

ИННОВАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА КУБАНИ

научно-практический журнал

Наименование издания:

«Инновационная
медицина Кубани»

Учредитель и издатель:

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

Адрес учредителя и издателя:

350086, Краснодар,
ул. 1 Мая, 167

Адрес редакции:

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

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

Регистрационный номер:

Эл № ФС77-83025
от 31 марта 2022 г.

Периодичность издания:

4 раза в год

Ответственный редактор:

С.А. Шевчук
imk-journal@mail.ru

Редактор, переводчик:

Н.В. Кравченко
kkb1research@miackuban.ru

Цена свободная

Сайт

<https://www.innovmedkub.ru>

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

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

Инновационная медицина Кубани

Научно-практический журнал

Том 9, № 2

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. Акчури, 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 Феде-
рация

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 Федерация

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

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

В.А. Жихарев, д. м. н., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Росси-
йская Федерация

М.И. Быков, д. м. н., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Российская
Федерация

А.Г. Барышев, д. м. н., НИИ – ККБ № 1, Краснодар, Росси-
йская 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, Росси-
йская 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 серд-
ца и легких, Лондон, Великобритания

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

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

Journal title:
Innovative Medicine of Kuban

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

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

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

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

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

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

Editor, translator:
Nina V. Kravchenko
kbb1research@miackuban.ru

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

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

Innovative Medicine of Kuban

Innovatsionnaya meditsina Kubani

Scientific and Practical Journal

Vol. 9 No. 2.

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-Zoccai, 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. Pogossova, 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

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

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
Vasily A. Zhikharev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation
Mikhail I. Bykov, 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
Vasily P. Leonov, Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor, Scientific Center "Biostatistika", Anapa, 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

- Б.А. Акбалаева, Л.В. Шульженко, И.В. Першуков, Н. Райимбек уулу, Т.А. Батыралиев, О.В. Гурович, В.В. Виноградская, Н.Т. Джайнакбаев, А.О. Сейдалин, М.Р. Камалиева**
СПЕКТ-ТРЕКИНГ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ СУБКЛИНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ, СВЯЗАННОЙ С ТЕРАПИЕЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 8
- В.Е. Вайкин, А.Б. Гамзаев, М.В. Рязанов, К.М. Аминов, Е.Б. Шахов, Д.Д. Жильцов, А.Н. Шаматольский, С.А. Журко, С.А. Федоров, Г.В. Большухин**
ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 16
- Б.С. Эзугбая, В.А. Аветисян, М.А. Джоуа, Г.С. Эзугбая, К.Б. Алмашова, С.А. Федоров, Е.В. Зуев, Д.Д. Шевчук, В.А. Корячкин**
ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ УРОВНЯ ЛАКТАТА И ДЕФИЦИТА ОСНОВАНИЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ 26
- Ю.В. Быков, А.Н. Обедин, А.А. Муравьева, О.В. Зинченко**
ВЛИЯНИЕ ДОЗЫ ВНУТРИВЕННОГО ИНСУЛИНА НА СКОРОСТЬ КУПИРОВАНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА ... 34
- А.В. Поморцев, А.Н. Редько, Е.А. Барсукова, М.А. Матосян, Ю.Ю. Дьяченко, Р.А. Дьяченко, И.А. Белоглядова, М.В. Янаева, В.Т. Бабаян**
ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПОРОКОВ ЦНС ПЛОДА В СРОКАХ ГЕСТАЦИИ С 19 ПО 22 НЕДЕЛЮ БЕРЕМЕННОСТИ 42
- М.П. Лисицын, Р.Я. Атлуханов, А.М. Заремук**
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ ГОРИЗОНТАЛЬНОГО РАССЛОЕНИЯ МЕНИСКОВ КОЛЕННОГО СУСТАВА ПЛАЗМОЙ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ 48
- Н.Ю. Неласов, Т.А. Каркошка, О.Л. Ерошенко, М.Н. Моргунов, А.И. Паленый**
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ НА ОСНОВЕ УЛЬТРАЗВУКОВОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ 56
- Д.С. Меркулов, Э.Я. Фисталь, В.О. Демчук**
АКТУАЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ КАВИТАЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЕВОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ 64
- В.В. Данилов, И.Ю. Вольных, В.В. Данилов, В.В. Данилов**
ВОЗМОЖНОСТИ НОВОЙ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСТАТОЧНОЙ МОЧИ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ СИНТЕТИЧЕСКОГО СЛИНГА 72

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- С.Е. Гуменюк, О.А. Качанова, Д.И. Ушмаров, А.С. Гуменюк, О.Ю. Шокель, Д.Р. Исянова, Е.А. Шевченко, Е.В. Журавлева, А.А. Веревкин, К.И. Мелконян**
КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА В КОМБИНАЦИИ С РАЗЛИЧНЫМИ АНТИСЕПТИКАМИ 78

СЛУЧАИ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

- Г.В. Тищенко, И.П. Главацкая**
ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНЫЙ КОЛИТ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)..... 87
- К.Т. Кокаев, А.В. Теремов, Г.А. Забунян, А.А. Мартиросян, А.Г. Барышев, В.А. Порханов**
СУПРАЦИЛИАРНЫЙ ДОСТУП В АСПЕКТЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ СКУЛООРБИТАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА 93
- Д.Г. Коваленко, Е.С. Корочкина, К.А. Хасанова**
АНОМАЛЬНОЕ ОТХОЖДЕНИЕ ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ ОТ ЛЕГОЧНОГО СТВОЛА (СИНДРОМ БЛАНДА-УАЙТА-ГАРЛАНДА) – РЕДКИЙ ВРОЖДЕННЫЙ ПОРОК СЕРДЦА У РЕБЕНКА 7 ЛЕТ 98

ОБЗОРЫ

Д.А. Арешидзе, Л.В. Кактурский

ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ ПЕЧЕНИ И ИХ ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ 108

И.Н. Север, Д.В. Литвиненко, В.В. Ткачев

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ МИКРОХИРУРГИИ АНЕВРИЗМ ОФТАЛЬМИЧЕСКОГО СЕГМЕНТА
ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ 115

А.М. Намитоков, В.К. Зафираки, К.В. Карабахчиева

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ PCSK-9-МОДИФИЦИРУЮЩИХ АГЕНТОВ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ
СИНДРОМЕ 124

**В.Н. Павлов, А.М. Пушкарев, В.Л. Медведев, В.В. Сергеев, В.В. Чурбаков, И.А. Гимранова,
Г.Р. Газизуллина, Л.Р. Хакимова, Э.Р. Акрамова, Д.З. Валиахметова, С.Ш. Сабирзянов**

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОНКРЕМЕНТОВ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ
С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ 129

