. Купол аневризмы вскрыт. В просвете аневризмы определяются тромбо- тические массы разной степени давности (рис. 5).

При удалении тромбов из полости аневризмы возникло кровотечение из дистального полюса аневризмы, которое было остановлено временным клипированием купола. При ревизии купола аневризмы установлено ее прямое сообщение с Р1 сегментом задней

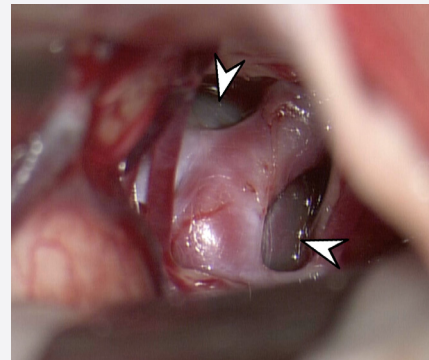


Рисунок 4. Интраоперационное фото. Выявлена большая аневризма левой ВСА-ЗСоА (белые стрелки)

Figure 4. Intraoperative photograph showing a large aneurysm of the left ICA-PCoA (white arrows)

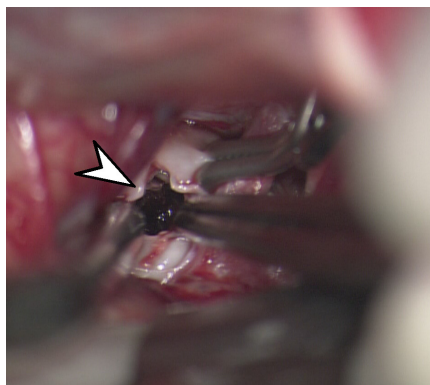


Рисунок 5. Интраоперационное фото. Тромботические массы, извлеченные из вскрытого просвета аневризмы (белая стрелка)

Figure 5. Intraoperative photograph showing the thrombotic masses extracted from the opened cavity of the aneurysm (white arrow)

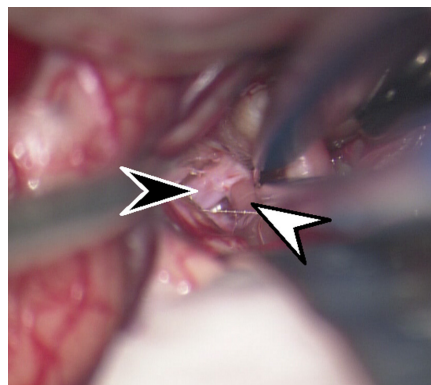


Рисунок 6. Интраоперационное фото. Задний полюс купола аневризмы (белая стрелка) продолжается в короткую ЗСоА (черная стрелка)

Figure 6. Intraoperative photograph. The posterior pole of the aneurysm dome (white arrow) continues into a short PCoA (black arrow)

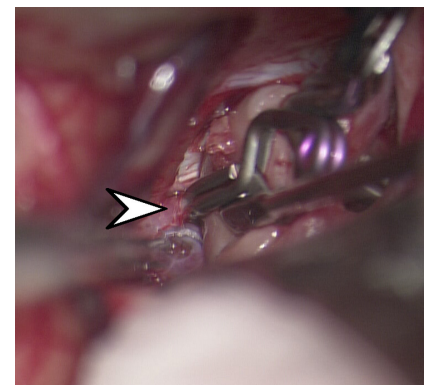


Рисунок 7. Интраоперационное фото. Мини-клип установлен на аневризме ЗСоА (белая стрелка)

Figure 7. Intraoperative photograph showing the miniclip placed on the PCoA aneurysm (white arrow)

мозговой артерии, фактически аневризма представляла собой дилатированный ствол ЗСоА, соединяющий супраклиноидный отдел левой ВСА с Р1 сегментом левой задней мозговой артерии (ЗМА). От верхней поверхности купола отходила тромбированная передняя таламоперфорирующая артерия (рис. 6, 8). Выполнен треппинг аневризмы путем дополнительного клипирования в месте ее перехода в левую ЗМА (рис. 7).

Временные клипсы с купола аневризмы сняты, тромбы из просвета аневризмы полностью удалены и отправлены на патогистологическое исследование. Кровотечения из аневризмы не наблюдалось – клипирование тотальное. Течение раннего послеоперационного периода – без особенностей, экстубирована в первый день после операции. В неврологическом статусе – без нарастания неврологической симптоматики. Послеоперационный КТ-контроль не выявил появления новых зон ишемии головного мозга (рис. 9). По данным послеоперационной компьютерной ангиографии (КТ-АГ) клипирование тотальное, магистральные сосуды проходимы (рис. 10).

Пациентка выписана на 13-е сут. после операции в удовлетворительном состоянии, без неврологической симптоматики, под наблюдение невролога по месту жительства. По данным телефонного анкетирования сохраняет привычный уровень социальной и физической активности.

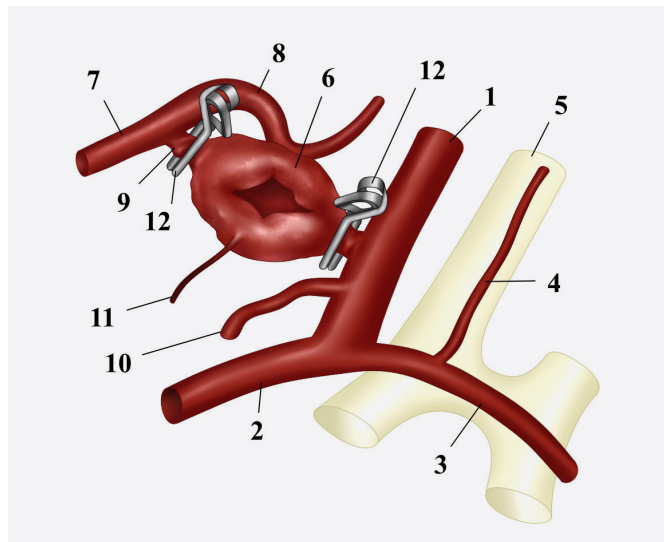


Рисунок 8. Схематическое изображение этапа микрохирургического вмешательства. 1 – ВСА, 2 – СМА, 3 – А1 сегмент ПМА, 4 – ГА, 5 – зрительный нерв, 6 – аневризма, 7 – Р1 сегмент ЗМА, 8 – Р2 сегмент ЗМА, 9 – ЗСоА, 10 – передняя ворсинчатая артерия, 11 – тромбированная задняя таламоперфорирующая артерия, 12 – клипсы
Figure 8. Schematic representation of the microsurgery stage. 1 – ICA, 2 – middle cerebral artery, 3 – A1 segment of the ACA, 4 – OA, 5 – optic nerve, 6 – aneurysm, 7 – P1 segment of the PCA, 8 – P2 segment of the PCA, 9 – PCoA, 10 – anterior choroidal artery, 11 – thrombosed posterior thalamoperforating artery, 12 – clips



Рисунок 9. КТ головного мозга после операции без контрастирования, аксиальная плоскость. На томограммах визуализируется отсутствие выраженных зон ишемии головного мозга после микрохирургического вмешательства
Figure 9. Postoperative unenhanced brain CT scan, axial plane, showing no signs of cerebral ischemia after the microsurgery

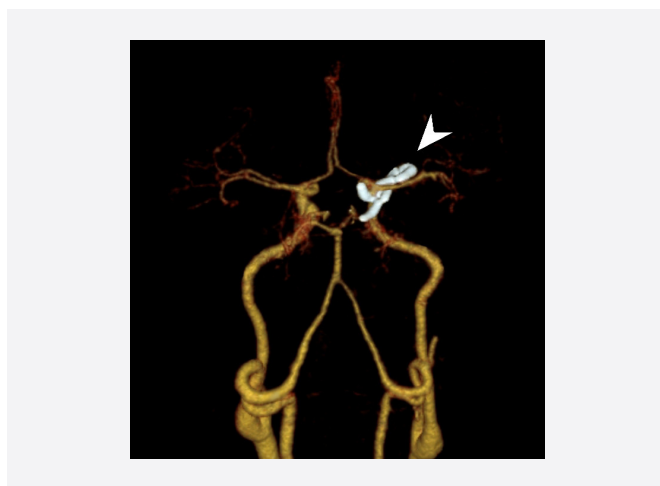


Рисунок 10. 3D-реконструкция КТ-ангиографии сосудов головного мозга после операции. Визуализируется клипированная аневризма левой ВСА-ЗСоА (белая стрелка) без признаков остаточного кровотока. Магистральные сосуды контрастируются равномерно
Figure 10. 3D reconstruction of postoperative CT angiography of cerebral vessels. The clipped aneurysm of the left ICA-PCoA (white arrow) with no signs of residual blood flow is visible. There is an equal enhancement of the great vessels

Обсуждение

Впервые термин истинной аневризмы задней соединительной артерии как аневризмы, возникшей из ствола ЗСоА, не имеющей отношения к внутренней сонной артерии и задней мозговой артерии, ввел в 1990 г. Т. Kudo на основе собственных наблюдений и анализа литературы [10]. Частота встречаемости таких аневризм составляет 1,3% от всех церебральных

аневризм [11], еще большей редкостью является аневризма больших или гигантских размеров [12].

Наблюдается прямая зависимость между наличием аномалий и крайних вариантов строения церебральных артерий и встречаемостью церебральных аневризм. Патогенетическим механизмом возникновения таких аневризм является повышенный гемодинамический стресс, вызванный вариантами анатомии церебральных сосудов [13–15]. Одной из причин возникновения аневризм ЗСоА является заполнение через нее каротидного бассейна, например, вследствие окклюзии ВСА. Увеличенная скорость кровотока и сопутствующая турбулентность приводят к дегенеративным изменениям базальной мембраны эндотелия и субэндотелиальной соединительной ткани стенки сосуда, что является предрасполагающим моментом возникновения гемодинамических аневризм преимущественно ЗСоА-ЗМА [16]. Данная гипотеза получила подтверждение в эксперименте на животных, выявлена корреляция между типом изменений сосудистого русла и местом возникновения церебральной аневризмы [17].

У данной пациентки фактически имелась не гемодинамическая аневризма ЗСоА, а аневризматическое расширение всей ЗСоА. Ее частичный тромбоз на фоне кровоизлияния в стенку аневризмы первоначально привел к тромбозу перфорирующих артерий, что в ходе операции упростило принятие решения о треппинге аневризмы, так как перфорирующие артерии уже были тромбированы.

Сложность дооперационной диагностики истинных аневризм ЗСоА, которые на ангиограммах очень похожи на обычную мешотчатую аневризму, повышают риск интраоперационных осложнений. В нашем клиническом наблюдении изначально были клипированы только передние отделы аневризмы; тщательная ревизия полости аневризмы и удаление всех тромботических масс позволили избежать описанного в литературе фатального кровотечения из задней мозговой артерии в раннем послеоперационном периоде после клипирования только передних отделов аневризмы [18].

Заключение

Обнаружение на ангиограммах редких вариантов строения Виллизиева круга или атипичного отхождения крупных церебральных артерий является основанием для более тщательного анализа КТ-АГ, магнитно-резонансной ангиографии, церебральной ангиографии на предмет детекции церебральных аневризм.

Каждый подобный случай требует тщательного сопоставления клинической картины, данных лучевых методов диагностики и интраоперационных находок, что позволяет избежать тактических и технических ошибок в ходе микрохирургических и внутрисосудистых вмешательств.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: В.В. Ткачев

Написание статьи: Д.В. Литвиненко, А.Е. Герасюта, И.Н. Север

Исправление статьи: Д.В. Литвиненко, Т.Н. Трофимова, Е.И. Зяблова

Утверждение окончательной версии: В.В. Ткачев

Author contributions

Concept and design: Tkachev

Manuscript drafting: Litvinenko, Gerasyuta, Sever

Manuscript revising: Litvinenko, Trofimova, Zyablova

Final approval of the version to be published: Tkachev

Литература/References

1. Hokama M, Hongo K, Gibo H, Kyoshima K, Kobayashi S. Microsurgical anatomy of the ophthalmic artery and the distal dural ring for the juxta-dural ring aneurysms via the pterional approach. *Neurol Res.* 2001;23(4):331–335. PMID: 11428510. <https://doi.org/10.1179/016164101101198703>
2. Rhoton AL Jr. The cavernous sinus, the cavernous venous plexus, and the carotid collar. *Neurosurgery.* 2002;51(4 suppl):S375–S410. PMID: 12234454.
3. Naeini RM, De J, Satow T, Benndorf G. Unilateral agenesis of internal carotid artery with ophthalmic artery arising from posterior communicating artery. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184(2):571–573. PMID: 15671382. <https://doi.org/10.2214/a jr.184.2.01840571>
4. Nakata H, Iwata Y. Agenesis of the left internal carotid artery with an ophthalmic artery arising from the posterior communicating artery. *No Shinkei Geka.* 1987;15(1):57–62. (In Japanese). PMID: 3822067.
5. Komiyama M. Functional anatomy of the cerebral arteries. *No Shinkei Geka.* 2005;33(3):213–224. (In Japanese). PMID: 15773310.
6. Spinnato S, Pasqualin A, Chioffi F, Da Pian R. Infraoptic course of the anterior cerebral artery associated with an anterior communicating artery aneurysm: anatomic case report and embryological considerations. *Neurosurgery.* 1999;44(6):1315–1319. PMID: 10371632.
7. Wong ST, Yuen SC, Fok KF, Yam KY, Fong D. Infraoptic anterior cerebral artery: review, report of two cases and an anatomical classification. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150(10):1087–1096. PMID: 18777005. <https://doi.org/10.1007/s00701-008-0016-4>
8. Li Y, Horiuchi T, Yako T, Ishizaka S, Hongo K. Anomalous origin of the ophthalmic artery from the anterior cerebral artery. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2011;51(8):579–581. PMID: 21869580. <https://doi.org/10.2176/nmc.51.579>
9. Masuoka J, Yoshioka F, Furukawa T, et al. Microsurgical approach for true posterior communicating artery aneurysms: literature review and illustrative case. *Asian J Neurosurg.* 2022;17(2):156–164. PMID: 36120635. PMID: PMC9473828. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1750840>
10. Kudo T. An operative complication in a patient with a true posterior communicating artery aneurysm: case report and review of the literature. *Neurosurgery.* 1990;27(4):650–653. PMID: 2234376. <https://doi.org/10.1097/00006123-199010000-00028>
11. He W, Gandhi CD, Quinn J, Karimi R, Prestigiacomo CJ. True aneurysms of the posterior communicating artery: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *World Neurosurg.* 2011;75(1):64–72, 49. PMID: 21492665. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2010.09.012>
12. Kawaguchi S, Noguchi H, Yonezawa T, Hoshida T, Morimoto T, Sakaki T. Giant true posterior communicating artery

aneurysm. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1998;7(4):259–262. PMID: 17895094. [https://doi.org/10.1016/s1052-3057\(98\)80036-0](https://doi.org/10.1016/s1052-3057(98)80036-0)

13. Kayembe KN, Sasahara M, Hazama F. Cerebral aneurysms and variations in the circle of Willis. *Stroke*. 1984;15(5):846–850. PMID: 6474536. <https://doi.org/10.1161/01.str.15.5.846>

14. Беленькая Р.М. *Инсульт и варианты артерий мозга*. Медицина; 1979.

Belenkaya RM. *Stroke and Variations of Cerebral Arteries*. Meditsina; 1979. (In Russ.).

15. Mackenzie JM. The anatomy of aneurysm-bearing circles of Willis. *Clin Neuropathol*. 1991;10(4):187–189. PMID: 1884526.

16. Kaspera W, Majchrzak H, Kopera M, Ładziński P. “True” aneurysm of the posterior communicating artery as a possible effect of collateral circulation in a patient with occlusion of the internal carotid artery. A case study and literature review. *Minim Invasive Neurosurg*. 2002;45(4):240–244. PMID: 12494361. <https://doi.org/10.1055/s-2002-36194>

17. Moritake K, Hazama F, Handa H, Ozaki T, Okumura A. Variation of the circle of Willis related to the pathogenesis of cerebral aneurysm (author’s transl). *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1976;16(5 pt 2):427–435. (In Japanese). PMID: 62324. <https://doi.org/10.2176/nmc.16pt2.427>

18. Timothy J, Sharr M, Doshi B. Perils of a ‘true’ posterior communicating artery aneurysm. *Br J Neurosurg*. 1995;9(6):789–791. PMID: 8719837. <https://doi.org/10.1080/02688699550040783>

Сведения об авторах

Литвиненко Дмитрий Викторович, к. м. н., врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 2, НИИ – ККБ № 1 им. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4831-1874>

Герасюта Анна Евгеньевна, врач-рентгенолог рентгенологического отделения, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0009-4355-6301>

Север Ирина Николаевна, аспирантка кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0001-2039-7629>

Зяблова Елена Игоревна, к. м. н., заведующая рентгеновским отделением, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующая кафедрой лучевой диагностики № 2, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6845-5613>

Трофимова Татьяна Николаевна, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник лаборатории нейровизуализации, Институт мозга человека имени Н.П. Бехтерева РАН (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4871-2341>

Ткачев Вячеслав Валерьевич, д. м. н., заведующий нейрохирургическим отделением № 2, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5600-329X>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Dmitry V. Litvinenko, Cand. Sci. (Med.), Neurosurgeon, Neurosurgery Unit No. 2, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4831-1874>

Anna E. Gerasyuta, Radiologist, Radiology Unit, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0009-4355-6301>

Irina N. Sever, Postgraduate Student, Department of Neurological Disorders and Neurosurgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0001-2039-7629>

Elena I. Zablova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Radiology Unit, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Head of Diagnostic Radiology Department No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6845-5613>

Tatyana N. Trofimova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Principal Researcher, Neuroimaging Laboratory, Bekhtereva Institute for Human Brain of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4871-2341>

Vyacheslav V. Tkachev, Dr. Sci. (Med.), Head of Neurosurgery Unit No. 2, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Professor at the Department of Neurological Disorders and Neurosurgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5600-329X>

Conflict of interest: none declared.



Субдуральные гигромы после декомпрессионных краниотомий

©П.Г. Шнякин^{1,2}, А.В. Ботов^{1,2}, П.Г. Руденко^{1,2}, А.С. Лосева^{1*}

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

² Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия

* А.С. Лосева, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, Anastasia.loseva13@gmail.com

Поступила в редакцию 25 мая 2023 г. Исправлена 25 июня 2023 г. Принята к печати 10 сентября 2023 г.

Резюме

Субдуральные гигромы (СГ) встречаются после различных операций на головном мозге, часто бывают асимптомными, но иногда требуют хирургического лечения. СГ могут развиваться в ближайшем послеоперационном периоде, но чаще через несколько недель, а иногда и месяцев после операции. Наиболее часто субдуральные гигромы развиваются после декомпрессионных трепанаций черепа у пациентов с черепно-мозговой травмой или массивным инсультом. Патогенез определяется тем, что на фоне большого костного дефекта возникает разница давления в черепе и при сопутствующем смещении желудочковой системы нарушается нормальная циркуляция цереброспинальной жидкости, что способствует перераспределению ликвотока в субдуральное пространство.

В обзоре представлены данные современных исследований по СГ после декомпрессионных трепанаций черепа, факторам риска их развития и тактике ведения пациентов. Также представлен собственный клинический случай рецидивной субдуральной гигромы у пациента, прооперированного по поводу разрыва аневризмы средней мозговой артерии.

Ключевые слова: субдуральная гигрома, осложнение операций, декомпрессионная трепанация черепа

Цитировать: Шнякин П.Г., Ботов А.В., Руденко П.Г., Лосева А.С. Субдуральные гигромы после декомпрессионных краниотомий. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(1):129–135. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-129-135>

Subdural Hygromas After Decompressive Craniotomies

©Pavel G. Shnyakin^{1,2}, Anton V. Botov^{1,2}, Pavel G. Rudenko^{1,2}, Anastasia S. Loseva¹

¹ Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

² Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

* Anastasia S. Loseva, Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, ulitsa Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation, Anastasia.loseva13@gmail.com

Received: May 25, 2023. Received in revised form: June 25, 2023. Accepted: September 10, 2023.

Abstract

Subdural hygromas occur after various brain interventions, are often asymptomatic but sometimes may require surgical treatment. They can develop in the immediate postoperative period, but they are more common a few weeks or even months after surgery. Subdural hygromas are particularly common after decompressive craniotomy in patients with traumatic brain injury or massive stroke. The pathogenesis is explained by the fact that a large bone defect causes a pressure difference in the skull, and a concomitant displacement of the ventricular system disrupts the normal cerebrospinal fluid circulation, contributing to the redistribution of cerebrospinal fluid flow into the subdural space.

We review data from contemporary studies on subdural hygromas after decompressive craniotomy, their risk factors, and management strategies. We also present our case of recurrent subdural hygroma in a patient operated on for a ruptured aneurysm of the middle cerebral artery.

Keywords: subdural hygroma, surgical complication, decompressive craniotomy

Cite this article as: Shnyakin PG, Botov AV, Rudenko PG, Loseva AS. Subdural hygromas after decompressive craniotomies. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(1):129–135. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-129-135>

Частота развития и сроки формирования субдуральных гигром после декомпрессионных трепанаций черепа

Истинная частота развития послеоперационных субдуральных гигром (СГ) неизвестна. После церебральных вмешательств небольшое скопление ликвора в субдуральном пространстве по данным МСКТ

и МРТ встречается нередко и обычно не сопровождается какой-либо симптоматикой. В связи с этим более обоснованно «гигромами» называть те случаи субдурального скопления ликвора, при которых возникают компрессия и дислокация мозговых структур с соответствующей клинической картиной.

СГ встречаются после всех видов операций на головном мозге, однако чаще всего после декомпресси-



онных трепанаций черепа (ДТЧ) у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой и нарушением мозгового кровообращения. По данным ряда авторов, риск возникновения СГ после ДТЧ находится в пределах 21–50% [1–3].

По данным В.О. Kim и соавт. (2018), СГ после декомпрессионных краниотомий встречались в 39%. Более часто СГ развивались у пациентов, оперированных по поводу черепно-мозговой травмы, чем у пациентов с нарушением мозгового кровообращения [4]. Высокая частота встречаемости СГ после ДТЧ также отмечается в серии наблюдений Q. Yuan и соавт. (2015). Из 134 пациентов, перенесших ДТЧ по поводу черепно-мозговой травмы, у 49 (35,2%) развились СГ. При этом у 22 (16,4%) определялись ипсилатеральные СГ, у 19 (14,2%) – контралатеральные, у 8 пациентов (6,0%) СГ были диагностированы с двух сторон [5].

Сроки образования СГ после ДТЧ варьируют, но чаще гигромы развиваются спустя 1–2 мес. после операции [6–8]. По данным P. Salunke и соавт. (2015), средний срок формирования СГ после ДТЧ черепа составляет 24 дня [9]. Однако иногда субдуральные гигромы образуются уже через неделю после вмешательства и проявляют себя нарастающей головной болью, двигательными нарушениями и снижением уровня бодрствования [8, 10].

При анализе 39 случаев развития субдуральных гигром, сформировавшихся после ДТЧ у пациентов с ЧМТ, В. Aarabi и соавт. (2009) выявили, что самые ранние нейровизуальные признаки СГ были отмечены в течение 1-й недели после операции. Максимальных размеров СГ достигала между 3-й и 4-й неделями, постепенно уменьшалась, исчезая к 17-й неделе [11].

Механизм формирования и факторы риска

Считается, что в основе формирования СГ лежит механизм образования клапана в арахноидальной оболочке, работающего в одном направлении [12, 13]. Однако этого может быть недостаточно и нужны некоторые дополнительные условия для образования гигромы, особенно большого объема, вызывающей компрессию и дислокацию мозговых структур.

По данным P.T. Akins и соавт. (2019), после ДТЧ вследствие большого костного дефекта возникает разница давления в черепе. Это нарушает нормальную пульсацию мозга и при сопутствующем смещении желудочковой системы способствует перераспределению ликвотока в субдуральное пространство [14].

S.W. Jeon и соавт. (2011) выявили следующие факторы риска развития СГ после ДТЧ у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой: дооперационное смещение срединной линии более 5 мм, компрессия базальных цистерн и вскрытие арахноидальных оболочек [15]. По данным метаанализа, проведенного F. Signorelli и соавт. (2020), единственным значимым

фактором риска СГ после ДТЧ является компрессия базальных цистерн [7].

После декомпрессионных трепанаций могут развиваться не только ипси- и контралатеральные СГ, но и гигромы межполушарной щели. А. Каен и соавт. (2010) исследовали связь между развитием межполушарной гигромы после ДТЧ и риском развития послеоперационной гидроцефалии. Авторы установили, что у 80% пациентов с межполушарной гигромой в течение ближайших 50 дней развивалась гидроцефалия [16].

P. De Bonis и соавт. (2013) установили, что выполнение ДКТ ближе, чем на 2,5 см к средней линии располагает к развитию межполушарной гигромы [17].

Некоторые исследователи отмечают, что пожилой возраст является фактором риска развития послеоперационных СГ. Это связывают с возрастной атрофией головного мозга и расширением резервного субдурального пространства. При этом также указывают, что у пожилых пациентов СГ чаще протекают асимптомно, в отличие от молодых [18]. Однако по другим данным не выявлена статистически значимая связь между развитием СГ после ДТЧ и возрастом пациентов [11].

Естественное течение и хирургическая тактика

Небольшие СГ имеют тенденцию к спонтанному рассасыванию. Однако процесс резорбции может затягиваться до 3–4-х мес.

По некоторым данным, в 5–30% случаев послеоперационные СГ трансформируются в хронические субдуральные гематомы [6, 11]. По мнению Q. Yuan и соавт. (2015), механизмами такой трансформации являются воспалительные изменения в ликворе с формированием капсулы с хрупкими неокапиллярами, которые могут кровоточить в полость гигромы [5].

Хирургическая активность при СГ имеет большой разброс. Возможно, это обусловлено тем, включались ли в выборку пациенты с асимптомным скоплением ликвора в субдуральном пространстве. Так, по данным исследования В. Aarabi и соавт. (2009), только 4 из 68 пациентов с СГ после ДТЧ потребовалась хирургическая эвакуация [11].

F.Y. Tsuang и соавт. (2012) предложили классификацию СГ с учетом потребности в хирургическом лечении: Ia – СГ без масс-эффекта и гидроцефалии, Ib – СГ без масс-эффекта с гидроцефалией, IIa – СГ с масс-эффектом без гидроцефалии, IIb – СГ с масс-эффектом и гидроцефалией. Группы Ia и Ib не требуют хирургического вмешательства, в то время как группы IIa и IIb требуют операции [19].

Первым вмешательством при послеоперационной СГ в большинстве публикаций было наружное дренирование, особенно при остром ухудшении состояния пациента. Дренирование СГ через фрезевое отверстие в большинстве случаев благополучно разрешало

данное осложнение, однако часто отмечались рецидивы и потребность в повторном вмешательстве [2, 20]. По данным обзора Н. Ling и соавт. (2021), рецидив СГ после дренирования через фрезевое отверстие отмечался в 76% случаев [21]. Повторные наружные дренирования могут также иметь непродолжительный эффект, кроме того, существенно повышают риск инфекционных осложнений. Поэтому при рецидиве СГ рекомендуется накладывать субдуро-перитонеальный шунт [8, 9, 20, 22].

Иногда дренирование СГ у пациентов с ДТЧ может быть опасным в плане возникновения парадоксальной дислокации и вклинения. Патогенез парадоксальной дислокации связан с острым возникновением внутричерепной гипотензии на фоне дренирования СГ и воздействия атмосферного давления при негерметичном черепе. D. Nasi и соавт. (2016) описывают клинический случай пациента 56 лет, у которого после ДТЧ развилась ипсилатеральная СГ больших размеров. После выполнения дренирования СГ состояние пациента резко ухудшилось, нарушилось сознание, появилась анизокория. По данным МСКТ выявлена выраженная дислокация мозговых структур с вклинением в щель Биша и под фалькс [23].

Краниопластика, направленная на герметизацию черепа и восстановление постоянного внутричерепного давления, является одним из патогенетических способов борьбы с СГ [1, 9, 13, 24].

На основании обзора литературы W. Zhou и соавт. (2022) выявили, что краниопластика эффективна в 90,6% случаев в лечении СГ после ДТЧ [25].

Y. Wan и соавт. (2016) рекомендуют раннее выполнение краниопластик после ДТЧ как эффективный способ борьбы с контралатеральными СГ. В серии из 13 случаев СГ после ДТЧ 7 пациентам была выполнена

краниопластика в ранние сроки, что позволило в 100% случаев разрешить СГ в течение 1 мес. [26]. Иногда возможно одновременное выполнение краниопластики и субдуро-перитонеального шунтирования [21].

R. Wu и соавт. (2019) описывали случай пациента 45 лет, у которого через 6 недель после ДТЧ по поводу тяжелой черепно-мозговой травмы развилась СГ и гидроцефалия с ухудшением клинического состояния. Выполнено дренирование гигромы через фрезевое отверстие. На 5-е сут. после операции состояние вновь ухудшилось вследствие рецидива гигромы. Пациенту наложен субдуро-перитонеальный шунт. Это уменьшило размер гигромы, но не разрешило ее полностью. Через 20 дней выполнена краниопластика, что также уменьшило размер остаточной СГ. Однако только после установки вентрикуло-перитонеального шунта через 2 мес. и разрешения гидроцефалии отмечен полный регресс СГ [2]. Этот случай наглядно демонстрирует, что иногда стратегия лечения пациентов с СГ состоит из нескольких этапов и имеет свои сложности [27].

Клинический случай

Пациент Б., 38 лет, 21.05.2021 г. доставлен скорой помощью в региональный сосудистый центр Краевой клинической больницы г. Красноярск в тяжелом состоянии. Известно, что заболел несколько часов назад, когда возникла сильная головная боль, рвота, нарушилось сознание. При поступлении состояние тяжелое (Hunt-Hess IV), бодрствование угнетено до сопора, гемиплегия слева. По МСКТ головного мозга определялось субарахноидально-паренхиматозное кровоизлияние в правой лобно-височной области вследствие разрыва аневризмы развилки М1-сегмента правой средней мозговой артерии (рис. 1).

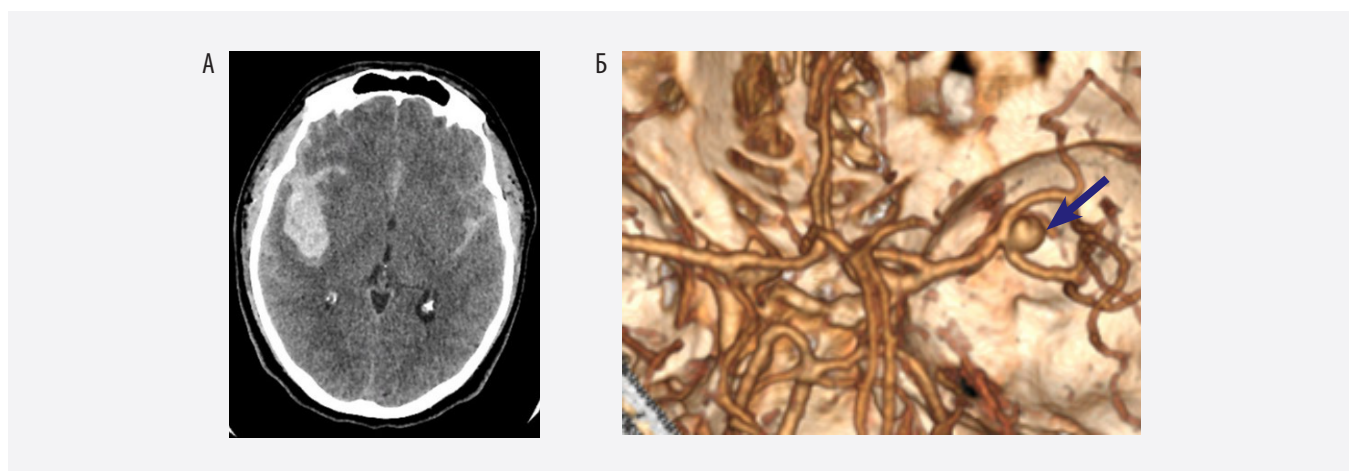


Рисунок 1. МСКТ-головного мозга (натив + ангио) пациента Б.