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Begimai A. Akbalaeva, Larisa V. Shulzhenko, Igor V. Pershukov, Nurlan Raiimbek uulu, Talantbek A. Batyraliev, Olga V. Gurovich, Viktoria V. Vinogradskaya, Nurlan T. Jainakbayev, Arystan O. Seidalin, Madina R. Kamaliyeva SPECKLE-TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY IN ASSESSMENT OF BREAST CANCER THERAPY-RELATED SUBCLINICAL CARDIAC DYSFUNCTION	8
Victor E. Vaykin, Alishir B.O. Gamzaev, Mikhail V. Ryazanov, Komron M. Aminov, Evgenii B. Shakhov, Dmitrii D. Zhiltsov, Alexandr N. Shamatolskiy, Sergey A. Zhurko, Sergey A. Fedorov, Georgii V. Bolshukhin LONG-TERM OUTCOMES OF SURGICAL CORRECTION OF ISCHEMIC MITRAL REGURGITATION	16
Beka S. Ezugbaia, Vaagn A. Avetisian, Maksim A. Dzhopua, Georgiy S. Ezugbaya, Karina B. Almashova, Daniil D. Shevchuk, Sergey A. Fedorov, Evgeniy V. Zuev, Victor A. Koriachkin ASSESSING THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF LACTATE LEVELS AND ARTERIAL BASE EXCESS IN PATIENTS AFTER PANCREATIC SURGERY: A RETROSPECTIVE ANALYSIS	26
Yuri V. Bykov, Alexander N. Obedin, Alla A. Muravyova, Oleg V. Zinchenko INTRAVENOUS INSULIN INFUSION RATE AND ITS IMPACT ON THE TIME TO RESOLUTION OF DIABETIC KETOACIDOSIS	34
Alexey V. Pomortsev, Andrey N. Redko, Ekaterina A. Barsukova, Mariam A. Matosyan, Julia Yu. Dyachenko, Roman A. Dyachenko, Irina A. Beloglyadova, Marina V. Yanaeva, Vartan T. Babayan USE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN ULTRASOUND DIAGNOSIS OF FETAL CENTRAL NERVOUS SYSTEM ANOMALIES BETWEEN 19 AND 22 WEEKS' GESTATION	42
Mihail P. Lisitsyn, Ruslan Ya. Atlukhanov, Adam M. Zaremuk PLATELET-RICH PLASMA TREATMENTS OF HORIZONTAL MENISCAL TEARS: A COMPARATIVE ANALYSIS	48
Nikolay J. Nelasov, Tatiana A. Karkoshka, Olga L. Eroshenko, Maxim N. Morgunov, Andrey I. Paleniy DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND FUNCTIONAL BOWEL DISORDER IN CHILDREN BASED ON ULTRASONOGRAPHY	56
Danil S. Merkulov, Emil Ya. Fistal, Vladislav O. Demchuk APPLICABILITY OF ULTRASONIC CAVITATION IN COMPLEX TREATMENT OF COMBAT SURGICAL TRAUMA	64
Vitaliy V. Danilov, Igor Yu. Volnykh, Vadim V. Danilov, Valeriy V. Danilov POSSIBILITIES OF A NEW TECHNIQUE FOR DETERMINING RESIDUAL URINE IN WOMEN AFTER SYNTHETIC SLING SURGERY	72

EXPERIMENTAL RESEARCH

Sergey E. Gumenyuk, Olga A. Kachanova, Denis I. Ushmarov, Alexander S. Gumenyuk, Olga Yu. Shokel, Diana R. Isyanova, Elizaveta A. Shevchenko, Elena V. Zhuravleva, Aleksandr A. Verevkin, Karina I. Melkonian COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE EFFICACY OF CHITOSAN-BASED WOUND DRESSINGS IN COMBINATION WITH VARIOUS ANTISEPTICS	78
--	----

CASE REPORTS

Grigorii V. Tishchenko, Iryna P. Hlavatskaya CYTOMEGALOVIRUS COLITIS: A CASE REPORT	87
Kazbek T. Kokayev, Aleksey V. Teremov, Grant A. Zabunyan, Alexander A. Martirosyan, Aleksandr G. Baryshev, Vladimir A. Porhanov SUPRACILIARY APPROACH IN SURGICAL TREATMENT OF ZYGOMATICOMAXILLARY COMPLEX FRACTURES	93
Daria G. Kovalenko, Evgeniya S. Korochkina, Ksenia A. Khasanova ANOMALOUS ORIGIN OF THE LEFT CORONARY ARTERY FROM THE PULMONARY TRUNK (BLAND-WHITE-GARLAND SYNDROME): A RARE CONGENITAL HEART DEFECT IN A 7-YEAR-OLD CHILD	98

REVIEWS

David A. Areshidze, Lev V. Kakturskiy

CIRCADIAN RHYTHMS OF THE LIVER AND THEIR SEXUAL DIMORPHISM: CURRENT STATE OF THE PROBLEM 108

Irina N. Sever, Dmitry V. Litvinenko, Vyacheslav V. Tkachev

CURRENT STATE OF MICROSURGICAL TREATMENT OF ANEURYSMS OF THE OPHTHALMIC SEGMENT
OF THE INTERNAL CAROTID ARTERY 115

Alim M. Namitokov, Vitaliy K. Zafiraki, Karina V. Karabakhtsieva

PROSPECTS OF USING PCSK9 INHIBITORS FOR ACUTE CORONARY SYNDROME 124

**Valentin N. Pavlov, Aleksey M. Pushkarev, Vladimir L. Medvedev, Vladimir V. Sergeev, Vasiliy V. Churbakov,
Irina A. Gimranova, Gulnara R. Gazizullina, Liliya R. Khakimova, Elina R. Akramova, Diana Z. Valiakhmetova,
Sabir Sh. Sabirzyanov**

MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF KIDNEY STONES IN PATIENTS WITH UROLITHIASIS 129

Уважаемые коллеги, авторы и читатели!



Медицина и технологический прогресс неразрывно связаны и их альянс приводит к новым инновационным решениям, способствующим спасению тысяч жизней. В этом выпуске журнала представлены некоторые из самых важных и перспективных технологий и инноваций в медицине, которые помогают предотвратить болезни, диагностировать и лечить их более эффективно.

Актуальной проблемой медицинской визуализации остается применение искусственного интеллекта. Внедренный авторами этого выпуска искусственный интеллект при первичном скрининговом обследовании беременных во время дифференциальной диагностики пороков развития ЦНС плода помог с высокой точностью сформировать диагноз.

Применение таких современных физических методов, как ультразвуковая кавитация в хирургическом лечении больных с боевой хирургической травмой позволяет не только максимально тщательно выполнить первичную хирургическую обработку, но и сократить вероятность возникновения ишемических осложнений и инфицирования ран.

Сравнительное изучение методов аннулопластики митрального клапана с использованием полоски из аутоперикарда по типу «мягкого опорного кольца» и жесткого опорного кольца при ишемической митральной недостаточности показало отличные результаты с отсутствием рецидивов митральной регургитации, низкое количество осложнений.

Систематическое использование эстетических доступов при различных патологиях челюстно-лицевой области, помимо блестящего эстетического результата, повышает уровень манипуляционного профессионализма врача, а также увеличивает перечень тех задач, которые может решить всесторонне образованный специалист.

В этом номере описан супрацилиарный доступ как наиболее эффективный в аспекте хирургического лечения переломов скулоорбитального комплекса.

На страницах журнала обсуждаются исследования по добавлению в терапию PCSK-9-модифицирующих агентов в острый период инфаркта миокарда, а также патофизиологические предпосылки для их применения.

Повышение осведомленности о нюансах полового диморфизма печени может привести к лучшему пониманию биологических процессов, в том числе для определения соответствующих терапевтических целей и улучшения стратификации риска пациентов с болезнями печени.

Выполнен анализ проблем микрохирургического лечения каротидно-офтальмических аневризм. Приведены данные по их эпидемиологии, вариантам клинического течения, топографо-анатомическим особенностям.

По-прежнему считаю, что российская наука должна уделять больше внимания сотрудничеству. Сотрудничество между университетами, научными лабораториями и компаниями из разных стран поможет осуществлять обмен знаниями и опытом, а также создавать совместные проекты и исследования.

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



Спекл-трекинг эхокардиография в оценке субклинической сердечной дисфункции, связанной с терапией рака молочной железы

©Б.А. Акбалаева^{1,2}, Л.В. Шульженко^{3,4}, И. В. Першуков^{1,5,6*}, Н. Райимбек уулу^{1,2}, Т.А. Батыралиев⁷, О.В. Гурович⁸, В.В. Виноградская⁹, Н.Т. Джайнабаев⁶, А.О. Сейдалиев⁶, М.Р. Камалиева⁶

¹Ошский государственный университет, Ош, Республика Кыргызстан

²Медицинский центр «Ош-Кардио» им. Алиева Мамата, Ош, Республика Кыргызстан

³НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

⁴Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

⁵Бобровская районная больница, Бобров Воронежской области, Россия

⁶Казахстанско-Российский медицинский университет, Алматы, Республика Казахстан

⁷Салымбеков Университет, Бишкек, Республика Кыргызстан

⁸Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

⁹Клиника «Город Здоровья», Воронеж, Россия

* И.В. Першуков, БУЗ ВО Бобровская РБ МЗ Воронежской области, 397705, Воронежская обл., Бобров, ул. Гагарина, 333, Cardio.ru@gmail.com

Поступила в редакцию 15 марта 2024 г. Исправлена 30 марта 2024 г. Принята к печати 5 апреля 2024 г.