А – субарахноидально-паренхиматозное кровоизлияние в правой лобно-височной области. Б – аневризма М1-сегмента правой средней мозговой артерии (указана стрелкой)

Figure 1. Brain MSCT (unenanced scan + angiogram) of Patient B. А – subarachnoid and parenchymal hemorrhage in the right frontotemporal region. Б – aneurysm of the M1 segment of the right middle cerebral artery (indicated with an arrow)

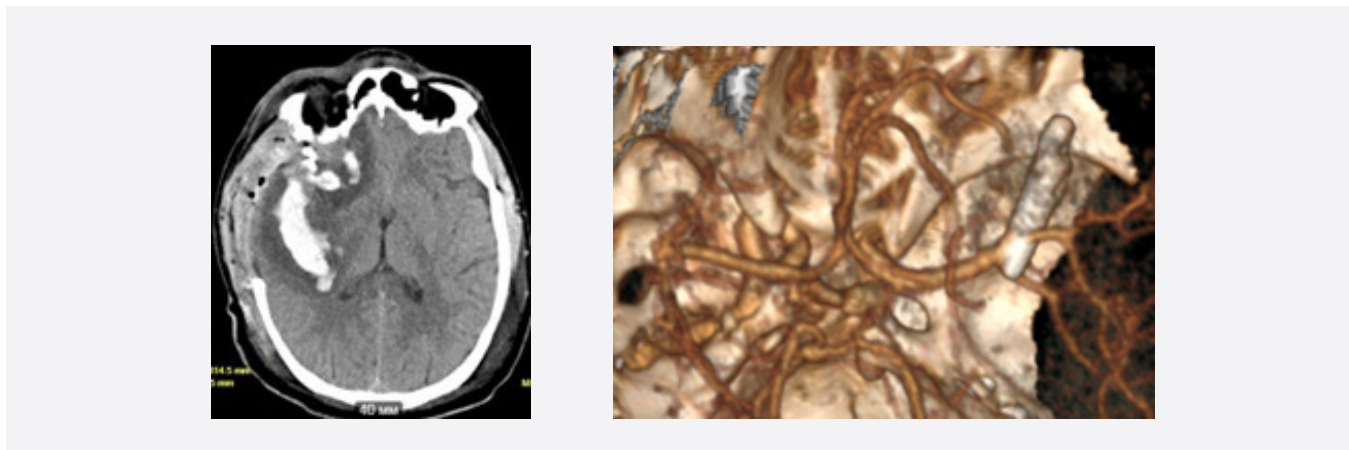


Рисунок 2. МСКТ (натив и ангио) головного мозга пациента Б.

1-е сут. после операции. Определяется остаточная гематома в правой лобно-височной области с выраженным перифокальным отеком и ишемией. По МСКТ-ангиографии аневризма выключена, М1 и М2 ветви СМА проходимы
Figure 2. Brain MSCT (unenhanced scan + angiogram) of Patient B, day 1 after surgery. The residual hematoma with severe perifocal edema and ischemia is visible in the right frontotemporal region. MSCT angiography showed the excluded aneurysm and patent M1 and M2 branches of the middle cerebral artery

По экстренным показаниям выполнено микрохирургическое клипирование аневризмы правой средней мозговой артерии, частичное удаление внутри-мозговой гематомы. Вследствие выраженного интраоперационного отека мозга выполнена подвисочная декомпрессия. В первые сутки после операции состояние пациента тяжелое, ИВЛ, сопор, активных движений в левых конечностях нет. По МСКТ определялась остаточная гематома в правой лобно-височной области с выраженным перифокальным отеком-ишемией. Аневризма выключена из кровотока, ветви средней мозговой артерии проходимы (рис. 2).

Пациент находился в отделении нейрореанимации, получал противоотечную терапию, лечение ангиоспазма. На 3-и сут. – на самостоятельном дыхании, в оглушении (12 баллов шкалы ком Глазго), выросла сила в левых конечностях до 3 баллов в ноге, 2 баллов в руке. На 5-е сут. переведен в отделение нейрохирургии, где начаты мероприятия ранней реабилитации. С 10-х сут. наблюдалась отрицательная динамика, пациент стал более вялым, быстро истощаемым. На 12-е сут. после операции отмечилось снижение уровня бодрствования до глубокого оглушения-сопора, появилась слабость в правых конечностях. Выполнено МСКТ головного мозга: на фоне лизирования гематомы в правой лобно-височной области отмечалось появление субдуральной гигромы слева, дислокация срединных структур 13 мм, выраженное пролабирование вещества мозга в трепанационный дефект (рис. 3).

По экстренным показаниям выполнена операция в объеме наложения фрезевого отверстия, дренирования гигромы. На следующие сутки отмечалась положительная динамика в состоянии пациента: легкое оглушение (13 баллов шкалы ком Глазго), сила в правых конечностях 5 баллов, слева в ноге 4 балла,

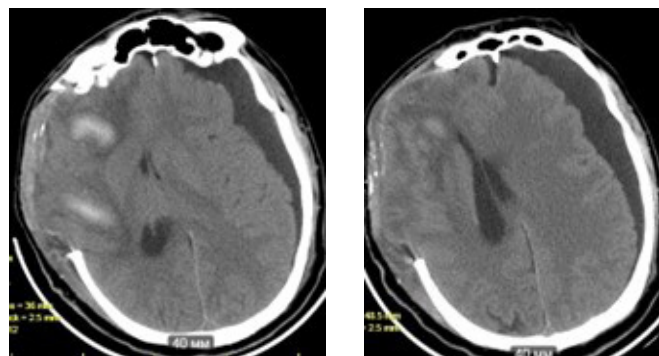


Рисунок 3. МСКТ головного мозга пациента Б., 12-е сут. после операции. Субдуральная гигрома слева, дислокация срединных структур – 13 мм

Figure 3. Brain MSCT of Patient B., day 12 after surgery. There is a subdural hygroma on the left and displacement of midline structures (13 mm)

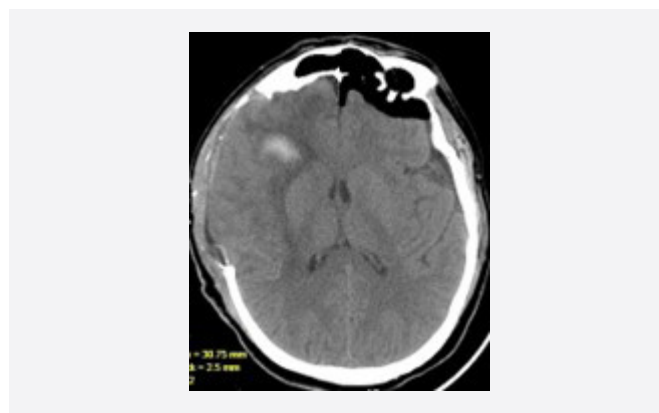


Рисунок 4. МСКТ головного мозга пациента Б., 13-е сут. после операции. Субдуральная гигрома удалена, дислокации срединных структур нет

Figure 4. Brain MSCT of Patient B., day 13 after surgery. The subdural hygroma was removed, and there is no displacement of the midline structures

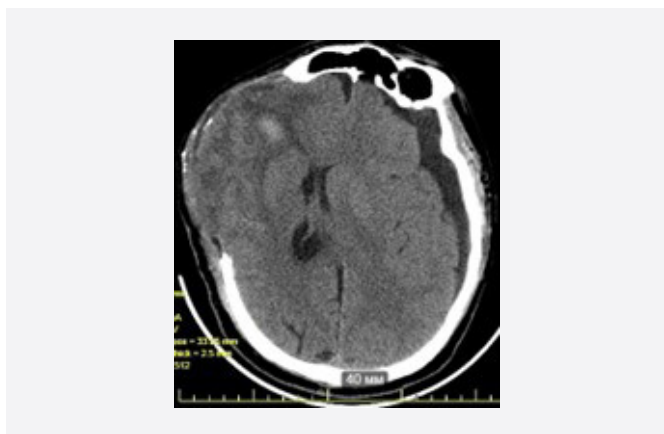


Рисунок 5. МСКТ головного мозга пациента Б., 7-е сут. после дренирования субдуральной гигромы. Рецидив субдуральной гигромы слева, дислокация срединных структур 15 мм

Figure 5. Brain MSCT of Patient B., day 7 after drainage of the subdural hygroma. There is a recurrent subdural hygroma on the left and displacement of midline structures (15 mm)

в руке 3 балла. По данным контрольной МСКТ: гигрома удалена, дислокации срединных структур нет (рис. 4).

Пациент продолжал лечение и реабилитацию в отделении нейрохирургии. На 7-е сут. после дренирования СГ у пациента вновь появилась и стала нарастать слабость в правых конечностях, снижение уровня бодрствования до глубокого оглушения. Выполнено МСКТ головного мозга, по которой определялся рецидив СГ слева, появление гигромы в межполушарной щели, дислокация срединных структур 15 мм, выраженное пролабирование вещества мозга в трепанационный дефект (рис. 5).

Выполнено повторное дренирование СГ. На следующие сутки после повторного дренирования состояние пациента с положительной динамикой: ясное сознание, сила в правых конечностях – 5 баллов.

Пациент выписан на 29-е сут. после поступления. На момент выписки больной в ясном сознании, парез в левой руке – 3,5 балла, в ноге – 5 баллов, сила в правых конечностях – 5 баллов. По данным контрольной МСКТ, выполненной на 28-е сут. после поступления, признаки лизирующейся гематомы в правой лобной и височной долях, дислокации срединных структур нет. Определяется небольшое скопление ликвора в левой лобно-височной области и под кожно-апоневротическим лоскутом, без грубой компрессии мозговых структур (рис. 6).

Через 4 мес. пациент поступил на пластику дефекта черепа. В неврологическом статусе сохранялся парез в дистальных отделах левой кисти до 4 баллов. По МСКТ на фоне кистозно-атрофических зон в правой лобной и височной долях определялось небольшое субдуральное скопление ликвора в области

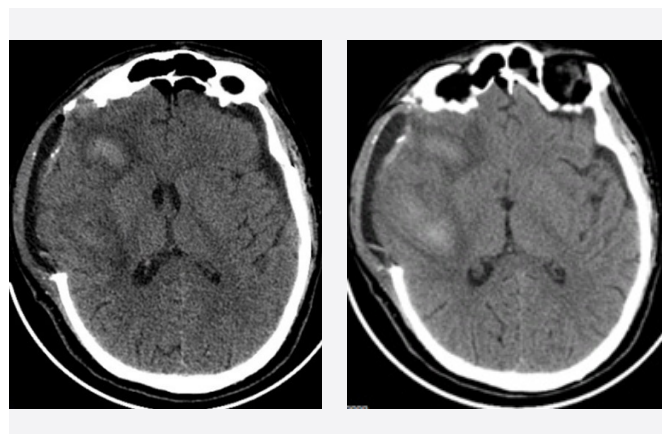


Рисунок 6. МСКТ головного мозга пациента Б., 28-е сут. после поступления

Figure 6. Brain MSCT of Patient B., day 28 after admission

левой лобной доли (без отрицательной динамики со времени выписки). Выполнена пластика дефекта черепа титановой пластиной. На контрольной МСКТ (9-е сут. после операции) определялись кистозно-атрофические процессы в правой лобно-височной области, субдурального скопления ликвора не выявлено (рис. 7).

Представленный клинический случай вызывает интерес в связи с тем, что формирование большой СГ произошло в ближайшем послеоперационном периоде. Несмотря на то что большинство исследователей при рецидиве СГ рекомендуют установку субдурально-перитонеального шунта, в нашем клиническом случае показано, что после повторного наружного дренирования удалось практически полностью разрешить рецидивную СГ. Небольшое остаточное скопление ликвора в субдуральном пространстве полностью исчезло после пластики дефекта черепа через 4 мес.

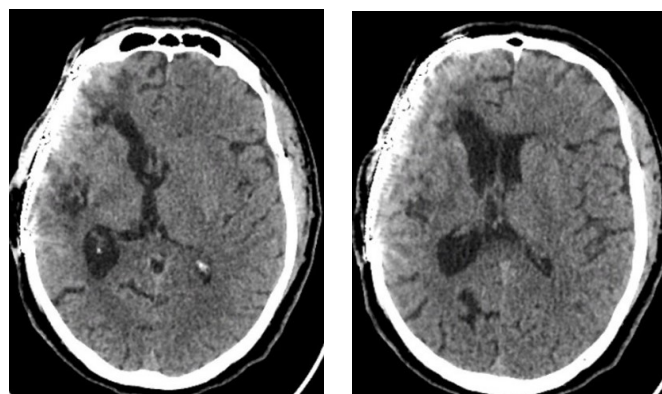


Рисунок 7. МСКТ головного мозга пациента Б., 10-е сут. после пластики дефекта черепа

Figure 7. Brain MSCT of Patient B., day 10 after cranioplasty

Закключение

Субдуральные гигромы являются частым осложнением декомпрессионных трепанаций черепа, нередко ухудшают состояние пациента и требуют оперативного лечения. Общие подходы к хирургическому лечению сводятся к этапности вмешательств. В первую очередь СГ пытаются разрешить наружным дренированием. При рецидиве СГ возможно повторное наружное дренирование или установка субдурально-перитонеального шунта. При неэффективности дренирующих операций обосновано выполнение пластики дефекта черепа, в том числе в ранние сроки, что позволяет добиться редукции СГ более чем в 90% случаев.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: П.Г. Шнякин
Написание статьи: П.Г. Шнякин, А.В. Ботов, П.Г. Руденко
Исправление статьи: А.С. Лосева
Утверждение окончательной версии: П.Г. Шнякин

Author contributions

Concept and design: Shnyakin
Manuscript drafting: Shnyakin, Botov, Rudenko
Manuscript revising: Loseva
Final approval of the version to be published: Shnyakin

Литература/References

1. Paredes I, Cicuendez M, Delgado MA, Martinez-Pérez R, Munarriz PM, Lagares A. Normal pressure subdural hygroma with mass effect as a complication of decompressive craniectomy. *Surg Neurol Int.* 2011;2:88. PMID: 21748040. PMCID: PMC3130440. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.82370>
2. Wu R, Ye Y, Ma T, Jia G, Qin H. Management of subdural effusion and hydrocephalus following decompressive craniectomy for posttraumatic cerebral infarction in a patient with traumatic brain injury: a case report. *BMC Surg.* 2019;19(1):26. PMID: 30813919. PMCID: PMC6391787. <https://doi.org/10.1186/s12893-019-0489-5>
3. Mork J, Mraček J, Štěpánek D, Runt V, Přibáň V. Surgical complications of decompressive craniectomy in patients with head injury. *Rozhl Chir.* 2020;99(7):316–322. PMID: 32972150. <https://doi.org/10.33699/PIS.2020.99.7.316-322>
4. Kim BO, Kim JY, Whang K, et al. The risk factors of subdural hygroma after decompressive craniectomy. *Korean J Neurotrauma.* 2018;14(2):93–98. PMID: 30402425. PMCID: PMC6218352. <https://doi.org/10.13004/kjnt.2018.14.2.93>
5. Yuan Q, Wu X, Yu J, et al. Subdural hygroma following decompressive craniectomy or non-decompressive craniectomy in patients with traumatic brain injury: clinical features and risk factors. *Brain Inj.* 2015;29(7–8):971–980. PMID: 25915113. <https://doi.org/10.3109/02699052.2015.1004760>
6. Park J, Cho JH, Goh DH, Kang DH, Shin IH, Hamm IS. Postoperative subdural hygroma and chronic subdural hematoma after unruptured aneurysm surgery: age, sex, and aneurysm location as independent risk factors. *J Neurosurg.* 2016;124(2):310–317. PMID: 26275003. <https://doi.org/10.3171/2015.1.JNS14309>
7. Signorelli F, Ioannoni E, Olivi A, Montano N. Factors involved in the development of subdural hygroma after decompressive craniectomy for traumatic brain injury. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci.* 2020;78:273–276. PMID: 32402617. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.033>
8. Kilincer C, Simsek O, Hamamcioglu MK, Hicdonmez T, Cobanoglu S. Contralateral subdural effusion after aneurysm surgery and decompressive craniectomy: case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg.* 2005;107(5):412–416. PMID: 16023537. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2004.09.018>
9. Salunke P, Garg R, Kapoor A, Chhabra R, Mukherjee KK. Symptomatic contralateral subdural hygromas after decompressive craniectomy: plausible causes and management protocols. *J Neurosurg.* 2015;122(3):602–609. PMID: 25495740. <https://doi.org/10.3171/2014.10.JNS14780>
10. Su FW, Ho JT, Wang HC. Acute contralateral subdural hygroma following craniectomy. *J Clin Neurosci.* 2008;15(3):305–307. PMID: 18182295. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2006.08.019>
11. Aarabi B, Chesler D, Maulucci C, Blacklock T, Alexander M. Dynamics of subdural hygroma following decompressive craniectomy: a comparative study. *Neurosurg Focus.* 2009;26(6):E8. PMID: 19485721. <https://doi.org/10.3171/2009.3.FOCUS0947>
12. Santana-Cabrera L, Pérez-Acosta G, Rodríguez-Escot C, Lorenzo-Torrent R, Sánchez-Palacios M. Complications of post-injury decompressive craniectomy. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2012;2(3):186–188. PMID: 23181215. PMCID: PMC3500013. <https://doi.org/10.4103/2229-5151.100937>
13. Krishnan P, Roy Chowdhury S. Recurrent, symptomatic, late-onset, contralateral subdural effusion following decompressive craniectomy treated by cranial strapping. *Br J Neurosurg.* 2015;29(5):730–732. PMID: 26037938. <https://doi.org/10.3109/02688697.2015.1039485>
14. Akins PT, Guppy KH. Are hygromas and hydrocephalus after decompressive craniectomy caused by impaired brain pulsatility, cerebrospinal fluid hydrodynamics, and glymphatic drainage? Literature overview and illustrative cases. *World Neurosurg.* 2019;130:e941–e952. PMID: 31302278. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.07.041>
15. Jeon SW, Choi JH, Jang TW, Moon SM, Hwang HS, Jeong JH. Risk factors associated with subdural hygroma after decompressive craniectomy in patients with traumatic brain injury: a comparative study. *J Korean Neurosurg Soc.* 2011;49(6):355–358. PMID: 21887394. PMCID: PMC3158479. <https://doi.org/10.3340/jkns.2011.49.6.355>
16. Kaen A, Jimenez-Roldan L, Alday R, et al. Interhemispheric hygroma after decompressive craniectomy: does it predict posttraumatic hydrocephalus?. *J Neurosurg.* 2010;113(6):1287–1293. PMID: 20486895. <https://doi.org/10.3171/2010.4.JNS10132>
17. De Bonis P, Sturiale CL, Anile C, et al. Decompressive craniectomy, interhemispheric hygroma and hydrocephalus: a timeline of events?. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(8):1308–1312. PMID: 23290122. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.12.011>
18. Tanaka Y, Mizuno M, Kobayashi S, Sugita K. Subdural fluid collection following craniotomy. *Surg Neurol.* 1987;27(4):353–356. PMID: 3824141. [https://doi.org/10.1016/0090-3019\(87\)90010-3](https://doi.org/10.1016/0090-3019(87)90010-3)
19. Tsuang FY, Huang AP, Tsai YH, et al. Treatment of patients with traumatic subdural effusion and concomitant hydrocephalus. *J Neurosurg.* 2012;116(3):558–565. PMID: 22175725. <https://doi.org/10.3171/2011.10.JNS11711>
20. Guo H, Zhou X, Li X, Yang S, Wang Y. Scenario for the use of effusion-peritoneal shunt necessary against subdural effusion secondary to decompressive craniectomy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021;203:106598. PMID: 33730617. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.106598>
21. Ling H, Yang L, Huang Z, et al. Contralateral subdural effusion after decompressive craniectomy: what is the optimal treatment?. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021;210:106950. PMID: 34583274. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.106950>