Резюме

Актуальность: Сердечная дисфункция, связанная с терапией рака, – новый термин, который охватывает большой диапазон возможных проявлений и этиологическую связь с широким спектром различных методов лечения рака. Выявление ранней субклинической сердечной дисфункции имеет большое клиническое значение.

Цель: Оценить субклиническую сердечно-сосудистую токсичность, связанную с терапией рака, у женщин с HER2-позитивным местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, находящихся на курсовой терапии антрациклинами (доксорубицин), доцетакселом и трастузумабом. Для выполнения этой цели в трех центрах мы проспективно включили женщин в возрасте от 18 до 75 лет с установленным диагнозом HER2-позитивного местно-распространенного или метастатического рака молочной железы.

Материалы и методы: 122 женщины с HER2-позитивным местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, находящихся на курсовой терапии антрациклинами (доксорубицин), доцетакселом и трастузумабом наблюдались с применением спекл-трекинг эхокардиографии (СТЭ). Соответственно протоколу терапии были сформированы 3 блока сравнения: (1-й – химиотерапия (ХТ): доксорубицин + циклофосфамид, 2-й – химиотаргетная терапия (ХТТ): доцетаксел + трастузумаб и 3-й – таргетная терапия (ТТ): трастузумаб).

Результаты: Частота выявления субклинической сердечной дисфункции оказалась высока и превысила 20–30% во всех блоках сравнения уже после 3-го курса ХТ, ХТТ, ТТ. Частота субклинической сердечной дисфункции, связанной с терапией рака, значительно нарастала от 1-го ко 2-му, от 2-го к 3-му, от 3-го к 4-му курсу в каждом блоке. Межблоковые сравнения оказались значимы только после 4-го курса ХТ и 4-го курса ТТ (хи-квадрат с поправкой Йейтса $p = 0,0394$), все остальные сравнения между блоками терапии по частотам СК СДСТР не были значимы.

Обсуждение: Учитывая рост количества больных с раком молочной железы, такой частый контроль сердечной функции, вероятно, позволит улучшить качество лечения, проводимого онкологами и, хочется предположить, повлияет в положительном плане на общую выживаемость при данном заболевании.

Вывод: Вероятно, требуется пересмотр критериев частоты выполнения эхокардиографического контроля сердечной дисфункции у больных со злокачественными новообразованиями, в частности, с HER2-позитивным раком молочной железы.

Ключевые слова: спекл-трекинг эхокардиография, глобальная продольная деформация левого желудочка, сердечная дисфункция, связанная с терапией рака

Цитировать: Акбалаева Б.А., Шульженко Л.В., Першуков И.В. и др. Спекл-трекинг эхокардиография в оценке субклинической сердечной дисфункции, связанной с терапией рака молочной железы. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(2):8–15. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-8-15>



Speckle-Tracking Echocardiography in Assessment of Breast Cancer Therapy-Related Subclinical Cardiac Dysfunction

©*Begimai A. Akbalaeva*^{1,2}, *Larisa V. Shulzhenko*^{3,4}, *Igor V. Pershukov*^{1,5,6*}, *Nurlan Raiimbek uulu*^{1,2}, *Talantbek A. Batyraliev*⁷, *Olga V. Gurovich*⁸, *Viktoria V. Vinogradskaya*⁹, *Nurlan T. Jainakbayev*⁶, *Arystan O. Seidalin*⁶, *Madina R. Kamaliyeva*⁶

¹ Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

² Medical Center "Osh-Cardio" named after Mamat Aliyev, Osh, Kyrgyzstan

³ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

⁴ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

⁵ Bobrov District Hospital, Bobrov, Voronezh Region, Russian Federation

⁶ Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan

⁷ Salymbekov University, Bishkek, Kyrgyzstan

⁸ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation

⁹ "Gorod Zdorovya" Clinic, Voronezh, Russian Federation

* Igor V. Pershukov, Bobrov District Hospital, ulitsa Gagarina 333, Bobrov, 397705, Voronezh Region, Russian Federation, Cardio.ru@gmail.com

Received: March 15, 2024. Received in revised form: March 30, 2024. Accepted: April 5, 2024.

Abstract

Background: Cancer therapy-related cardiac dysfunction (CTRCD) is a new term that encompasses a wide range of potential manifestations and is etiologically associated with a wide variety of cancer treatments. Detection of early subclinical cardiac dysfunction is of great clinical importance.

Objective: To assess subclinical CTRCD in women with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer undergoing a course of anthracyclines (doxorubicin), docetaxel, and trastuzumab. We prospectively enrolled women aged 18-75 years with an established diagnosis of HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer across 3 centers.

Material and methods: We monitored 122 women with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer undergoing a course of anthracyclines (doxorubicin), docetaxel, and trastuzumab using speckle-tracking echocardiography. Based on the treatment protocol, we formed 3 comparison blocks: block 1 (chemotherapy: doxorubicin + cyclophosphamide); block 2 (chemotherapy + targeted therapy: docetaxel + trastuzumab), and block 3 (targeted therapy: trastuzumab).

Results: The rate of subclinical CTRCD detection was high and exceeded 20%-30% in all comparison blocks after the 3rd course of chemotherapy, chemotherapy + targeted therapy, and targeted therapy. The rate of subclinical CTRCD increased significantly from the 1st to the 2nd, from the 2nd to the 3rd, from the 3rd to the 4th therapy courses in each block. Comparisons between the blocks were significant only after the 4th course of chemotherapy and the 4th course of targeted therapy (Yates-corrected chi-square, $P = .0394$); all the other comparisons between the blocks were not significant in terms of subclinical CTRCD rate.

Discussion: Given the growing number of patients with breast cancer, such frequent monitoring of the cardiac function is likely to improve the quality of cancer treatment and might have a positive impact on the overall survival of patients with breast cancer.

Conclusions: Criteria for frequency of echocardiographic monitoring of cardiac dysfunction in patients with malignant tumors, especially with HER2-positive breast cancer, should be revised.

Keywords: speckle-tracking echocardiography, left ventricular global longitudinal strain, cancer therapy-related cardiac dysfunction

Cite this article as: Akbalaeva BA, Shulzhenko LV, Pershukov IV, et al. Speckle-tracking echocardiography in assessment of breast cancer therapy-related subclinical cardiac dysfunction. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(2):8–15. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-8-15>

Введение

С 1990-х гг. наблюдается постоянное снижение смертности от рака, что отражается устойчивым ростом количества пациентов с установленным диагнозом злокачественного новообразования (ЗНО) [1–3]. В связи с этим приобретает все большее значение изучение побочных эффектов, связанных с лечением больных с ЗНО. Лечение сердечно-сосудистой токсичности (ССТ), связанной с терапией рака (СТР), оказывает огромное влияние на тип противораковой терапии, а также на долгосрочные показатели заболеваемости и смертности пациентов с раком [4, 5]. Эффективное ведение пациентов как с раком, так и с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) требует уникального интереса и опыта медицинских работников, что привело к формированию новой дисциплины – кардиоонкологии [6, 7]. Опубликованные

в 2022 г. рекомендации Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии описывают соответствующие критерии для организации и реализации кардиоонкологических услуг [7].

Ранее для описания спектра ССТ-СТР было предложено несколько терминологий и определений, что приводило к несоответствиям в диагностике и лечении [8–11]. Необходимость гармонизации этих определений часто озвучивалась и признавалась, что привело к появлению современных международных определений ССТ-СТР [12]. В нем основное внимание уделено консенсусным определениям кардиомиопатии и сердечной недостаточности (СН), миокардита, сосудистой токсичности, гипертензии, сердечных аритмий и скорректированного удлинения интервала QT (QTc). Определения других вариантов ССТ-СТР, включая пороки перикарда

и клапанов сердца, сохранены такими же, как и те, которые используются для общей кардиологической популяции. Для повреждения сердца, кардиомиопатии и СН рекомендуется использовать описательный термин «сердечная дисфункция, связанная с терапией рака» (СДСТР), поскольку он охватывает широкий спектр возможных проявлений и имеет этиологическую связь с широким диапазоном различных методов лечения рака, включая химиотерапию, применение таргетных препаратов, иммунную и лучевую терапию.

В Консенсусе экспертов Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации у пациентов во время и после терапии рака приводится классификация механизмов сердечно-сосудистой токсичности, связанной с терапией рака (табл. 1) [13].

СДСТР разделяют на клиническую (К) (симптомную) и субклиническую (СК) (асимптомную) [9, 12]. Клиническая/симптомная СДСТР, в свою очередь, подразделяется на очень тяжелую, тяжелую, промежуточную и умеренную. Субклиническая/асимптомная СДСТР делится также на тяжелую, промежуточную и умеренную. Вся симптомная СДСТР имеет клинические проявления СН от умеренной до требующей механической поддержки кровообращения. Асимптомная/субклиническая СДСТР определяется отрицательной динамикой показателей трансторакальной эхокардиографии и/или биохимических маркеров ХСН и повреждения миокарда.

Современная трансторакальная эхокардиография (ТТЭ) для мониторинга ССТ-СТР должна включать следующие показатели для оценки левого желудочка и левого предсердия: объем и масса левого желудочка, 3D-ФВ ЛЖ (2D-ФВ ЛЖ если 3D недоступно), контрастная ТТЭ при неинформативной ТТЭ, GLS LV, объем левого предсердия, и для правого желудочка

и правого предсердия: размеры правого желудочка, площадь правого предсердия.

Самым ранним ТТЭ маркером умеренной субклинической ССТ-СТР в Европейских рекомендациях по кардиоонкологии 2022 г. указано снижение GLS LV на 15% или более [9, 12]. Для промежуточной субклинической ССТ-СТР уже необходимо снижение GLS LV на 15% или более вместе со снижением до 10% ФВ ЛЖ с нахождением ее в диапазоне 40–49% или же снижение ФВ ЛЖ более, чем на 10% с нахождением ее в диапазоне 40–49% [12].

Аналогично консенсус экспертов Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации по применению визуализации у пациентов во время и после терапии рака 2014 г. указывает, что в идеале измерения во время химиотерапии следует сравнивать с исходными значениями [13]. У пациентов с доступными измерениями исходной деформации относительное процентное снижение GLS LV < 8% от исходного уровня, по-видимому, не имеет значения, а снижение > 15% от исходного уровня, скорее всего, является ненормальным [5]. Таким образом, ТТЭ с определением спеклов (точек в серошкальном изображении, генерируемых при взаимной интерференции когерентных ультразвуковых волн, имеющих сдвиги фаз от волокон миокарда) на сегодняшний день стала доступной опцией для диагностики и дальнейшего мониторинга субклинической кардиотоксичности у онкологических пациентов, получающих химиотерапию и/или лучевую терапию.

Цель и задачи

Оценить субклиническую ССТ-СТР у женщин с HER2-позитивным местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, находящихся на курсовой терапии антрациклинами (доксорубицин), доцетакселом и трастузумабом.

Таблица 1
Характеристики ССТ-СТР I и II типа
Table 1

Characteristics of type I and II cancer therapy-related cardiac dysfunction

Характеристика агента	Тип I	Тип II
	Доксорубицин	Трастузумаб
Клиническое течение и типичная реакция на антиремоделирующую терапию (β-блокаторы, ингибиторы АПФ)	Может стабилизироваться, но основной ущерб кажется постоянным и необратимым; рецидив через месяцы или годы может быть связан с последовательным сердечным стрессом	Высокая вероятность восстановления (до исходного сердечного статуса или близкого к нему) через 2–4 мес. после прерывания (обратимое)
Эффекты дозы	Кумулятивные, зависят от дозы	Не зависят от дозы
Эффект повторного введения	Высокая вероятность рецидивирующей дисфункции, которая носит прогрессирующий характер; может привести к неизлечимой сердечной недостаточности или смерти	Все больше доказательств относительной безопасности повторного введения (необходимы дополнительные данные)
Ультразвуковая структура	Вакуоли; миофибриллярный беспорядок и выпадение; некроз (изменения разрешаются со временем)	Никаких видимых ультразвуковых аномалий (хотя и не изученных досконально)

Для достижения этой цели в трех центрах проспективно включили в исследование женщин в возрасте от 18 до 75 лет с установленным диагнозом HER2-позитивного местно-распространенного или метастатического рака молочной железы. У всех пациенток исходно до начала терапии не было ни субклинической, ни, тем более, клинической CCT-СТР. У всех пациенток для выявления СК CCT-СТР перед каждым курсом терапии выполнялась ТТЭ с обязательным расчетом GLS LV.

Материалы и методы

Все исследования проводились в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека» пересмотра 2013 г. Все протоколы исследований были одобрены Этическими комитетами клиник/учреждений.

Критерии включения: исходная ФВ ЛЖ не ниже 53%, GLS LV по модулю больше – 18%.

Критерии исходного не включения: ИБС, инфаркт миокарда в анамнезе, острая СН или ХСН с ФВ ЛЖ ниже 53%, любые формы фибрилляции предсердий, иные нарушения ритма и проводимости, требующие назначения антиаритмической терапии, любые известные ранее кардиомиопатии, выраженные пороки клапанов сердца, гипертоническая болезнь с недостижением целевых уровней артериального давления, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек 3 стадии и выше с расчетной скоростью клубочковой фильтрации ниже 60/мл/мин/м².

Всем пациенткам была рекомендована последовательно адъювантная лекарственная терапия HER2-положительного РМЖ: первые 4 цикла – АС×4 (доксорубин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед.; с 5 по 8 циклы – доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.; с 9 цикла и далее: трастузумаб 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес. Соответственно этому протоколу химиотерапии, химио-таргетной и таргетной терапии мы сформировали 3 блока сравнения: (1-й – химиотерапия (ХТ): доксорубин + циклофосфамид, 2-й – химиотаргетная терапия (ХТТ): доцетаксел + трастузумаб и 3-й – таргетная терапия (ТТ): трастузумаб).

Спекл-трекинг эхокардиография выполнялась на аппаратах Philips Affiniti 70 с функцией автоматической оценки локальной сократимости миокарда. Поскольку имеется расхождение между различными производителями оборудования, мы старались избежать разницы в оценке GLS LV у разных производителей [14, 15]. Согласно вышеуказанным критериям, для постановки диагноза умеренной субклинической

ССТ-СТР стремились выявить снижение GLS LV на 15% или более [10–13]. Также для выявления промежуточной субклинической ССТ-СТР выявляли снижение GLS LV на 15% или более вместе со снижением до 10% ФВ ЛЖ с нахождением ее в диапазоне 40–49% или же снижение ФВ ЛЖ более чем на 10% с нахождением ее в диапазоне 40–49% [12, 13]. Старались выявить частоту развития умеренной (У), промежуточной (П) и тяжелой (Т) субклинической (СК) СДСТР перед каждым курсом терапии в каждом блоке сравнения (ХТ, ХТТ, ТТ).

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США). Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, если распределение нормальное, или как медиана и интерквартильный размах, если распределение отличалось от нормального. Категориальные переменные выражены в виде частот и процентов. Поскольку сформированные блоки сравнения были представлены единой группой, находящейся в разные периоды на разных схемах терапии, то был применен анализ повторных измерений. Категориальные переменные сравнивали с помощью критерия хи-квадрат. Двусторонние значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

С января 2020 по декабрь 2022 г. в настоящее исследование были включены и наблюдались до 12 мес. 122 пациентки с HER2-положительным РМЖ, которым онкологами была назначена терапия рака в различной комбинации ХТ, ХТТ, ТТ.