22. Srivastava C, Sahoo SK, Ojha BK, Chandra A, Singh SK. Subdural hygroma following endoscopic third ventriculostomy: understanding the pathophysiology. *World Neurosurg.* 2018;118:e639–e645. PMID: 30017758. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.07.011>

23. Nasi D, Dobran M, Iacoangeli M, Di Somma L, Gladi M, Scerrati M. Paradoxical brain herniation after decompressive craniectomy provoked by drainage of subdural hygroma. *World Neurosurg.* 2016;91:673.e1–673.e6734. PMID: 27108031. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.04.041>

24. Wang HK, Lu K, Liang CL, Tsai YD, Wang KW, Liliang PC. Contralateral subdural effusion related to decompressive craniectomy performed in patients with severe traumatic brain injury. *Injury.* 2012;43(5):594–597. PMID: 20615502. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2010.06.004>

25. Zhou W, Wang Z, Zhu H, et al. Effects of cranioplasty on contralateral subdural effusion after decompressive craniectomy: a literature review. *World Neurosurg.* 2022;165:147–153. PMID: 35779748. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.06.117>

26. Wan Y, Shi L, Wang Z, et al. Effective treatment via early cranioplasty for intractable contralateral subdural effusion after standard decompressive craniectomy in patients with severe traumatic brain injury. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;149:87–93. PMID: 27500656. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.08.004>

27. Горбунов Н.С., Народов А.А., Ерахтин Е.Е., Залевский А.А. Конституциональный подход в лечении больных с опухолями головного мозга. *Сибирское медицинское обозрение.* 2013;(3):47–51. <https://doi.org/10.20333/25000136-2013-3-47-51>

Gorbunov NS, Narodov AA, Erahtin EE, Zalevskij AA. Constitutional approach to the treatment of patients with brain tumors. *Siberian Medical Review.* 2013;(3):47–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.20333/25000136-2013-3-47-51>

Сведения об авторах

Шнякин Павел Геннадьевич, д. м. н., заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6321-4557>

Ботов Антон Витальевич, к. м. н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6393-0430>

Руденко Павел Геннадьевич, к. м. н., ассистент кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9390-3134>

Лосева Анастасия Сергеевна, клинический ординатор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-7099-4384>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Pavel G. Shnyakin, Dr Sci. (Med.), Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6321-4557>

Anton V. Botov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6393-0430>

Pavel G. Rudenko, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9390-3134>

Anastasia S. Loseva, Resident, Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-7099-4384>

Conflict of interest: none declared.



Консервативные методы профилактики и коррекции дисфункции тазового дна у женщин

©М.С. Лось^{1,2}, А.В. Ухарский^{1,3*}

¹Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

²ООО МЦ «Гусарское здоровье», Ярославль, Россия

³Ярославская областная клиническая онкологическая больница, Ярославль, Россия

* А.В. Ухарский, Ярославская областная клиническая онкологическая больница, 150054, Ярославль, пр. Октября, д. 67, 8229990@gmail.com

Поступила в редакцию 22 мая 2023 г. Исправлена 16 июня 2023 г. Принята к печати 25 июля 2023 г.

Резюме

Актуальность: Дисфункция тазового дна – широко распространенное мультифакторное заболевание, которое медленно прогрессирует с возрастом и достигает 77% случаев у женщин в постклимактерии.

Цель: Оценить эффективность лечения клинических проявлений дисфункции мышц тазового дна у женщин с помощью консервативных методов лечения, а также возможности профилактики развития пролапса тазовых органов.

Материалы и методы: Нами был проведен анализ литературных данных, посвященных лечению и профилактике дисфункции мышц тазового дна у женщин с помощью различных консервативных методов. Были использованы следующие источники: PubMed, eLibrary, Scopus.

Результаты: Консервативный подход является единственной мерой профилактики и первой линией ведения пациенток с пролапсом тазовых органов, особенно в начале заболевания, и заключается в коррекции образа жизни, использовании физической терапии, применении пессариев. Физическая терапия включает тренировку мышц тазового дна изолированно или с использованием биологической обратной связи, вагинальных конусов, электростимуляции и др.

Выводы: Несмотря на большое количество имеющихся методик для консервативного лечения дисфункции мышц тазового дна, требуются дальнейшие исследования их эффективности, а также активное внедрение профилактических мероприятий, направленных на укрепление мышц тазового дна, в рутинную практику специалистов и повседневную жизнь женщины для предотвращения развития пролапса тазовых органов.

Ключевые слова: тазовое дно, дисфункция тазового дна, профилактика пролапса тазовых органов, тренировка мышц тазового дна, консервативная терапия пролапсов, профилактика недержания мочи

Цитировать: Лось М.С., Ухарский А.В. Консервативные методы профилактики и коррекции дисфункции тазового дна у женщин. *Инновационная медицина Кубани.* 2024;9(1):136–143. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-136-143>

Conservative Treatment Options to Prevent and Manage Pelvic Floor Dysfunction in Women

©Marina S. Los^{1,2}, Andrey V. Ukgarskiy^{1,3*}

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

²Medical Center “Gusarskoe zdorovye”, Yaroslavl, Russian Federation

³Yaroslavl Regional Clinical Cancer Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

* Andrey V. Ukgarskiy, Yaroslavl Regional Clinical Cancer Hospital, prospect Oktyabrya 67, Yaroslavl, 150054, Russian Federation, 8229990@gmail.com

Received: May 22, 2023. Received in revised form: June 16, 2023. Accepted: July 25, 2023.

Abstract

Background: Pelvic floor dysfunction is a widespread, multifactorial disease that progresses slowly with age and occurs in 77% of postmenopausal women.

Objective: To evaluate the effectiveness of conservative treatment of pelvic floor dysfunction in women and the possibility of preventing pelvic organ prolapse.

Materials and methods: We analyzed literature data (PubMed, eLibrary, Scopus) on treatment and prevention of pelvic floor dysfunction in women using various conservative treatment options.

Results: The conservative approach is the only preventive measure and a first-line treatment of pelvic organ prolapse, especially at the disease onset. It involves lifestyle changes, physical therapy, and pessary insertion. Physical therapy includes pelvic floor muscle training with or without biofeedback, vaginal cones, electrical stimulation, etc.

Conclusions: Despite the large number of available conservative treatment options, their effectiveness should be further studied, and preventive measures aimed at strengthening pelvic floor muscles should be actively promoted and included in the routine medical use and daily life of women to prevent pelvic organ prolapse.



Keywords: pelvic floor, pelvic floor dysfunction, prevention of pelvic organ prolapse, pelvic floor muscle training, conservative treatment of prolapses, prevention of urinary incontinence

Cite this article as: Los MS, Ukgarskiy AV. Conservative treatment options to prevent and manage pelvic floor dysfunction in women. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(1):136–143. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-136-143>

Введение

Дисфункция тазового дна (ДТД) у женщин – состояние, возникающее в результате повреждения соединительной ткани связочного аппарата тазового дна, является многофакторным заболеванием и приводит к пролапсу гениталий. Первый самый ранний симптом, который указывает на ее наличие, – это зияние половой щели при разведении бедер в покое или при напряжении. Он определяется у 56% женщин [1, 2]. Дефект смыкания половой щели становится основной причиной рецидивов влагалищного дисбиоза [3]. К ранним симптомам начинающегося пролапса тазовых органов (ПТО) также относятся «хлопающие» звуки при половом контакте, недержание мочи при напряжении, попадание воздуха во влагалище при физических упражнениях, слабая прерывистая струя или разбрызгивание мочи при мочеиспускании [4]. Симптомы ПТО постепенно прогрессируют, достигая 77% в группе женщин инволютивного периода жизни и влияют на снижение качества жизни пациенток [5].

Основная часть

Среди методов коррекции пролапса гениталий выделяют оперативные и консервативные. Консервативный подход является первой линией ведения и может быть предложен пациенткам с начальной степенью ПТО и симптомами недержания мочи (НМ), планирующим беременность или после родов, а также при невозможности или нежелании выполнения хирургического вмешательства [6–8].

Консервативный подход включает коррекцию образа жизни, использование физической терапии, применение пессариев, иглорефлексотерапию, малоинвазивные методики.

Изменение образа жизни заключается в нормализации веса, организации физической активности, коррекции заболеваний, вызывающих хронически высокое внутрибрюшное давление, поддержании общего и местного гормонального фона, коррекции водной нагрузки [9].

Физическая терапия включает тренировку мышц тазового дна (ТМТД) изолированно или с использованием биологической обратной связи (БОС), вагинальных конусов, электростимуляции и др.

Физические упражнения

Регулярное выполнение специальных физических упражнений, направленных на ТМТД, играет важную роль в предотвращении прогрессии дисфункций тазового дна.

Манифест тренировок интимных мышц у европейских женщин состоялся только в середине XX века благодаря американскому гинекологу Арнольду Кегелю, который в 1948 г. впервые описал упражнения, направленные на укрепление мышц тазового дна (МТД), изобрел специальный тренажер, дал научное обоснование. Метод Кегеля сохраняет свою актуальность по настоящее время и представляет собой комплекс повторений сознательных сокращений и расслаблений мышц тазового дна. Он позволяет: увеличить силу сокращения мышц (достигается выполнением небольшого количества повторений с максимальным усилием на сжатие); увеличить выносливость (достигается большим количеством повторений или длительными сокращениями с умеренной силой); улучшить координацию мышечной активности, чтобы остановить потерю мочи или подавить позыв (сознательное сокращение тазовых мышц в ответ на повышение абдоминального давления или сокращение детрузора) [10, 11].

Занятия могут проводиться как индивидуально, так и в группах; как с терапевтической, так и с профилактической целью. Упражнения имеют высокую безопасность, поэтому особенную ценность метод приобретает у беременных и в первые недели после родов [12].

В последнее время активно изучается взаимосвязь функций мышц тазового дна с другими мышечными группами. Например, существуют исследования, показывающие сопоставленность движений дыхательной и тазовой диафрагмы, а также увеличение амплитуды элевации мышц тазового дна при форсированном выдохе [13].

Сейчас хорошо известно взаимоотношение МТД, постуральных, респираторных мышц и диафрагмы. Тренировка респираторных мышц рефлекторно улучшает состояние абдоминальных мышц и функции тазовых органов в ответ на пониженное внутрибрюшное давление. Эта гипотеза лежит в основе гипопрессивной гимнастики (техника Low Pressure Fitness), которая появилась в Европе в 1980 г. Она используется, в первую очередь, у женщин после родов для укрепления мышц брюшной стенки и тазового дна, а также профилактики нарушения тазовых функций, ПТО и НМ. Этот вид гимнастики применим и в психотерапии в качестве проприоцептивного местного стимулятора для МТД. Тренировка создана на основе йога-практик (раздвинутые ребра и задержка дыхания на выдохе) в сочетании с диафрагмальным дыханием. Во время упражнения «вакуум в животе» мышцы, обеспечивающие вдох, сокращаются, что приводит

к пассивному подъему диафрагмы и, как следствие, подъему органов малого таза и фасциальных соединений, при этом снижается внутрибрюшное давление. «Всасывание» диафрагмы является причиной изменения уретровезикального угла, что приводит к уменьшению застоя в органах малого таза, улучшению их кровоснабжения и является важным фактором профилактики нарушения тазовых функций. Техника способствует укреплению МТД, уменьшению симптомов ургентного и стрессового НМ, улучшению опорожнения мочевого пузыря [14].

На сегодняшний день нет убедительных доказательств тому, что какие-либо альтернативные тренировки могут улучшать эффективность метода Кегеля, но они способствуют улучшению общефизического состояния пациенток [15, 16].

ТМТД во время беременности снижает вероятность появления НМ в течение 6 мес. после родов. У женщин, выполняющих упражнения для укрепления интимных мышц с лечебной целью, прекращение симптомов НМ отмечается в 56% случаев против 6% с отсутствием активного лечения. Эффект упражнений может достигаться даже у пожилых пациенток с возрастной гипострогией. ТМТД увеличивает их сократительную способность, снижает проявления ПТО и улучшает качество жизни пациенток в постклимактерическом периоде [17–20].

Данные многоцентрового рандомизированного клинического исследования подтверждают эффективность ТМТД по сравнению с модификацией образа жизни для вторичной профилактики ПТО [21–23].

Биологическая обратная связь (БОС) – обучение управлению собственными физиологическими процессами посредством их визуализации. Метод основан на биомеханических измерениях и измерениях физиологических систем тела с применением электромиографии (ЭМГ) и БОС с визуализацией [24]. В 70-х гг. прошлого столетия нейрофизиолог Н.П. Бехтерева создала первый БОС-аппарат. Во время сеанса БОС пациент через датчик, преобразующее и регистрирующее устройство, получает информацию о минимальных изменениях какого-либо своего физиологического показателя (мышечное напряжение, температура тела, электрическое сопротивление кожи, уровень артериального давления и др.), связанного с эмоциональным состоянием, и старается изменить его в заданном направлении, что позволяет приобрести и развить навыки направленной саморегуляции, тем самым влияя на течение патологического процесса. Важной особенностью БОС является наличие зависимости между вегетативными и психическими функциями. С помощью ЭМГ записываются производные нервно-мышечных сигналов от поверхностных электродов и регистрируются даже самые незначительные сигналы, которые мозг посылает мышцам.

Пациент видит на мониторе сплошную линию. Ему предлагается совершить движение. С помощью изменения амплитуды линии вверх он может видеть, выполняет ли он задание правильно и удостовериться в том, что мышца или группа мышц получают сигнал. Таким образом через обратную связь с помощью компьютера он совершает целевое управление своей пораженной мускулатурой и может восстановить координацию. Параллельно с помощью поверхностных электродов проводится регистрация активности мышц передней брюшной стенки, что позволяет дифференцировать их сокращения и предотвращать повышение внутрибрюшного давления при выполнении упражнений во время сеанса БОС [25, 26].