Все исходные данные пациенток приведены в таблице 2.

В блоке ХТ после 1-го курса СК СДСТР была выявлена у 3,3%, после 2-го – у 9,8%, после 3-го – у 21,3%, после 4-го – у 37,7%, причем после 3-го и 4-го курсов можно было заметить тяжелую СК СДСТР, в то время как после 1-го и 2-го курсов ее не было.

В блоке комбинации ХТТ после 1-го курса СК СДСТР была выявлена у 2,5%, после 2-го – у 13,9%, после 3-го – у 29,5%, после 4-го – у 50%. Тяжелая СК СДСТР отмечалась после 2-го, 3-го и 4-го курсов ХТТ.

Таблица 2
Исходные показатели
Table 2
Baseline data

Показатель	Значение
Возраст, лет	56 ± 12
Диапазон возрастов	28–70
Масса тела, кг	68 ± 11
ЧСС в покое, уд/мин	67 ± 10
АД исходно, САД/ДАД, мм рт. ст.	128 ± 11/77 ± 8

Таблица 3
Случаи субклинической СДСТР после ХТ, ХТТ и ТТ
Table 3
Cases of subclinical CTRCD after chemotherapy (ХТ),
chemotherapy+targeted therapy (ХТТ),
and targeted therapy (ТТ)

СК СДСТР	Курсы химио и таргетной терапии			
1-й блок сравнения – ХТ	ХТ1	ХТ2	ХТ3	ХТ4
Умеренная	3	9	17	26
Промежуточная	1	3	7	15
Тяжелая	0	0	2	5
2-й блок сравнения – ХТТ	ХТТ1	ХТТ2	ХТТ3	ХТТ4
Умеренная	2	10	23	37
Промежуточная	1	6	11	17
Тяжелая	0	1	2	7
3-й блок сравнения – ТТ	ТТ1	ТТ2	ТТ3	ТТ4
Умеренная	2	13	22	39
Промежуточная	2	9	13	19
Тяжелая	0	0	2	5

В блоке ТТ после первого курса СК СДСТР была выявлена у 3,3%, после 2-го – у 18,0%, после 3-го – у 30,3%, после 4-го – у 51,6%, причем аналогично ситуации после ХТ после 3-го и 4-го курсов ТТ можно было заметить тяжелую СК СДСТР, в то время как после 1-го и 2-го курсов ТТ ее не было.

Все данные по количеству случаев СК СДСТР представлены в таблице 3 и на рисунках 1, 2, 3.

Частота СК СДСТР значительно нарастала от 1-го ко 2-му, от 2-го к 3-му, от 3-го к 4-му курсу в каждом блоке терапии. Межблоковые различия оказались значимы только после 4-го курса ХТ и 4-го курса ТТ (хи-квадрат с поправкой Йейтса $p = 0,0394$), все остальные различия между блоками терапии по частотам СК СДСТР не были значимыми.

В качестве примера приведем изображения спектров, полученных при анализе эхокардиограмм

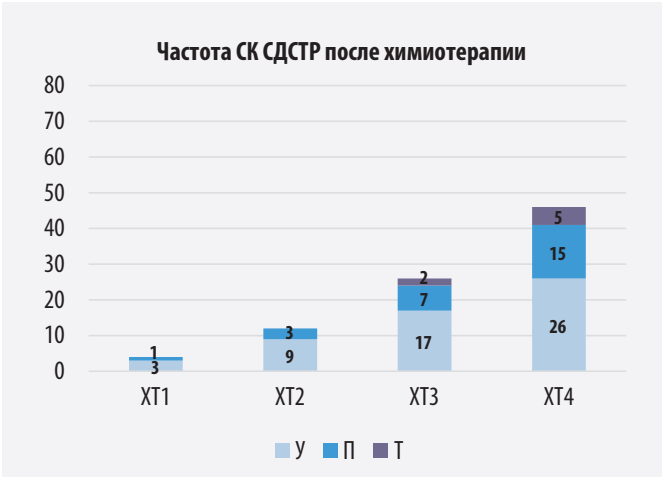


Рисунок 1. Частота субклинической сердечной дисфункции, связанной с терапией РМЖ, после 1-, 2-, 3-, и 4-го курсов химиотерапии (ХТ). Дисфункция представлена умеренной (У), промежуточной (П) и тяжелой (Т)
Figure 1. Incidence of subclinical cardiac dysfunction related to breast cancer therapy after the 1st, 2nd, 3rd, and 4th courses of chemotherapy (ХТ). Dysfunction is classified into moderate (У), intermediate (П), and severe (Т)

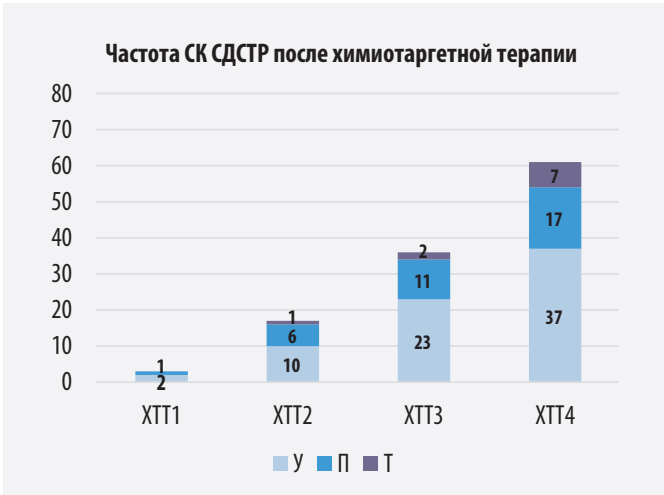


Рисунок 2. Частота субклинической сердечной дисфункции, связанной с терапией РМЖ, после 1-, 2-, 3-, и 4-го курсов химиотаргетной терапии (ХТТ). Дисфункция представлена умеренной (У), промежуточной (П) и тяжелой (Т)
Figure 2. Incidence of subclinical cardiac dysfunction related to breast cancer therapy after the 1st, 2nd, 3rd, and 4th courses of chemotherapy+targeted therapy (ХТТ). Dysfunction is classified into moderate (У), intermediate (П), and severe (Т)

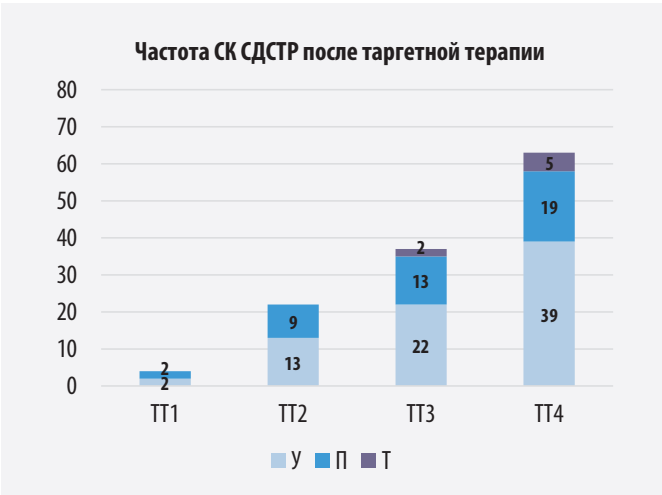


Рисунок 3. Частота субклинической сердечной дисфункции, связанной с терапией РМЖ, после 1-, 2-, 3-, и 4-го курсов таргетной терапии (ТТ). Дисфункция представлена умеренной (У), промежуточной (П) и тяжелой (Т)
Figure 3. Incidence of subclinical cardiac dysfunction related to breast cancer therapy after the 1st, 2nd, 3rd, and 4th courses of targeted therapy (ТТ). Dysfunction is classified into moderate (У), intermediate (П), and severe (Т)