БОС-терапия демонстрирует хорошие результаты лечения дородовой и послеродовой недостаточности МТД, а также снижает частоту симптомов нижних мочевых путей после родов [27]. Послеродовая реабилитация по методу БОС значительно увеличивает силу сокращений МТД через 2 мес. после родов. Полученные результаты сохраняются и через 6 мес., в том числе у пациенток с эпизиотомией в анамнезе [28].

БОС-терапия статистически значительно уменьшает тяжесть симптомов гиперактивного мочевого пузыря, дисфункционального мочеиспускания, НМ и стадию ПТО [29]. Зарубежные авторы считают ТМТД в режиме БОС методом первой линии для пациенток с НМ [30].

Тренажеры БОС могут быть не только стационарными, но и портативными для домашнего использования с целью профилактики. Персональные приборы просты и безопасны в применении. Они могут подключаться через Bluetooth к специальному приложению на смартфоне, имеющему множество программ и нагрузок медицинского, общеукрепляющего и оздоровительного характера, созданных на основании различных показаний: подготовка к родам, послеродовому периоду, улучшение качества сексуальной жизни и т. д. [31].

Основными противопоказаниями к выполнению процедур являются воспалительные процессы мочеполовой системы в острой форме, онкологические болезни органов малого таза, наличие инородных металлических тел, вживленных в области воздействия электрического тока или электромагнитных волн. Существенным недостатком метода является повышение внутрибрюшного давления за счет сокращения мышц-антагонистов тазового дна [32].

Систематический обзор 21 источника подчеркивает эффективность сочетания ТМТД с БОС-терапией по сравнению с только ТМТД в отношении симптомов НМ, качества сексуальной жизни и силы МТД [33]. Однако многоцентровое рандомизированное клиническое исследование не выявило разницы между ТМТД под контролем ЭМГ и только ТМТД

через 24 мес. при стрессовой или смешанной форме НМ, в связи с чем авторы не рекомендуют рутинно применять этот метод [34].

Электростимуляция заключается в восстановлении способности МТД сокращаться в ответ на электрический импульс; непосредственном укреплении интимных мышц; перестройке мышечной ткани с повышением количества волокон I типа, увеличивающих устойчивость к истощению частыми сокращениями; блокировании сокращения детрузора через промежностно-детрузорный рефлекс; обезболивающим эффекте путем блокады нервных стволов. Результаты, достигаемые в процессе лечения, зависят от характера электрического тока, продолжительности сокращения и релаксации мышц. Электрический импульс генерируется и подводится к тканям компьютеризированными аппаратами, в состав которых входит высокочастотный генератор тока с различной продолжительностью действия импульса, обеспечивающий сокращение и релаксацию мышц различной продолжительности. Потенциометр должен быть высокой чувствительности для обеспечения высокоточной настройки. Электростимуляция показана в случаях атонии мышц тазового дна, установленной влагалищным исследованием. Курс электростимуляции заканчивается после достижения достаточной интенсивности сокращения мышц в ответ на электрический импульс, и пациентке даются рекомендации по выполнению самостоятельных упражнений, направленных на увеличение продолжительности сокращений мышц тазового дна. Исследования указывают на различную эффективность лечения методом электростимуляции – от 50 до 92% [35].

Трансректальная электромассажная стимуляция МТД способствует локальному усилению кровотока за счет расширения сосудов (a. pudenda interna, отдающая ветви, питающие мышцы в области промежности). Это воздействие на мышечные волокна одиночными или серийными электрическими импульсами для активации нервно-мышечной передачи. Накожные электроды накладываются на лобок и промежность, электростимуляция мышц уретры и прямой кишки выполняется с помощью маленьких полостных электрических проводников [25].

Кохрейновский обзор 2017 г., посвященный применению электростимуляции, также показал ее эффективность в лечении стрессового НМ, однако отмечалась доказательная база низкого качества приведенных исследований, недостаточная для однозначных выводов [36]. Электростимуляция МТД при снижении их тонуса после родов является эффективным методом реабилитации. Результаты метаанализа продемонстрировали, что сочетанное применение ТМТД с электростимуляцией способствует улучшению уродинамических показателей, повышению силы МТД

и является более эффективным и безопасным инструментом в отношении коррекции ранних послеродовых симптомов стрессового НМ, чем только упражнения Кегеля [37].

Магнитная стимуляция МТД используется с целью стимуляции как центрального, так и периферического отдела нервной системы при недостаточности мышц с 1999 г. Отмечено, что магнитная стимуляция нервных корешков и мышечной ткани дна таза оказывается эффективной как при НМ, так и при недостаточности мышц, хотя механизм действия магнитного поля на структуры, ответственные за континенцию, до конца не ясен. Методика получила положительную оценку ICS и рекомендована для лечения недостаточности мышц, НМ. Метод основан на принципе магнитной индукции, который был обнаружен в 1830-х гг. Майклом Фарадеем, впервые открывшим возможность переменного изменения магнитного поля. Эти импульсы создают магнитный потенциал, приводящий к кратковременной деполяризации нейронов, после которой следует изменение калий-натриевого механизма передачи нервного возбуждения. В результате этого происходит сокращение МТД, толстой кишки, влагалища, матки, мочевого пузыря с последующим расслаблением. Специальной подготовки пациента перед процедурой не требуется. Болевые ощущения исключены, так как данный терапевтический метод является полностью неинвазивным. Во время сеанса терапии пациент свободно сидит в кресле, в комфортных для себя условиях. За время сеанса мышцы промежности сокращаются 11 тыс. раз, выполняя упражнения Кегеля, и сильнее, чем мы можем сократить их самостоятельно, а значит, тренировка становится еще эффективнее. Длительность эффекта в среднем составляет 1 год. Для поддержания эффекта необходимо проводить несколько процедур в течение года [28].

Комбинированное применение консервативных методик

Сочетанное применение БОС-терапии и электроимпульсной стимуляции нервно-мышечного аппарата у пациенток с I–II стадией ПТО приводит к значимому снижению симптомов пролапса и их влиянию на качество жизни через 1 год наблюдения по сравнению с модификацией образа жизни. Уменьшение симптомов ПТО отмечалось у 62,5%, а трансформация II стадии в I – у 37,5% обследуемых. Также тенденция сохранялась среди пациенток с III–IV стадией пролапса после проведенного хирургического лечения [38]. Другое сравнительное проспективное исследование сочетанного применения БОС-терапии, электроимпульсной стимуляции и изменения образа жизни у пациенток с ПТО показало значимую регрессию симптоматики,

что способствовало улучшению качества жизни пациенток. У больных с тяжелыми проявлениями ПТО применение БОС-терапии и электроимпульсной стимуляции после проведенного хирургического лечения приводит к уменьшению частоты рецидива заболевания [39].

Высокоинтенсивная фокусирующая электромагнитная стимуляция (High-Intensity Focused Electromagnetic Field, HIFEM). Представленные исследования показывают, что HIFEM приводит к сокращению мышц, значительно превосходящему по силе сознательные. Данная технология включает периоды непроизвольных супрамаксимальных сокращений МТД, а также периоды восстановления мышц, что приближает ее к физиологическому процессу. У пациенток с ДМТД, прошедших курс HIFEM-терапии, отмечалось уменьшение переднезаднего размера леваторного отверстия больше, чем в группе полостной электростимуляции МТД, уменьшение количества баллов по результатам опросника PFDI-20 и сохранение полученного результата через 6 мес. [40]. Другое проспективное рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование также показало лучшие результаты лечения ДМТД с помощью HIFEM-терапии в сравнении с результатами использования полостной электростимуляции [41].

Пессарии

В качестве консервативного метода лечения ДТД успешно применяются пессарии при пролапсе гениталий I–III степени, стрессовом НМ, а также при наличии противопоказаний к хирургическому лечению. Механизм действия объясняется снижением давления внутренних органов на расслабленные МТД, способствуя укреплению и купированию симптомов ПТО [1]. Сравнительное исследование по ТМТД и пессариев в послеродовом периоде у женщин с факторами риска ПТО показало общую эффективность данных методик 95,6%, при этом упражнения Кегеля оказались более эффективными, значительно увеличивали тонус МТД по сравнению с гинекологическими пессариями [42].

Иглоукалывание

Существуют единичные исследования, демонстрирующие улучшение состояния тазовых органов у пациенток с НМ после курса иглоукалывания (методы традиционной корейской медицины). Статистически значимое улучшение сократительной способности мышц было отмечено после двух сеансов [43].

Перинеовагинальный лифтинг

Метод, заключающийся в наложении двух монофиламентных рассасывающихся нитей, создающих в месте их введения фиброзную реакцию. Образующийся

«вторичный вектор тяги» остается даже после полного рассасывания нити. Данная методика разработана итальянским пластическим хирургом С. Accardo в 2011 г. и относится к малоинвазивным технологиям. Она позволяет нивелировать начальные проявления ДМТД, улучшить тонус интимных мышц и предотвратить прогрессирование заболевания [44].

Введение филлеров гиалуроновой кислоты в стенки влагалища или под уретру также получило широкое распространение среди урологов и гинекологов. Метод является малоинвазивным и позволяет сократить клинические проявления ДМТД [43].

Лазерные методики

Исследования последних лет показывают эффективность использования лазера при пролапсе тазовых органов, синдроме «растянутого влагалища», диспареунии, сексуальной дисфункции, гиперпигментации, рубцовой деформации промежности и мочеполовых симптомах менопаузы. Эффект основан на развитии асептического воспаления после термического повреждения фиброзных нитей, что приводит к синтезу фибробластов и активации формирования волокон коллагена и эластина [45]. В арсенале имеются фракционный CO₂-лазер, твердотельный эрбиевый лазер с пиксельным режимом. Фототермическая реконструкция тканей – главный эффект эрбиевого лазера. Для достижения желаемого результата достаточно двух сеансов вагинального микроаблятивного лазерного лечения CO₂ [46]. На эффективность лечения лазером может повлиять наличие рубцовой или фиброзной тканей после предшествующего хирургического вмешательства. Некоторые авторы опасаются широкого внедрения лазерной коррекции ввиду того, что безопасность и эффективность лазерных устройств в настоящее время изучены недостаточно [47].

Выводы

Разработка мер профилактики ДМТД является важным направлением развития медицины. Важными аспектами являются, с одной стороны, обучение кадров, с другой – информирование женщин по вопросам проявления ДМТД и методов коррекции, а также необходимости соблюдения рекомендаций.

Выявление недостаточности МТД на ранних стадиях, своевременное начало лечения консервативными методами, качественная профилактика данной патологии у женщин групп риска могут предотвратить начало заболевания, его прогрессирование и вызвать регрессию уже имеющихся симптомов у большинства пациенток, улучшив качество жизни.

Отсутствие контроля специалиста над правильностью выполнения «слепого» упражнения может повлечь за собой неправильное сокращение мышц и, как следствие, отсутствие желаемого результата.

Использование тренажеров является перспективным методом профилактики и лечения дисфункции тазового дна, так как позволяет контролировать правильность выполнения упражнений и фиксировать результат. БОС-терапия повышает приверженность пациенток к лечению. Применение лазерных технологий как малоинвазивного варианта лечения в дальнейшем может снизить потребность в хирургических вмешательствах.

Таким образом, несмотря на большое количество имеющихся методик для консервативного лечения ДМТД, требуются дальнейшие исследования их эффективности, а также активное внедрение профилактических мероприятий, направленных на укрепление МТД, в рутинную практику специалистов и повседневную жизнь женщины для предотвращения развития ПТО.

Вклад авторов

Написание статьи: А.В. Ухарский, М.С. Лось
Проведение статистического анализа: А.В. Ухарский
Исправление статьи: А.В. Ухарский
Утверждение окончательной версии: М.С. Лось

Author contributions

Manuscript drafting: Ukgarskiy, Los
Statistical analysis: Ukgarskiy
Manuscript revising: Ukgarskiy
Final approval of the version to be published: Los

Литература/References

1. Дикке Г.Б. Ранняя диагностика и консервативное лечение пролапса гениталий. *Главный врач Юга России*. 2017;(1):21–25.
2. Dikke G. Early diagnosis and conservative treatment of genital prolapse. *Glavnyi Vrach Uga Russia*. 2017;(1):21–25. (In Russ.).
3. Harvey MA, Chih HJ, Geoffrion R, et al. International Urogynecology Consultation Chapter 1 Committee 5: relationship of pelvic organ prolapse to associated pelvic floor dysfunction symptoms: lower urinary tract, bowel, sexual dysfunction and abdominopelvic pain. *Int Urogynecol J*. 2021;32(10):2575–2594. PMID: 34338825. <https://doi.org/10.1007/s00192-021-04941-5>
4. Аллаярова В.Ф., Никитин Н.И., Ишмуратов Н.А. Состояние микроэкологии влагалища в норме и при несостоятельности мышц тазового дна. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2020;15(6):123–127.
5. Allayarova VF, Nikitin NI, Ishmuratov NA. The state of vaginal microecosystem in health and in case of pelvic floor weakness. *Bashkortostan Medical Journal*. 2020;15(6):123–127. (In Russ.).
6. Robinson D, Prodigalid LT, Chan S, et al. International Urogynaecology Consultation chapter 1 committee 4: patients' perception of disease burden of pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J*. 2022;33(2):189–210. PMID: 34977951. <https://doi.org/10.1007/s00192-021-04997-3>
7. Суханов А.А., Дикке Г.Б., Кукарская И.И. Сила мышц тазового дна у женщин после родов и влияние на нее консервативных методов лечения. *Медицинский совет*. 2019;(6):142–147. <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2019-6-142-147>
8. Sukhanov AA, Dikke GB, Kukarskaya II. Prophylaxis of pelvic organs prolapse in women after childbirth. *Medical Council*. 2019;(6):142–147. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2019-6-142-147>
9. Radzimińska A, Strączyńska A, Weber-Rajek M, Styczyńska H, Strojek K, Piekorz Z. The impact of pelvic floor muscle training on the quality of life of women with urinary incontinence: a systematic literature review. *Clin Interv Aging*. 2018;13:957–965. PMID: 29844662. PMCID: PMC5962309. <https://doi.org/10.2147/CIA.S160057>
10. Siff LN, Hill AJ, Walters SJ, Walters G, Walters MD. The effect of commonly performed exercises on the levator hiatus area and the length and strength of pelvic floor muscles in postpartum women. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2020;26(1):61–66. PMID: 29727372. <https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000000590>
11. Доброхотова Ю.Э., Нагиева Т.С. Дисфункция тазового дна у женщин репродуктивного периода, синдром релаксированного влагалища – необходимость реабилитации в послеродовом периоде. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017;25(15):1121–1124.
12. Dobrokhotova YuE, Nagieva TS. Pelvic floor dysfunction in women of reproductive age, vaginal relaxation syndrome – need for rehabilitation in the postpartum period. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2017;25(15):1121–1124. (In Russ.).
13. Кулавский В.А., Зиганшин А.М., Кулавский Е.В. Несостоятельность мышц тазового дна. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2012;(3):8–14.
14. Kulavsky VA, Ziganshin AM, Kulavsky EV. Inconsistency of muscles of a pelvic bottom. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2012;(3):8–14. (In Russ.).
15. Kegel AH. Physiologic therapy for urinary stress incontinence. *J Am Med Assoc*. 1951;146(10):915–917. (In Russ.). PMID: 14841055. <https://doi.org/10.1001/jama.1951.03670100035008>
16. Короткевич О.С., Эйзенх И.А., Мозес В.Г., Захаров И.С. Клиническая эффективность вагинального тренажера в лечении несостоятельности мышц тазового дна у женщин пожилого возраста. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018;3(4):32–38. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-4-32-38>
17. Korotkevitch OS, Eizenakh IA, Mozes VG, Zakharov IS. Clinical efficiency of vaginal training device in treatment of pelvic organ prolapse in elderly women. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018;3(4):32–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-4-32-38>
18. Яшук А.Г., Рахматуллина И.Р., Мусин И.И., Камалова К.А., Яшук К.Н. Тренировка мышц тазового дна по методу биологической обратной связи у первородящих женщин после вагинальных родов. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2018;13(4):17–22.
19. Yashuk AG, Rakhmatullina IR, Musin II, Kamalova KA, Yashuk KN. Pelvic floor muscles training by the method of biological feedback in primigravida after vaginal delivery. *Bashkortostan Medical Journal*. 2018;13(4):17–22. (In Russ.).
20. Гаврусев А.А., Лосицкий К.Г. Экстракорпоральная импульсная магнитная терапия: результаты и перспективы применения в урологической практике. *Медицинские новости*. 2017;(1):50–52.
21. Gavrusev AA, Lositsky KG. Extracorporeal pulse magnetic therapy: results and prospects of application in urological practice. *Meditinskie Novosti*. 2017;(1):50–52. (In Russ.).
22. Jose-Vaz LA, Andrade CL, Cardoso LC, Bernardes BT, Pereira-Baldon VS, Resende APM. Can abdominal hypopressive technique improve stress urinary incontinence? an assessor-blinded randomized controlled trial. *Neurol Urodyn*. 2020;39(8):2314–2321. PMID: 32813928. <https://doi.org/10.1002/nau.24489>
23. Resende APM, Bernardes BT, Stüpp L, et al. Pelvic floor muscle training is better than hypopressive exercises in pelvic organ prolapse treatment: an assessor-blinded randomized controlled

- trial. *Neurol Urodyn.* 2019;38(1):171–179. PMID: 30311680. <https://doi.org/10.1002/nau.23819>
16. Romero-Franco N, Molina-Mula J, Bosch-Donate E, Casado A. Therapeutic exercise to improve pelvic floor muscle function in a female sporting population: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy.* 2021;113:44–52. PMID: 34555673. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2021.04.006>
17. Риал Т., Пинсач П. Восстановление мышц тазового дна и мышц кора при помощи гипопрессивной гимнастики (техника Low Pressure Fitness). *Спортивная медицина: наука и практика.* 2016;6(2):68–72. <https://doi.org/10.17238/issn2223-2524.2016.2.68>
- Rial T, Pinsach P. Rehabilitation for pelvic floor and core muscles through Low Pressure Fitness. *Sports Medicine: Research and Practice.* 2016;6(2):68–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.17238/issn2223-2524.2016.2.68>
18. Ashton-Miller JA, DeLancey JO. Functional anatomy of the female pelvic floor. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1101:266–296. PMID: 17416924. <https://doi.org/10.1196/annals.1389.034>
19. Болдырева Ю.А., Цхай В.Б., Полстяной А.М., Полстяная О.Ю. Современные возможности профилактики пролапса тазовых органов. *Медицинский вестник Юга России.* 2022;13(2):7–17. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-7-17>
- Boldyreva YuA, Tskhay VB, Polstyanyoy AM, Polstyanyaya OYu. Modern possibilities for the prevention of pelvic organ prolapse. *Medical Herald of the South of Russia.* 2022;13(2):7–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-7-17>
20. Tuttle LJ, Autry T, Kemp C, et al. Hip exercises improve intravaginal squeeze pressure in older women. *Physiother Theory Pract.* 2020;36(12):1340–1347. PMID: 30704364. <https://doi.org/10.1080/09593985.2019.1571142>
21. Omodei MS, Marques Gomes Delmanto LR, Carvalho-Pessoa E, Schmitt EB, Nahas GP, Petri Nahas EA. Association between pelvic floor muscle strength and sexual function in postmenopausal women. *J Sex Med.* 2019;16(12):1938–1946. PMID: 31680007. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.09.014>
22. Franco MM, Pena CC, de Freitas LM, Antônio FI, Lara LAS, Ferreira CHJ. Pelvic floor muscle training effect in sexual function in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Sex Med.* 2021;18(7):1236–1244. PMID: 37057416. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2021.05.005>
23. Basnet R. Impact of pelvic floor muscle training in pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J.* 2021;32(6):1351–1360. PMID: 33416965. <https://doi.org/10.1007/s00192-020-04613-w>
24. Maxwell M, Berry K, Wane S, et al. Pelvic floor muscle training for women with pelvic organ prolapse: the PROPEL realist evaluation. *Health Serv Deliv Res.* 2020;8(47). PMID: 33351399. <https://doi.org/10.3310/hsdr08470>
25. Yang SJ, Liu YT, Lo SS, Tsai CC, Pan PJ. Effect of a comprehensive rehabilitation program for community women with urinary incontinence: a retrospect cohort study. *Healthcare (Basel).* 2021;9(12):1686. PMID: 34946412. PMID: PMC8701398. <https://doi.org/10.3390/healthcare9121686>
26. Navarro-Brazález B, Vergara-Pérez F, Prieto-Gómez V, Sánchez-Sánchez B, Yuste-Sánchez MJ, Torres-Lacombe M. What influences women to adhere to pelvic floor exercises after physiotherapy treatment? A qualitative study for individualized pelvic health care. *J Pers Med.* 2021;11(12):1368. PMID: 34945840. PMID: PMC8706048. <https://doi.org/10.3390/jpm11121368>
27. Майскова И.Ю., Сергейчук О.В., Шарапова О.В. Опыт применения малоинвазивного метода лечения начальных стадий пролапса тазовых органов среди женщин репродуктивного возраста. *Трудный пациент.* 2018;16(4):43–45.
- Mayskova IYu, Sergeichuk OV, Sharapova OV. Minimally invasive method for treating the initial stages of pelvic organ prolapse in women of reproductive age. *Difficult Patient.* 2018;16(4):43–45. (In Russ.).
28. Бликян Е.С., Енгибарян А.А. Реабилитация пациентов с несостоятельностью мышц тазового дна с помощью физических методов. *Инновации. Наука. Образование.* 2022;(70):304–312.
- Blikyan ES, Yengibaryan AA. Rehabilitation of patients with pelvic floor muscle failure using physical methods. *Innovatsii. Nauka. Obrazovanie.* 2022;(70):304–312. (In Russ.).
29. Аполихина И.А., Малышкина Д.А., Саидова А.С. Тренировки мышц тазового дна в режиме биологической обратной связи – новый тренд в эстетической гинекологии. *Медицинский оппонент.* 2020;(2):52–57.
- Apolikhina IA, Malyskhina DA, Saidova AS. Training pelvic floor muscles in biofeedback mode is a new trend in aesthetic gynecology. *Medical Opponent.* 2020;(2):52–57. (In Russ.).
30. Romeikienė KE, Bartkevičienė D. Pelvic-floor dysfunction prevention in prepartum and postpartum periods. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(4):387. PMID: 33923810. PMID: PMC8073097. <https://doi.org/10.3390/medicina57040387>
31. Liu YJ, Ting SW, Hsiao SM, Huang CM, Wu WY. Efficacy of bio-assisted pelvic floor muscle training in women with pelvic floor dysfunction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;251:206–211. PMID: 32559604. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.04.050>
32. Ремнёва О.В., Иванюк И.С., Гальченко А.И. Дисфункция тазового дна у женщин: современные представления о проблеме (обзор литературы). *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2022;7(1):92–101. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-92-101>
- Remneva OV, Ivanyuk IS, Gal'chenko AI. Pelvic floor dysfunction in women: current understanding of the problem. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2022;7(1):92–101. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-92-101>
33. Myint M, Adam A, Herath S, Smith G. Mobile phone applications in management of enuresis: the good, the bad, and the unreliable!. *J Pediatr Urol.* 2016;12(2):112.e1–112.e1126. PMID: 26611873. <https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2015.09.011>
34. Wu X, Zheng X, Yi X, Lai P, Lan Y. Electromyographic biofeedback for stress urinary incontinence or pelvic floor dysfunction in women: a systematic review and meta-analysis. *Adv Ther.* 2021;38(8):4163–4177. PMID: 34176082. PMID: PMC8342347. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01831-6>
35. Hagen S, Elders A, Stratton S, et al. Effectiveness of pelvic floor muscle training with and without electromyographic biofeedback for urinary incontinence in women: multicentre randomised controlled trial. *BMJ.* 2020;371:m3719. PMID: 33055247. PMID: PMC7555069. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3719>
36. Stewart F, Berghmans B, Bø K, Glazener CM. Electrical stimulation with non-implanted devices for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12(12):CD012390. PMID: 29271482. PMID: PMC6486295. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012390.pub2>
37. Zhu D, Xia Z, Yang Z. Effectiveness of physiotherapy for lower urinary tract symptoms in postpartum women: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2022;33(3):507–521. PMID: 34302516. <https://doi.org/10.1007/s00192-021-04939-z>
38. Wu YM, Welk B. Revisiting current treatment options for stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse: a contemporary literature review. *Res Rep Urol.* 2019;11:179–188. PMID: 31355157. PMID: PMC6590839. <https://doi.org/10.2147/RRU.S191555>

39. Wiegiersma M, Panman CMC, Hesselink LC, et al. Predictors of success for pelvic floor muscle training in pelvic organ prolapse. *Phys Ther.* 2019;99(1):109–117. PMID: 30329105. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzy114>
40. Reis BM, da Silva JB, Rocha APR, Liebano RE, Driusso P. Intravaginal electrical stimulation associated with pelvic floor muscle training for women with stress urinary incontinence: study protocol for a randomized controlled trial with economic evaluation. *Trials.* 2021;22(1):823. PMID: 34801063. PMCID: PMC8606065. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05781-w>
41. Крутова В.А., Надточий А.В. Сравнительное проспективное исследование эффективности метода биологической обратной связи и электроимпульсной стимуляции нервно – мышечного аппарата в реабилитации пациенток с дисфункциями тазового дна. *Сеченовский вестник.* 2019;10(3):13–21. <https://doi.org/10.47093/22187332.2019.3.13-21>
- Krutova VA, Nadtochy AV. Comparative prospective study of biofeedback therapy and neuromuscular electrical stimulation in rehabilitation of patients with pelvic floor dysfunctions. *Sechenov Medical Journal.* 2019;10(3):13–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.47093/22187332.2019.3.13-21>
42. Борисенко Л.Ю., Сивков А.В., Ромих В.В. и др. Результаты исследования метода биологической обратной связи с тестовой электростимуляцией мышц тазового дна в качестве монотерапии и в сочетании с экстракорпоральной магнитной стимуляцией мышц тазового дна при функциональной инфравезикальной обструкции у женщин. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2019;(2):146–150. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-2-146-150>
- Borisenko LY, Sivkov AV, Romikh VV, et al. The results of the comparative study of biofeedback with test electrostimulation of the pelvic floor muscles as monotherapy and in combination with extracorporeal magnetic stimulation of the pelvic floor muscles with functional infravesical obstruction in women. *Experimental and Clinical Urology.* 2019;(2):146–150. (In Russ.). <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-2-146-150>
43. Солдатская Р.А., Оразов М.Р., Силантьева Е.С., Хамошина М.Б., Белковская М.Э. Отдаленные результаты физиотерапии пациенток, страдающих недостаточностью мышц тазового дна. *Трудный пациент.* 2020;18(8–9):25–30.
- Soldatskaia RA, Orazov MR, Silantyeva ES, Khamoshina MB, Belkovskaya ME. Long-term results of physiotherapy in patients with pelvic floor weakness. *Difficult Patient.* 2020;18(8–9):25–30. (In Russ.).
44. Аккардо Ч., Аполихина И.А., Одинокова В.А. Перинео-вагинальный лифтинг – новое решение в лечении генитального пролапса и сексуальных расстройств. *Акушерство и гинекология.* 2015;(9):98–102.
- Accardo C, Apolikhina IA, Odnokova VA. Perineovaginal lifting as a new solution in the treatment of genital prolapse and sexual disorders. *Obstetrics and Gynecology.* 2015;(9):98–102. (In Russ.).
45. Аполихина И.А., Куликов И.А., Горбунова Е.А. Лазерные технологии – мировые лидеры в эстетической гинекологии. *Opinion Leader.* 2018;(S2):79–84.
- Apolikhina IA, Kulikov IA, Gorbunova EA. Laser technologies are world leaders in esthetic gynecology. *Opinion Leader.* 2018;(S2):79–84. (In Russ.).
46. Zheng Y, Yang H, Yin X, Ma X, Guo L. Acupoint injection combined with pelvic floor rehabilitation in the treatment of postpartum pelvic floor disorders: a protocol of randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(23):e25511. PMID: 34114980. PMCID: PMC8202566. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025511>
47. Эстетическая гинекология – новое направление в гинекологии. *Эффективная фармакотерапия.* 2017;(13–2):34–38.
- Esthetic gynecology is a new direction in gynecology. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2017;(13–2):34–38. (In Russ.).

Сведения об авторах

Лось Марина Сергеевна, к. м. н., заместитель директора по лечебной работе, ООО МЦ «Гусарское здоровье» (Ярославль, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3824-9066>

Ухарский Андрей Вячеславович, к. м. н., заместитель главного врача по стратегическому развитию, Ярославская областная клиническая онкологическая больница (Ярославль, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5777-2261>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Marina S. Los, Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for Medical Work, Medical Center “Gusarskoe zdorovye” (Yaroslavl, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3824-9066>

Andrey V. Ukgarskiy, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Strategic Development, Yaroslavl Regional Clinical Cancer Hospital (Yaroslavl, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5777-2261>

Conflict of interest: none declared.



Патобиохимические особенности развития пострезекционной печеночной недостаточности и перспективы ее метаболической коррекции

©И.М. Быков*, А.С. Шевченко, И.Ю. Цымбалюк, К.А. Попов, С.М. Тутаришева, Е.С. Устинова,
А.П. Сторожук, Е.Е. Есауленко

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* И.М. Быков, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4, ilya.bh@mail.ru

Поступила в редакцию 12 сентября 2023 г. Исправлена 11 декабря 2023 г. Принята к печати 10 января 2024 г.

Резюме

В обзоре представлен анализ современных представлений о патофизиологии и патобиохимии состояний после обширных резекций печеночной паренхимы с обозначением возможных путей хирургической и метаболической коррекции, в том числе молекулярных мишеней для перспективного терапевтического воздействия. В качестве ключевых патогенетических факторов развития печеночной недостаточности после обширных резекций печеночной паренхимы рассматриваются снижение остаточного объема ткани или синдром «малой доли», отек паренхимы вследствие гиперперфузии и нарушения оттока венозной крови, септические осложнения, ишемия-реперфузия органа, митохондриальная дисфункция и окислительный стресс. С учетом вышеперечисленного перспективными направлениями коррекции состояний после гепатэктомии является использование средств, снижающих давление в портальной системе (аналог соматостатина октреотид и вазопрессина терлипресина, пропранолол), энерготропных метаболических препаратов (комбинированные препараты сукцината и антиоксидантов, донаторы газотрансмиттеров), антибиотикотерапии и синбиотиков для профилактики инфекционных осложнений. Используемые в настоящее время в клинической практике подходы не всегда способны эффективно справляться с осложнениями после обширных резекций печени, поэтому фундаментальные исследования должны быть направлены на поиск и создание эффективных стратегий профилактики и терапии пострезекционной печеночной недостаточности.

Ключевые слова: печеночная недостаточность, синдром малой доли, метаболическая коррекция, ишемия-реперфузия, резекция печени

Цитировать: Быков И.М., Шевченко А.С., Цымбалюк И.Ю. и др. Патобиохимические особенности развития пострезекционной печеночной недостаточности и перспективы ее метаболической коррекции. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(1):144–151. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-144-151>

Pathobiochemical Features of Posthepatectomy Liver Failure and Prospects for Its Metabolic Correction

©Iliya M. Bykov*, Aleksey S. Shevchenko, Igor Yu. Tsybalyuk, Konstantin A. Popov, Saida M. Tutarisheva,
Ekaterina S. Ustinova, Alexander P. Storozhuk, Elena E. Esaulenko

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Iliya M. Bykov, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, ilya.bh@mail.ru

Received: September 12, 2023. Received in revised form: December 11, 2023. Accepted: January 10, 2024.

Abstract

We review the current understanding of pathophysiology and pathobiochemistry of conditions following extensive resections of the liver parenchyma and describe potential ways of surgical and metabolic correction, including promising molecular targets for therapy. Reduced residual tissue volume (small-for-size syndrome), parenchymal edema due to hyperperfusion and impaired venous blood outflow, septic complications, organ ischemia-reperfusion, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress are considered key pathogenetic factors in liver failure development following extensive resections of the liver parenchyma. Given the above, promising ways of managing posthepatectomy conditions are the use of agents reducing portal pressure (octreotide [somatostatin analogue], terlipressin [vasopressin analogue], and propranolol), energotropic metabolic drugs (combined preparations of succinate and antioxidants, gasotransmitter donors), and antibiotics and synbiotics for prevention of infectious complications. The approaches currently used in clinical practice cannot always effectively manage complications following extensive hepatectomy, so fundamental research should focus on searching and creating effective strategies for prevention and therapy of posthepatectomy liver failure.