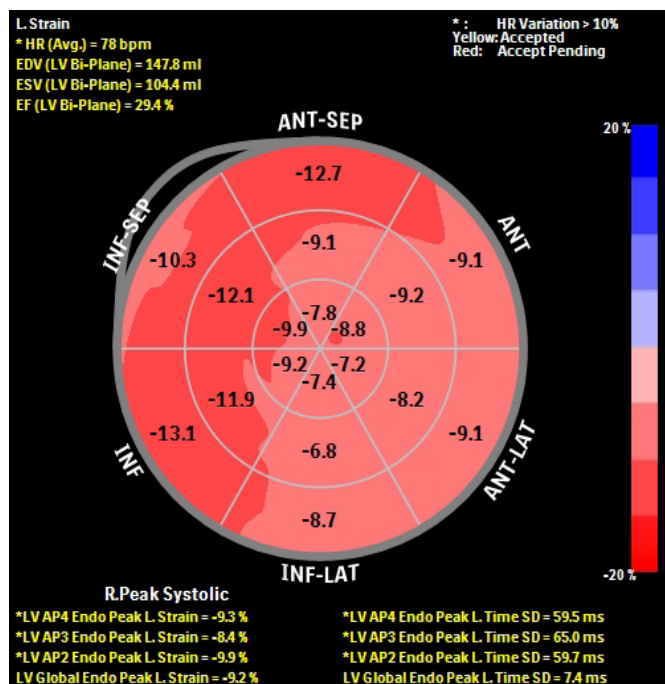


Рисунок 4. Расчет локальной деформации по зонам ЛЖ и определение GLS LV после 3-го курса ХТТ пациентки А., 58 лет

Figure 4. Analysis of local deformation by left ventricular (LV) segments and calculation of GLS LV after the 3rd course of chemotherapy + targeted therapy. Patient A. aged 58 years

пациентки А., 58 лет. На рисунке 4 представлены расчеты локальных спеклов и сниженный GLS LV $-9,2\%$ после 3-го курса ХТТ (ХТТ3). Видны светлые зоны снижения локальной деформации ЛЖ. На рисунке 5 представлены локальные спеклы и еще более низкий GLS LV $-7,0\%$ после 4-го курса ХТТ (ХТТ4). Красные зоны лучшей деформации на рисунке 5 представлены меньше, светлых зон снижения локальной деформации ЛЖ больше, к тому же появились еще более светлые зоны еще более выраженного снижения локальной деформации ЛЖ. Это динамическая картина усугубления субклинической токсичности от 3-го к 4-му курсу ХТТ.

Обсуждение

В современных рекомендациях по оценке сердечной функции у больных, находящихся на курсовой химиотерапии или таргетной терапии, содержатся сведения о необходимости повторных исследований каждые 3 мес. [12, 13, 5, 16–19].

Однако, как показало настоящее нерандомизированное продольное исследование о воздействии терапии, назначаемой по поводу HER2-позитивного рака молочной железы, на сердечную функцию, за 3 мес. больные успевают получить 3 или даже 4 курса терапии, и частота субклинических изменений по данным СТЭ составляет после 3-го курса лечения от 21 до 30%, а после 4-го курса лечения уже от 38 до 52%. Это

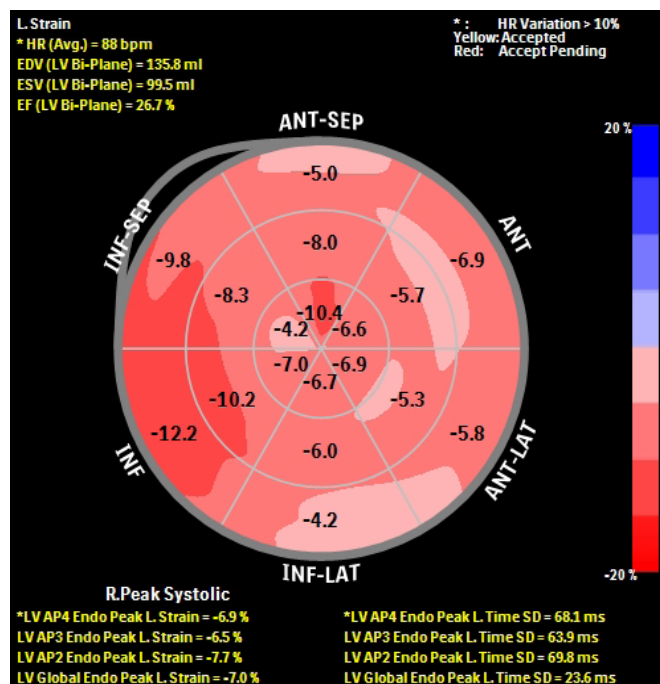


Рисунок 5. Расчет локальной деформации по зонам ЛЖ и определение GLS LV после 4-го курса ХТТ пациентки А., 58 лет

Figure 5. Analysis of local deformation by LV segments and calculation of GLS LV after the 4th course of chemotherapy + targeted therapy. Patient A. aged 58 years

очень большие значения, полученные в реальной клинической практике нескольких стран (3 клинических центра), и вслед за субклинической сердечной дисфункцией она у части больных становится клинической, требующей терапии ХСН, чтобы больная могла вернуться на курсовую терапию РМЖ.

Похожие результаты ранних сдвигов в эхокардиографической картине у пациентов, находящихся на химиотерапии антрациклинами и трастузумабом были получены в недавнем европейском исследовании B. Díaz-Antón и соавт. [20]. Еще одно подтверждение необходимости раннего контроля GLS LV даже на низкодозовых режимах антрациклиновой терапии было представлено в работе C. Charbonnel и соавт. [21], когда после накопления дозы антрациклинов 150 мг/м^2 снижающийся GLS LV больше, чем $-17,45\%$ оказывался строгим предиктором наступления последующей антрациклин-индуцированной кардиотоксичности.

Настоящее пилотное исследование не предполагало оценки клинической CCT-СТР. Это входит в дальнейшие планы по изучению кардиотоксичности у больных с РМЖ. Учитывая рост количества больных с РМЖ [2, 3], такой частый контроль сердечной функции, вероятно, позволит улучшить качество лечения, проводимого онкологами, и предположительно способен положительно повлиять на общую выживаемость при РМЖ.

Заключение

Частота субклинической сердечной дисфункции становится значительной и превышает 20–30% во всех блоках лечения (1-й – (ХТ): доксорубин + циклофосфамид, 2-й – (ХТТ): доцетаксел + трастузумаб и 3-й – (ТТ): трастузумаб) уже после 3-го курса терапии РМЖ. Это требует более частого выполнения спекл-трекинг эхокардиографии для раннего выявления субклинической сердечной дисфункции и возможности более раннего начала терапии ХСН, способствующей удержанию больной РМЖ на химиотерапии, таргетной терапии или их комбинации.

Вывод

Вероятно, требуется пересмотр критериев частоты выполнения эхокардиографического контроля сердечной дисфункции в объеме СТЭ у больных с ЗНО, в частности, с HER2-позитивным раком молочной железы.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна: Т.А. Батыралиев, И.В. Першуков, Н.Т. Джайнабаев, Л.В. Шульженко
Сбор, анализ и интерпретация данных: Б.А. Акбалаева, Н. Райимбек уулу, В.В. Виноградская, М.Р. Камалиева
Проведение статистического анализа: И.В. Першуков, О.В. Гурович
Подготовка и редактирование статьи: Б.А. Акбалаева, Н. Райимбек уулу
Исправление статьи: Л.В. Шульженко, А.О. Сейдалин, И.В. Першуков
Утверждение окончательной версии: Т.А. Батыралиев, Л.В. Шульженко, И.В. Першуков

Author contributions

Concept and design: Batyraliev, Pershukov, Jainakbayev, Shulzhenko
Acquisition, analysis, or interpretation of data: Akbalaeva, Raiimbek uulu, Vinogradskaya, Kamaliyeva
Statistical analysis: Pershukov, Gurovich
Manuscript drafting and editing: Akbalaeva, Raiimbek uulu
Manuscript revising: Shulzhenko, Seidalin, Pershukov
Final approval of the version to be published: Batyraliev, Shulzhenko, Pershukov

Литература/References

1. Nonaka M, Hosoda H, Uezono Y. Cancer treatment-related cardiovascular disease: current status and future research priorities. *Biochem Pharmacol.* 2021;190:114599. PMID: 33989656. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114599>
2. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(9):1287–1306. PMID: 25192616. PMCID: PMC4258909. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.05.013>
3. 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>
4. Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., Овчинников А.Г., Орлова Р.В., Полтавская М.Г. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности

противоопухолевой лекарственной терапии. *Злокачественные опухоли.* 2021;11(3S2–2):78–98. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-41>

Vitsenya MV, Ageev FT, Gilyarov MYu, Ovchinnikov AG, Orlova RV, Poltavskaya MG. Practical recommendations for correction of cardiovascular toxicity of antitumor therapy. *Malignant Tumours.* 2021;11(3S2–2):78–98. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-41>

5. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;35(8):893–911. PMID: 27918725. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.5400>

6. Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Kardiol Pol.* 2016;74(11):1193–1233. (In Polish). PMID: 27910076. <https://doi.org/10.5603/KP.2016.0156>

7. Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, et al. Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J.* 2019;40(22):1756–1763. PMID: 30085070. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy453>

8. 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>

9. Беленков Ю.Н., Ильгисонис И.С., Кириченко Ю.Ю., Муртузалиев Ш.М. Кардионкология сегодня: анализ первых европейских клинических рекомендаций 2022 года. *Кардиология.* 2023;63(7):3–15. <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.7.n2445>

Belenkov YuN, Ilgisonis IS, Kirichenko YuYu, Murtuzaliyev ShM. Cardio-oncology today: digest of the first European clinical guidelines (2022). *Kardiologiya.* 2023;63(7):3–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.7.n2445>

10. Arciniegas Calle MC, Sandhu NP, Xia H, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography predicts early subclinical cardiotoxicity associated with anthracycline-trastuzumab chemotherapy in patients with breast cancer. *BMC cancer.* 2018;18(1):1037. PMID: 30359235. PMCID: PMC6203211. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4935-z>

11. Chen J, Wang L, Wu FF, Sun G. Early detection of cardiotoxicity by 3D speckle tracking imaging of area strain in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Echocardiography.* 2019;36(9):1682–1688. PMID: 31503352. <https://doi.org/10.1111/echo.14467>

12. 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>

13. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(9):911–939. PMID: 25172399. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.07.012>

14. Yuda S, Sato Y, Abe K, et al. Inter-vendor variability of left ventricular volumes and strains determined by three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiography.* 2014;31(5):597–604. PMID: 25070187. <https://doi.org/10.1111/echo.12432>

15. Nagata Y, Takeuchi M, Mizukoshi K, et al. Intervendor variability of two-dimensional strain using vendor-specific and vendor-independent software. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(6):630–641. PMID: 25747915. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.01.021>
16. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(3):277–313. PMID: 21338865. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.01.015>
17. Sławiński G, Hawryszko M, Liżewska-Springer A, Nabiałek-Trojanowska I, Lewicka E. Global longitudinal strain in cardio-oncology: a review. *Cancers (Basel).* 2023;15(3):986. PMID: 36765941. PMCID: PMC9913863. <https://doi.org/10.3390/cancers15030986>
18. Marwick TH. Global longitudinal strain monitoring to guide cardioprotective medications during anthracycline treatment. *Curr Oncol Rep.* 2022;24(6):687–694. PMID: 35239105. PMCID: PMC9054886. <https://doi.org/10.1007/s11912-022-01242-y>
19. Gripp EA, Oliveira GE, Feijó LA, Garcia MI, Xavier SS, Sousa AS. Global longitudinal strain accuracy for cardiotoxicity prediction in a cohort of breast cancer patients during anthracycline and/or trastuzumab treatment. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(2):140–150. PMID: 29561992. PMCID: PMC5855907. <https://doi.org/10.5935/abc.20180021>
20. Díaz-Antón B, Madurga R, Zorita B, et al. Early detection of anthracycline- and trastuzumab induced cardiotoxicity: value and optimal timing of serum biomarkers and echocardiographic parameters. *ESC Heart Fail.* 2022;9(2):1127–1137. PMID: 35106939. PMCID: PMC8934964. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13782>
21. Charbonnel C, Convers-Domart R, Rigaudeau S, et al. Assessment of global longitudinal strain at low-dose anthracycline-based chemotherapy, for the prediction of subsequent cardiotoxicity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(4):392–401. PMID: 28064155. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew223>

Сведения об авторах

Акбалаева Бегимай Акбалаевна, врач-кардиолог, Медицинский центр «Ош-Кардио» им. Алиева Мамата; ассистент кафедры, Ошский государственный университет (Ош, Кыргызстан). <https://orcid.org/0000-0002-0491-5334>

Шульженко Лариса Владимировна, д. м. н., заведующая отделением пульмонологии, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующая кафедрой пульмонологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2110-0970>

Першуков Игорь Викторович, д. м. н., кардиолог, сердечно-сосудистый хирург, врач РЭВДЛ, Бобровская районная больница (Бобров, Россия); профессор кафедры, Ошский государственный университет (Ош, Кыргызстан); профессор кафедры, Казахстанско-Российский медицинский университет (Алматы, Казахстан). <https://orcid.org/0000-0002-5356-1886>

Райимбек уулу Нурлан, врач-кардиолог, Медицинский центр «Ош-Кардио» им. Алиева Мамата; ассистент кафедры, Ошский государственный университет (Ош, Кыргызстан). <https://orcid.org/0009-0001-8587-705X>

Батыралиев Талантбек Абдуллаевич, д. м. н., профессор, руководитель исполнительной дирекции Совета по развитию, президент Ассоциации медицинских работников КР, Салымбеков Университет (Бишкек, Кыргызстан). <https://orcid.org/0000-0003-4251-0327>

Гурович Ольга Викторовна, ассистент кафедры, Воронежский государственный медицинского университет им.

Н.Н. Бурденко (Воронеж, Россия). <https://orcid.org/0009-0008-5163-4747>

Виноградская Виктория Владимировна, врач функциональной диагностики, Клиника «Город Здоровья» (Воронеж, Россия). <https://orcid.org/0009-0002-7080-8665>

Джайнакбаев Нурлан Темирбекович, д. м. н., профессор, ректор, Казахстанско-Российский медицинский университет (Алматы, Казахстан). <https://orcid.org/0000-0002-0579-8109>

Сейдалин Арыстан Оскарович, д. м. н., профессор, проректор по научной работе, Казахстанско-Российский медицинский университет (Алматы, Казахстан). <https://orcid.org/0000-0002-5045-7813>

Камалиева Мадина Руслановна, докторант кафедры ОБП, Казахстанско-Российский медицинский университет (Алматы, Казахстан). <https://orcid.org/0009-0000-2148-6466>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Beginmai A. Akbalaeva, Cardiologist, Medical Center “Osh-Cardio” named after Mamat Aliyev; Assistant Professor at the Department, Osh State University (Osh, Kyrgyzstan). <https://orcid.org/0000-0002-0491-5334>

Larisa V. Shulzhenko, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pulmonology, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Head of the Department of Pulmonology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2110-0970>

Igor V. Pershukov, Dr. Sci. (Med.), Cardiologist, Cardiovascular Surgeon, Interventional Cardiologist, Bobrov District Hospital (Bobrov, Voronezh Region, Russian Federation); Professor at the Department, Osh State University (Osh, Kyrgyzstan); Professor at the Department, Kazakh-Russian Medical University (Almaty, Kazakhstan). <https://orcid.org/0000-0002-5356-1886>

Nurlan Raiimbek uulu, Cardiologist, Medical Center “Osh-Cardio” named after Mamat Aliyev; Assistant Professor at the Department, Osh State University (Osh, Kyrgyzstan). <https://orcid.org/0009-0001-8587-705X>

Talantbek A. Batyraliev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Executive Directorate of the Development Council, President of the Association of Medical Specialists of the Kyrgyz Republic, Salymbekov University (Bishkek, Kyrgyzstan). <https://orcid.org/0000-0003-4251-0327>

Olga V. Gurovich, Assistant Professor at the Department, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko (Voronezh, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0008-5163-4747>

Viktoria V. Vinogradskaya, Functional Diagnostics Specialist, “Gorod Zdorovya” Clinic (Voronezh, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0002-7080-8665>

Nurlan T. Jainakbayev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Kazakh-Russian Medical University (Almaty, Kazakhstan). <https://orcid.org/0000-0002-0579-8109>

Arystan O. Seidalin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Research, Kazakh-Russian Medical University (Almaty, Kazakhstan). <https://orcid.org/0000-0002-5045-7813>

Madina R. Kamaliyeva, Doctoral Candidate, Department of General Medical Practice, Kazakh-Russian Medical University (Almaty, Kazakhstan). <https://orcid.org/0009-0000-2148-6466>

Conflict of interest: none declared.