Keywords: liver failure, small-for-size syndrome, metabolic correction, ischemia-reperfusion, hepatectomy

Cite this article as: Bykov IM, Shevchenko AS, Tsybalyuk IYu, et al. Pathobiochemical features of posthepatectomy liver failure and prospects for its metabolic correction. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(1):144–151. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-144-151>



Введение

Резекции печени являются одними из самых трудновыполняемых оперативных вмешательств с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений от легких преходящих расстройств до прогрессирующих нарушений, представляющих угрозу для жизни, как в случаях пострезекционной печеночной недостаточности (ПрПН). По литературным данным, уровень смертности после обширных резекций печени достигает 30% [1], при этом основной причиной является печеночная недостаточность. Несмотря на совершенствование оперативной техники и достижения в области интенсивной терапии, ПрПН остается одним из наиболее серьезных осложнений и встречается в 10% случаев [2]. Кроме тяжелых последствий для больных, такие осложнения представляют серьезную медико-социальную проблему и имеют значительные экономические последствия ввиду дорогостоящего лечения с неясными перспективами и длительной утратой трудоспособности.

Существует много версий относительно объективного определения ПрПН, и до сих пор не было сформулировано стандартизированного краткого определения. В клинической практике ПрПН диагностируют на основании следующих лабораторных изменений: гипербилирубинемия, гипоальбуминемия, удлинение протромбинового времени и повышение лактата сыворотки крови. S. Balzan и соавт. (2005) были предложены критерии «50–50», которые включают в себя снижение протромбинового индекса < 50% (выраженного в МНО) и повышение общего билирубина сыворотки крови > 50 мкмоль/л. Авторами было доказано, что при соответствии критериям «50–50» на 5-е сутки после операции риск летального исхода у пациента увеличивается до 60%. Чувствительность критерия составляет 69,6%, специфичность – 98,5% [3].

Материалы и методы

Нами были произведены подробный поиск и анализ литературы с помощью крупнейших библиографических баз данных PubMed и Medline по ключевым словам «печеночная недостаточность», «синдром малой доли», «метаболическая коррекция», «гепатэктомия» и «ишемия-реперфузия». Учитывались только полные тексты, опубликованные на русском и английском языках. Поиск проведен по источникам, опубликованным после 2018 г. с включением классических трудов по теме обзора. В общей сложности проанализировано более четырехсот работ.

Цель

Анализ современных представлений о патофизиологии и патофизиологии состояний после обширных резекций печеночной паренхимы с обозначением

возможных путей хирургической и метаболической коррекции, в том числе молекулярных мишеней для перспективного терапевтического воздействия.

Патогенез. После резекции функционирующей ткани печени запускаются процессы регенерации паренхиматозных и стромальных клеток, которые в настоящий момент времени достаточно хорошо изучены и описаны [4]. Задачей оставшейся части органа является максимальное сохранение клеток паренхимы печени и сопротивление метаболическому напряжению в послеоперационном периоде. Исход хирургической «агрессии» определяется качеством и количеством оставшейся ткани. Кроме того, существует достаточно большое количество интраоперационных факторов, которые могут привести к развитию ПрПН. Главным образом это ишемия-реперфузия органа, отек паренхимы вследствие гиперперфузии и нарушения оттока венозной крови, ингибирование роста остаточного объема, а также митохондриальная дисфункция и окислительный стресс [5, 6].

Синдром малой доли (small-for-size syndrome, СМД) – это термин, используемый для обозначения клинического состояния, при котором остаточного послеоперационного объема печени (после резекции или трансплантации) недостаточно для восстановления нормальной функции печени [7]. Основным механизмом повреждения включает в себя резкое увеличение портального тока крови и гиперперфузию через маленький остаточный объем печени. Кроме того, наблюдается снижение притока крови через печеночную артерию, повышение портального давления и синусоидального сопротивления, а также повреждение и дисфункция желчевыводящих путей. Все это ведет к нарастанию отека паренхимы и компрессии внутрипеченочных артерий, что усиливает ишемический компонент патогенеза. Кроме того, хирургическая травма органа усугубляется воспалительным и иммунным ответом с элементом ишемии-реперфузии, что приводит к ишемическому некрозу гепатоцитов [8].

Увеличение портального венозного притока, как отмечалось выше, уменьшает приток артериальной крови по печеночной артерии, тогда как уменьшение тока крови по портальной системе увеличивает приток по печеночной артерии. W.W. Lautt и соавт. (1985) первоначально предположили, что за этот феномен отвечает «гипотеза вымывания аденозина», который является сильным вазодилататором [9]. Постоянное выделение аденозина в печеночных артериолах и венах поддерживает сбалансированную микроциркуляцию. Увеличение притока крови по портальной системе снижает местную концентрацию аденозина и, как следствие, приводит к сужению ветвей печеночной артерии и уменьшению объема артериальной крови, что и наблюдается при СМД.

На фоне гиперперфузии ремнанта наблюдается развитие портальной гипертензии. В недавних исследованиях была продемонстрирована сверхэкспрессия гена эндотелина-1, который принимает участие в развитии гемодинамических изменений в печеночных синусоидах, вызывая портальную гипертензию, которая в дальнейшем приводит к СМД [10, 11].

Эндотелиальные клетки выступают в качестве важного звена в регенерации органа после частичной гепатэктомии, но при массивных резекциях наблюдается их дисфункция [12]. Повышение генерации активных форм кислорода сопровождается снижением продукции эндогенного газотрансмиттера оксида азота, по видимому, вследствие снижения функции NO-синтазы в эндотелии синусоидов. Нарушаются процессы микроциркуляции, развивается феномен no-reflow и усиливаются реперфузионные повреждения печени [13]. Молекулы другого газа, H_2S , синтезируются в печени из L-цистеина и гомоцистеина под влиянием трех основных ферментов: цистеин сульфид β -синтаза, цистеин сульфид γ -лиаза и 3-меркаптопируват сульфотрансфераза [14]. Сероводород, хотя и считался на протяжении многих десятилетий токсичным газом, в настоящее время рассматривается как сигнальная молекула наряду с NO и CO. Он обеспечивает восстановление ферментов антиоксидантной защиты за счет сульфгидратации белков, обладая также вазодилатирующим и антиагрегантным действием [15].

Ишемия-реперфузия печени – это сложный и динамический процесс, который состоит из фаз прекращения кровоснабжения и реперфузии после перенесенной ишемии. Сложная патогенетическая цепочка приводит к метаболическому ацидозу, внутриклеточной перегрузке ионами кальция, повреждению митохондрий, активации клеток Купфера, окислительному стрессу, некрозу или апоптозу гепатоцитов [16]. Также к запуску запрограммированной клеточной гибели ведет перегрузка клетки ионами кальция через опосредованную активацию Ca^{2+} -зависимых ферментов, таких как протеинкиназа C (EC 2.7.11.13) и фосфолипаза C (EC 3.1.4.3) [17]. Кроме этого, избыток данных двухвалентных катионов служит триггером для запуска некроптоза [18].

Ишемия приводит к недостатку кислорода, что переклюкает путь метаболизма на анаэробные механизмы. Во внутриклеточной среде растет скорость анаэробного гликолиза, что приводит к метаболическим сдвигам – увеличивается концентрация молочной кислоты, накапливаются токсические формы кислорода, и наступает дисбаланс ионов H^+ , Na^+ и Ca^{2+} [19]. Дальнейшее закисление среды ведет к нарушению функции и повреждению митохондриальных мембран, ухудшению микроциркуляции и повреждению клеток [20]. Реперфузия характеризуется восстановлением кровотока и парадоксальным повреждением ткани

органа из-за предшествующего кислородного и субстратного голодания, накопления побочных продуктов обмена веществ. В синусоидных капиллярах CD4+ Т-лимфоциты продуцируют гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерферон-гамму (IFN- γ) и фактор некроза опухоли бета (TNF- β). Данные провоспалительные медиаторы влияют на высвобождение цитокинов и активацию клеток Купфера, тем самым способствуют экспансии воспаления.

В патогенезе ишемически-реперфузионного повреждения печени при ПрПН ведущую роль играет нарастающая митохондриальная дисфункция, сопровождающаяся избыточным образованием активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА) [21]. Непрерывная генерация свободных радикалов и реактивных молекул, таких как супероксид ($\bullet O_2^-$), перекись водорода (H_2O_2), пероксинитрит и оксид азота (NO) является частью нормального аэробного метаболизма. Данные соединения участвуют во внутриклеточной сигнализации, отвечают за процессы транскрипции/трансляции генов, регуляции клеточного цикла и дифференцировки. Однако дисбаланс между производством и утилизацией АФК и АФА представляет опасность для клеток.

Относительно недавно выяснилось, что ферроптоз, новая форма контролируемой гибели клеток, вызванная железозависимым перекисным окислением липидов, играет значительную роль в ишемически-реперфузионном повреждении [22]. Железо – это металл, который может быть вовлечен в перекисное окисление липидов через два основных пути. Во-первых, ионы железа могут быть заимствованы из лабильного пула (внутриклеточное железо, не связанное с белками), вступая в реакцию Фентона. Во-вторых, данный металл с переменной валентностью входит в состав многих ферментов, таких как липоксигеназа и НАДФН-оксидаза, которые непосредственно участвуют в перекисном окислении липидов.

Помимо сложных патофизиологических механизмов, инфекционные осложнения, такие как сепсис или пневмония, сильно ухудшают прогноз массивных резекций печени. G.Z. Li и соавт. (2014) продемонстрировали, что обширная гепатэктомия была связана с более высокой частотой инфекционных осложнений (инфекции органов/полостей, поверхностных кожных инфекций, пневмонии, сепсиса и септического шока) [23]. После массивных резекций печени у половины пациентов может наблюдаться развитие послеоперационной лихорадки, которая в 12% случаев заканчивается развитием сепсиса [24]. По данным другого исследования, частота послеоперационной инфекции может достигать 50% после большой резекции печени, а бактериальная инфекция может развиваться у 80% пациентов с ПрПН по сравнению с 20% пациентов без ПрПН [25]. Сепсис является наиболее частой причиной смерти у пациентов с ПрПН.

Повышению восприимчивости к инфекции и развитию сепсиса у пациентов после резекции печени способствуют несколько факторов. К ним относятся такие, как формирование раневой поверхности, скопление желчи или крови в брюшной полости, снижение функциональной активности клеток ретикулоэндотелиальной системы, а также повышенный контакт с энтеральными микроорганизмами, причем все эти факторы возникают в условиях хирургической стрессовой реакции [26]. Исследования показали, что послеоперационная инфекция после большой гепатэктомии тесно связана с кишечной бактериальной транслокацией [27, 28], что приводит к увеличению смертности. Было установлено, что после массивной резекции печени резко повышается венозное давление в портальной системе, что может приводить к нарушению функции кишечного барьера. Эти изменения способствуют транслокации бактерий желудочно-кишечного тракта в ткани и органы брюшной полости, где они могут стимулировать ряд воспалительных реакций [29]. Причины возникновения этих эндогенных изменений остаются слабо изучены. Результаты одного из исследований показали: у крыс, перенесших резекцию печени, снижалась экспрессия структурных белков плотных контактов (клаудин-1), изменялся состав кишечной микрофлоры (возрастала доля патогенных микроорганизмов) и повышалась кишечная проницаемость. Данные эффекты представляют собой один из механизмов, посредством которого может происходить бактериальная транслокация после обширной гепатэктомии. Гепатоциты играют ключевую роль в противодействии бактериальной инвазии. Активированные провоспалительными цитокинами гепатоциты синтезируют белки системы комплемента и различные опсонины. Также регуляция гомеостаза железа гепсидином, трансферрином и гемопексином играет важную роль в предотвращении роста бактерий. Установлено, что нейтрофилы в печени подвергаются нетозу – механизму клеточной смерти, при котором ядерная ДНК

высвобождается и образует внеклеточные ловушки нейтрофилов (neutrophil extracellular traps, NET), которые могут содержать гистоны и протеазы. NET работают подобно паутине, которая может захватывать, повреждать или даже убивать бактерии [30]. Нейтрофильные ловушки могут приводить к образованию микротромбов, что приводит к снижению синусоидальной перфузии и ухудшению гемодинамики.

Воспалительный ответ усиливает продукцию эндотелиальными клетками синусоидов печени индуцируемой NO-синтазы, уменьшая вазодилатацию, и увеличивает секрецию эндотелина-1, действующего на звездчатые клетки, которые сужаются и разрывают капилляры, дополнительно ограничивая кровоток. После гипоксического поражения печени у трети пациентов развивается сепсис-индуцированный холестаз. Сепсис ухудшает поглощение и секрецию желчных кислот, нарушая работу мембранных насосов. Предполагается, что гамма фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K γ) служит важным триггером сепсис-индуцированного холестаза за счет подавления гепатоцеллюлярной биотрансформации. Мыши с нокаутом гена PI3K γ были защищены от вызванного сепсисом экспериментального холестаза [31].

Методы коррекции пострезекционной печеночной недостаточности

Понимая сложность и многогранность механизмов развития пострезекционной печеночной недостаточности, можно предположить, что наиболее правильной стратегией решения данной проблемы должны являться профилактические мероприятия. В настоящее время существует несколько подходов для предотвращения развития ПрПН. Первый направлен на выявление прогностических факторов, которые связаны с повышенным риском печеночной недостаточности после оперативного вмешательства [32].

Многие факторы могут потребовать длительного времени для коррекции перед операцией, некоторые и вовсе скорректировать нельзя, другие же являются

Таблица
Прогностические факторы, связанные с повышенным риском ПрПН [32]

Table
Predictive factors associated with increased risk of posthepatectomy liver failure [32]

Факторы, связанные с пациентом	Факторы, связанные с оперативным вмешательством	Первичная функция печени
Сахарный диабет	Интраоперационная кровопотеря > 1200 мл	Цирроз
Ожирение	Интраоперационное переливание крови	Стеатогепатит
Метаболический синдром	Необходимость комбинированной резекции (например, толстой кишки)	Стеатоз
Недоедание	Неадекватный по размеру остаточный объем печени (< 20% при нормальной базовой функции печени)	Гипербилирубинемия
Холангит	Расширенная резекция печени (> 50% объема печени)	Синдром синусоидальной обструкции
Возраст > 65 лет	Длительное время операции (> 240 мин)	Повреждение печени, ассоциированное с химиотерапией

оператор-зависимыми, что требует наличия подготовленных высококвалифицированных кадров.

На сегодняшний день известен ряд хирургических способов, позволяющих добиться предварительного увеличения остаточного объема паренхимы печени за счет викарной гипертрофии, тем самым позволяя снизить риск развития ПрПН: предоперационная портоэмболизация и лигирование ветвей воротной вены или полная депривация венозного кровоснабжения печени, а также этапные резекции (типа ALPPS) [33]. Эти техники позволяют минимизировать риск развития СМД, но способствуют усилению влияния другого фактора патогенеза ПрПН – ишемически-реперфузионного повреждения. Кроме того, указанные способы хирургической профилактики, несмотря на совершенствование оперативных техник, не лишены недостатков [34]. Поэтому интерес представляет поиск медикаментозных способов профилактики ПрПН.

Одним из направлений в исследованиях по профилактике повреждения гепатоцитов после обширных резекций печени была попытка использования препаратов самых различных фармакологических групп, влияющих на отдельные звенья патогенеза ПрПН. По данным ряда исследований, аналоги соматостатина октреотид и вазопрессина терлипрессин за счет снижения давления в портальной системе уменьшают ишемически-реперфузионные последствия гиперперфузии остаточной доли и частоту дисфункции почек, снижают интраоперационную кровопотерю [35, 36]. Кроме того, было установлено, что протективное действие октреотида после обширных резекций печени заключается в снижении уровня провоспалительных цитокинов, а также в регуляции метионинового цикла за счет увеличения содержания 5'-метилтиоаденозина. По результатам исследования препарата на лабораторных крысах было установлено, что гепатэктомия 90% паренхимы приводила к гибели большинства животных в течение 24–48 ч после резекции независимо от введения октреотида, однако, препарат значительно снижал смертность с 63 до 33% [37].

Перспективные способы коррекции после обширных резекций печени связаны также с воздействием на энергетический и окислительный метаболизм с целью увеличения устойчивости гепатоцитов к гипоксии и повышению функциональных возможностей антиоксидантной системы. Например, в исследовании Н.Т. Liu и соавт. (2016) было продемонстрировано, что коэнзим Q_{10} значительно повышает антиоксидантную способность и снижает уровень окислительного стресса и воспаления у пациентов с гепатоцеллюлярным раком в послеоперационном периоде [38]. Современные метаболические средства гепатопротекторной направленности действия включают также комбинированный энерготропный антиоксидантный и антигипоксикантный препарат ремаксол. В послеоперационном

периоде после обширных резекций печени применение ремаксола способствовало снижению общей частоты и тяжести ПрПН и уменьшению послеоперационного пребывания пациентов в стационаре [39].

По результатам ряда исследований донаторов газовых медиаторов при патологиях, связанных с развитием окислительного стресса, установлено их цитопротекторное действие [40, 41]. В частности, введение нитропрусида натрия и гидросульфида натрия с целью профилактики постишемических нарушений в печени приводило к снижению интенсивности свободнорадикальных процессов и, как следствие, к снижению активности аминоксифераз в реперфузионном периоде.

В качестве профилактики инфекционных осложнений можно рассматривать пропранолол, который снижает портальное давление и застой в системе энтерального кровоснабжения, что приводит к уменьшению повреждения слизистого барьера кишечника, снижению эндотоксемии и восстановлению баланса кишечной микрофлоры [42]. Изучалась роль периоперационной синбиотической терапии (комбинация пробиотиков с пребиотиками) у пациентов, подвергшихся резекции печени. Периоперационное лечение синбиотиками оказывало благоприятный эффект на целостность кишечного барьера, о чем свидетельствовало снижение уровня диаминооксидазы в сыворотке крови. Авторы статьи отмечают снижение частоты инфекционных осложнений (0 против 17,2% в контрольной группе) [43].

В настоящее время уделяется достаточно много внимания созданию лекарственных препаратов с использованием нанотехнологий. Например, наночастицы из различных материалов позволяют эффективно лечить сепсис, увеличивая выживаемость пациентов. Ранняя стадия сепсиса сильно коррелирует с нейтрофильной инфильтрацией ткани и связанными с ней воспалительными реакциями. С.У. Zhang и соавт. (2019) описывают способ приготовления наночастиц гидразона доксирубина, сопряженного с бычьим сывороточным альбумином (doxorubicin-hydrazone bovine serum albumin nanoparticles, DOX-hyd-BSA NPs), терапевтический потенциал которых при сепсис-индуцированном повреждении и воспалении печени нацелен на активированные нейтрофилы [44]. В эксперименте на мышах DOX-hyd-BSA NPs заметно увеличивали выживаемость лабораторных животных при сепсисе, при этом наночастицы не подавляли системный иммунитет. Данный метод коррекции представляет собой перспективную стратегию лечения септических осложнений.

Заключение

Пострезекционная печеночная недостаточность является сложной проблемой даже в специализированных центрах. Часто ПрПН обнаруживается слишком поздно, а существующие методы терапии сфокусированы

на симптоматическом и поддерживающем лечении. Наряду с внедрением новых хирургических стратегий разрабатываются многочисленные неинвазивные методы оценки и прогнозирования остаточного объема органа. На данный момент ведущей методикой по предотвращению пострезекционной печеночной недостаточности является эмболизация воротной вены. Но, к сожалению, данная инвазивная методика связана со множеством осложнений, частота которых составляет 8,9–14,9% случаев. Кроме того, в онкологической практике были описаны случаи потенциального стимулирования роста опухоли после предоперационной эмболизации ветвей воротной вены и последующее ускорение прогрессирования опухоли во время ожидания резекции. Все это создает значительные риски для пациентов. Таким образом, клиницисты должны стремиться к снижению риска возникновения данного осложнения, а фундаментальные исследования должны быть направлены на поиск и создание эффективных стратегий профилактики печеночной недостаточности после обширных хирургических вмешательств.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования: И.М. Быков, К.А. Попов

Сбор, анализ и интерпретация данных: А.С. Шевченко, И.Ю. Цымбалюк, С.М. Тутаришева, Е.С. Устинова, А.П. Сторожук, Е.Е. Есауленко

Подготовка и редактирование текста: И.М. Быков, К.А. Попов

Утверждение окончательного варианта статьи: Все авторы

Author contributions

Concept and design: Bykov, Popov

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Shevchenko, Tsybalyuk, Tutarisheva, Ustinova, Storozhuk, Esaulenko

Manuscript drafting and revising: Bykov, Popov

Final approval of the version to be published: All authors

Литература/References

1. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011;149(5):713–724. PMID: 21236455. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.10.001>
2. Paugam-Burtz C, Janny S, Delefosse D, et al. Prospective validation of the “fifty-fifty” criteria as an early and accurate predictor of death after liver resection in intensive care unit patients. *Ann Surg*. 2009;249(1):124–128. PMID: 19106687. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31819279cd>
3. Balzan S, Belghiti J, Farges O, et al. The “50-50 criteria” on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg*. 2005;242(6):824–829. PMID: 16327492. PMCID: PMC1409891. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000189131.90876.9e>
4. Michalopoulos GK, Bhushan B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(1):40–55. PMID: 32764740. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0342-4>
5. Elchaninov AV, Fatkhudinov TK, Usman NY, et al. Dynamics of macrophage populations of the liver after subtotal hepatectomy

in rats. *BMC Immunol*. 2018;19(1):23. PMID: 29986661. PMCID: PMC6038314. <https://doi.org/10.1186/s12865-018-0260-1>

6. Orue-Echebarria MI, Lozano P, Olmedilla L, García Sabrido JL, Asencio JM. “Small-for-flow” syndrome: concept evolution. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(6):1386–1391. PMID: 32314232. <https://doi.org/10.1007/s11605-020-04576-9>

7. Masuda Y, Yoshizawa K, Ohno Y, Mita A, Shimizu A, Soejima Y. Small-for-size syndrome in liver transplantation: definition, pathophysiology and management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2020;19(4):334–341. PMID: 32646775. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2020.06.015>

8. Papamichail M, Pizani M, Heaton ND. Minimizing the risk of small-for-size syndrome after liver surgery. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2022;21(2):113–133. PMID: 34961675. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2021.12.005>

9. Lauth WW, Legare DJ, d’Almeida MS. Adenosine as putative regulator of hepatic arterial flow (the buffer response). *Am J Physiol*. 1985;248(3 Pt 2):H331–H338. PMID: 2579585. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1985.248.3.H331>

10. Cheng P, Li Z, Fu Z, Jian Q, Deng R, Ma Y. Small-for-size syndrome and graft inflow modulation techniques in liver transplantation. *Dig Dis*. 2023;41(2):250–258. PMID: 35753308. <https://doi.org/10.1159/000525540>

11. Ezhilarasan D. Endothelin-1 in portal hypertension: the intricate role of hepatic stellate cells. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2020;245(16):1504–1512. PMID: 32791849. PMCID: PMC7553093. <https://doi.org/10.1177/1535370220949148>

12. Li ZW, Wang L. The role of liver sinusoidal endothelial cells in liver remodeling after injury. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2023;22(1):22–27. PMID: 36182636. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2022.09.007>

13. Ходосовский М.Н. Коррекция окислительных повреждений при синдроме ишемии-реперфузии печени. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2016;(4):20–25.

Khodosovsky MN. Correction of oxidative damages during hepatic ischemia-reperfusion syndrome. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2016;(4):20–25. (In Russ.).

14. Lu X, Ding Y, Liu H, et al. The role of hydrogen sulfide regulation of autophagy in liver disorders. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):4035. PMID: 35409395. PMCID: PMC8999478. <https://doi.org/10.3390/ijms23074035>

15. Sun HJ, Wu ZY, Nie XW, Wang XY, Bian JS. Implications of hydrogen sulfide in liver pathophysiology: mechanistic insights and therapeutic potential. *J Adv Res*. 2020;27:127–135. PMID: 33318872. PMCID: PMC7728580. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.05.010>

16. Pretzsch E, Nieß H, Khaled NB, et al. Molecular mechanisms of ischaemia-reperfusion injury and regeneration in the liver-shock and surgery-associated changes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):12942. PMID: 36361725. PMCID: PMC9657004. <https://doi.org/10.3390/ijms232112942>

17. Bagur R, Hajnóczky G. Intracellular Ca²⁺ sensing: its role in calcium homeostasis and signaling. *Mol Cell*. 2017;66(6):780–788. PMID: 28622523. PMCID: PMC5657234. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.05.028>

18. Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(5):1106–1121. PMID: 33785842. PMCID: PMC8008022. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00630-3>

19. Rampes S, Ma D. Hepatic ischemia-reperfusion injury in liver transplant setting: mechanisms and protective strategies. *J Biomed Res*. 2019;33(4):221–234. PMID: 32383437. PMCID: PMC6813524. <https://doi.org/10.7555/JBR.32.20180087>

20. Machado IF, Palmeira CM, Rolo AP. Preservation of mitochondrial health in liver ischemia/reperfusion injury. *Biomedicines*. 2023;11(3):948. PMID: 36979927. PMCID: PMC10046671. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030948>
21. Muscate F, Woestemeier A, Gagliani N. Functional heterogeneity of CD4⁺ T cells in liver inflammation. *Semin Immunopathol*. 2021;43(4):549–561. PMID: 34463867. PMCID: PMC8443520. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00881-w>
22. Middleton P, Vergis N. Mitochondrial dysfunction and liver disease: role, relevance, and potential for therapeutic modulation. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:17562848211031394. PMID: 34377148. PMCID: PMC8320552. <https://doi.org/10.1177/17562848211031394>
23. Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(5):1106–1121. PMID: 33785842. PMCID: PMC8008022. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00630-3>
24. Lai HF, Chau IY, Lei HJ, et al. Postoperative fever after liver resection: incidence, risk factors, and characteristics associated with febrile infectious complication. *PLoS One*. 2022;17(1):e0262113. PMID: 35025947. PMCID: PMC8758093. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262113>
25. Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KC, Garden OJ, Wigmore SJ, Edinburgh Liver Surgery and Transplantation Experimental Research Group (eLISTER). The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut*. 2005;54(2):289–296. PMID: 15647196. PMCID: PMC1774834. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.04652>
26. Murtha-Lemekhova A, Fuchs J, Ghamarnejad O, Nikdad M, Probst P, Hoffmann K. Influence of cytokines, circulating markers and growth factors on liver regeneration and post-hepatectomy liver failure: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):13739. PMID: 34215781. PMCID: PMC8253792. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92888-4>
27. Capussotti L, Viganò L, Giulianti F, Ferrero A, Giovannini I, Nuzzo G. Liver dysfunction and sepsis determine operative mortality after liver resection. *Br J Surg*. 2009;96(1):88–94. PMID: 19109799. <https://doi.org/10.1002/bjs.6429>
28. Chen WZ, Hu KP, Xu RY, Pan WD. Beneficial effect of splenic artery ligation on bacterial translocation after major liver resection in rats. *Dig Liver Dis*. 2013;45(3):233–237. PMID: 23157976. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.09.009>
29. Meghraoui-Kheddar A, Chousterman BG, Guillou N, et al. Two new neutrophil subsets define a discriminating sepsis signature. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(1):46–59. PMID: 34731593. <https://doi.org/10.1164/rccm.202104-1027OC>
30. Denning NL, Aziz M, Gurien SD, Wang P. DAMPs and NETs in sepsis. *Front Immunol*. 2019;10:2536. PMID: 31736963. PMCID: PMC6831555. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02536>
31. Press AT, Babic P, Hoffmann B, et al. Targeted delivery of a phosphoinositide 3-kinase γ inhibitor to restore organ function in sepsis. *EMBO Mol Med*. 2021;13(10):e14436. PMID: 34472699. PMCID: PMC8495460. <https://doi.org/10.15252/emmm.202114436>
32. Li G, Wang B, Ding X, Zhang X, Tang J, Lin H. Plasma extracellular vesicle delivery of miR-210-3p by targeting ATG7 to promote sepsis-induced acute lung injury by regulating autophagy and activating inflammation. *Exp Mol Med*. 2021;53(7):1180–1191. PMID: 34321587. PMCID: PMC8333093. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00651-6>
33. Søreide JA, Deshpande R. Post hepatectomy liver failure (PHLF) – recent advances in prevention and clinical management. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(2):216–224. PMID: 32943278. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.09.001>
34. Rahnama-Azar AA, Cloyd JM, Weber SM, et al. Update on liver failure following hepatic resection: strategies for prediction and avoidance of post-operative liver insufficiency. *J Clin Transl Hepatol*. 2018;6(1):97–104. PMID: 29577036. PMCID: PMC5863005. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2017.00060>
35. Chan KS, Low JK, Shelat VG. Associated liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: a review. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:37. PMID: 32632388. PMCID: PMC7063517. <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.12.01>
36. Fabes J, Ambler G, Shah B, et al. Protocol for a prospective double-blind, randomised, placebo-controlled feasibility trial of octreotide infusion during liver transplantation. *BMJ Open*. 2021;11(12):e055864. PMID: 34857585. PMCID: PMC8640665. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055864>
37. Алиханов Р.Б., Сорокина А.В., Забозлаев Ф.Г., Панченков Д.Н., Астахов Д.А. Роль октреотида и преднизолона в профилактике пострезекционной печеночной недостаточности. Экспериментальное исследование. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;(2):66–68. PMID: 26977871. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016266-68>
- Alikhanov RB, Sorokina AV, Zabozlaev FG, Panchenkov DN, Astakhov DA. Role of octreotide and prednisolone in prophylactic of poshepatectomy liver failure. Experimental study. *Khirurgiia (Mosk)*. 2016;(2):66–68. (In Russ.). PMID: 26977871. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016266-68>
38. Liu HT, Huang YC, Cheng SB, Huang YT, Lin PT. Effects of coenzyme Q10 supplementation on antioxidant capacity and inflammation in hepatocellular carcinoma patients after surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Nutr J*. 2016;15(1):85. PMID: 27716246. PMCID: PMC5053088. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0205-6>
39. Восканян С.Э., Найденов Е.В., Артемьев А.И. и др. Сравнительные результаты применения гепатопротекторов для профилактики печеночной недостаточности при обширных резекциях печени. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;(9):71–75. PMID: 27723699. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016971-75>
- Voskanyan SE, Naidyonov EV, Artemyev AI, et al. Comparative results of use liver protecting drugs for prophylaxis of the liver failure after extensive resections of the liver. *Khirurgiia (Mosk)*. 2016;(9):71–75. (In Russ.). PMID: 27723699. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016971-75>
40. Hu Q, Lukesh JC 3rd. H₂S donors with cytoprotective effects in models of MI/R injury and chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(3):650. PMID: 36978898. PMCID: PMC10045576. <https://doi.org/10.3390/antiox12030650>
41. Magierowska K, Bakalarz D, Wójcik D, et al. Evidence for cytoprotective effect of carbon monoxide donor in the development of acute esophagitis leading to acute esophageal epithelium lesions. *Cells*. 2020;9(5):1203. PMID: 32408627. PMCID: PMC7291282. <https://doi.org/10.3390/cells9051203>
42. Liang J, Ye Z, Chen S, Wan C, Pan W. The mechanism of bacterial translocation after major hepatectomy in cirrhotic rats. *Clinics in Surgery*. 2018;3:2002.
43. Usami M, Miyoshi M, Kanbara Y, et al. Effects of perioperative synbiotic treatment on infectious complications, intestinal integrity, and fecal flora and organic acids in hepatic surgery with or without cirrhosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35(3):317–328. PMID: 21527594. <https://doi.org/10.1177/0148607110379813>
44. Zhang CY, Dong X, Gao J, Lin W, Liu Z, Wang Z. Nanoparticle-induced neutrophil apoptosis increases survival in sepsis and alleviates neurological damage in stroke. *Sci Adv*. 2019;5(11):eaax7964. PMID: 31723603. PMCID: PMC6834394. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax7964>

Сведения об авторах

Быков Илья Михайлович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

Шевченко Алексей Станиславович, аспирант кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2218-4205>

Цымбалюк Игорь Юрьевич, к. м. н., ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5711-6659>

Попов Константин Андреевич, к. м. н., доцент, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3649-1361>

Тутаришева Саида Муратовна, аспирант кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0366-2301>

Устинова Екатерина Сергеевна, аспирант кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-1916-2897>

Сторожук Александр Петрович, д. м. н., профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4936-0141>

Есауленко Елена Евгеньевна, д. б. н., профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9386-8049>

Финансирование

Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 121022600268-0.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Iliya M. Bykov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

Aleksey S. Shevchenko, Postgraduate Student, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2218-4205>

Igor Yu. Tsybalyuk, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5711-6659>

Konstantin A. Popov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3649-1361>

Saida M. Tutarisheva, Postgraduate Student, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0366-2301>

Ekaterina S. Ustinova, Postgraduate Student, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1916-2897>

Alexander P. Storozhuk, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4936-0141>

Elena E. Esaulenko, Dr. Sci. (Bio.), Professor of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9386-8049>

Funding:

The study was carried out as part of state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 121022600268-0.

Conflict of interest: none declared.