Отдаленные результаты хирургической коррекции ишемической митральной недостаточности

©В.Е. Вайкин¹, А.Б. Гамзаев^{1,2}, М.В. Рязанов^{1,2}, К.М. Аминов^{1*}, Е.Б. Шахов^{1,2}, Д.Д. Жильцов¹,
А.Н. Шаматовский¹, С.А. Журко¹, С.А. Федоров¹, Г.В. Большухин¹

¹ Научно-исследовательский институт – Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. акад. Б.А. Королева, Нижний Новгород, Россия

² Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

* К.М. Аминов, Научно-исследовательский институт – Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. акад. Б.А. Королева, 603950, Нижний Новгород, ул. Ванеева 209, к. 424, aminiyon94@mail.ru

Поступила в редакцию 24 марта 2024 г. Исправлена 13 апреля 2024 г. Принята к печати 25 апреля 2024 г.

Резюме

Цель: Оценка отдаленных результатов аннулопластики митрального клапана (МК) с использованием полоски из аутоперикарда по типу «мягкого опорного кольца» и жесткого опорного кольца при ишемической митральной недостаточности (ИМН) в сочетании с аортокоронарным шунтированием (АКШ).

Методы: Проведены ретро- и проспективный анализы результатов лечения 90 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с митральной недостаточностью ишемического генеза. Критерии включения в исследование пациентов с ИБС: наличие митральной недостаточности 2 степени и более, ишемический генез митральной недостаточности. Критерии исключения из исследования: не ишемическая этиология митральной недостаточности; острый инфаркт миокарда; прогрессирующая стенокардия; повторные вмешательства на сердце. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – АКШ в сочетании с коррекцией недостаточности МК с использованием полоски из глутаральдегид-обработанного аутоперикарда по типу «мягкого опорного кольца» по собственной методике. 2-я группа – АКШ в сочетании с коррекцией МК с использованием жесткого опорного кольца в сочетании с АКШ. При анализе группы оказались сравнимы по всем исследуемым параметрам.

Результаты: По количеству послеоперационных осложнений и госпитальной летальности между группами не было статистически значимой разницы. При анализе данных, полученных на момент выписки из стационара, все пациенты имели 0–1 степень митральной недостаточности, что свидетельствует о полноценном восстановлении функции митрального клапана после пластических операций. Кроме того, произошло статистически значимое уменьшение конечного диастолического объема и увеличение фракции выброса (ФВ), что является признаком обратного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ). Средний срок наблюдения составил $44 \pm 7,4$ мес. За время наблюдения летальных исходов зарегистрировано не было. Проведенное обследование в отдаленном периоде не выявило отрицательной динамики у подавляющего большинства пациентов по сравнению с ранним послеоперационным периодом. Размеры ЛЖ также не претерпели существенных изменений, а ФВ показала тенденцию к росту. Отмечено, что по одному пациенту из обеих групп имели рецидив митральной недостаточности III ст.

Заключение: Ближайшие результаты показали отсутствие рецидивов митральной регургитации, низкое количество интра- и послеоперационных осложнений, выраженное обратное ремоделирование ЛЖ. В отдаленном периоде наблюдения получены стабильные результаты, лишь по одному пациенту из каждой группы имели рецидивы митральной недостаточности. Обратное ремоделирование ЛЖ сохранялось во время всего периода наблюдения. Достоверных различий между группами не получено ни по одному показателю, что свидетельствует о том, что разработанный метод аннулопластики не уступает традиционной технике применения жесткого опорного кольца.

Ключевые слова: митральная регургитация, аннулопластика, ишемическая митральная недостаточность, аутоперикард

Цитировать: Вайкин В.Е., Гамзаев А.Б., Рязанов М.В. и др. Отдаленные результаты хирургической коррекции ишемической митральной недостаточности. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(2):16–25. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-16-25>

Long-term Outcomes of Surgical Correction of Ischemic Mitral Regurgitation

©Victor E. Vaykin¹, Alishir B.O. Gamzaev^{1,2}, Mikhail V. Ryazanov^{1,2}, Komron M. Aminov^{1*},
Evgenii B. Shakhov^{1,2}, Dmitrii D. Zhiltsov¹, Alexandr N. Shamatolskiy¹, Sergey A. Zhurko¹,
Sergey A. Fedorov¹, Georgii V. Bolshukhin¹

¹ Scientific Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

* Komron M. Aminov, Scientific Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev, building 424, ulitsa Vaneeva 209, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation, aminiyon94@mail.ru

Received: March 24, 2024. Received in revised form: April 13, 2024. Accepted: April 25, 2024.



Abstract

Objective: To evaluate long-term outcomes of mitral valve annuloplasty using an autologous pericardial strip (“soft support ring” type) and a rigid support ring in combination with coronary artery bypass graft (CABG) in patients with ischemic mitral regurgitation.

Materials and methods: We carried out retrospective and prospective analyses of the treatment outcomes in 90 patients with coronary heart disease (CHD) and ischemic mitral regurgitation. Ischemic mitral regurgitation (grade 2 or above) was an inclusion criterion for patients with CHD. Exclusion criteria were as follows: nonischemic mitral regurgitation, acute myocardial infarction, progressive angina pectoris, and repeated heart interventions. The patients were divided into 2 groups. Patients from group 1 underwent CABG with mitral regurgitation correction using a strip of glutaraldehyde-treated autologous pericardium (“soft support ring” type) according to our own method, whereas patients from group 2 underwent CABG with mitral regurgitation correction using a rigid support ring. The analysis revealed that the groups were comparable in all the studied parameters.

Results: There was no statistically significant difference in the number of postoperative complications and hospital mortality between the groups. According to the analyzed data obtained at the time of discharge, all the patients had grade 0-1 mitral regurgitation, which shows a complete restoration of the mitral valve function after annuloplasty. In addition, there was a statistically significant decrease in the end-diastolic volume and an increase in ejection fraction, which is a sign of reverse left ventricular (LV) remodeling. The mean follow-up was 44 ± 7.4 months. No deaths were reported during the follow-up. The results of the examination in the long-term period did not reveal negative dynamics in most patients compared with the findings in the early postoperative period. The LV size also did not change significantly, and the ejection fraction demonstrated an upward trend. One patient in each group had a recurrence of grade 3 mitral regurgitation.

Conclusions: The immediate outcomes showed no recurrence of mitral regurgitation, a low number of intraoperative and postoperative complications, and pronounced reverse LV remodeling. We observed stable results in the long-term follow-up: only one patient in each group had a recurrence of mitral regurgitation. Reverse LV remodeling persisted throughout the follow-up. There were no significant differences between the groups in any parameter, which indicates that the developed annuloplasty method is not inferior to the traditional technique with a rigid support ring.

Keywords: mitral regurgitation, annuloplasty, ischemic mitral regurgitation, autologous pericardium

Cite this article as: Vaykin VE, Gamzaev ABO, Ryazanov MV, et al. Long-term outcomes of surgical correction of ischemic mitral regurgitation. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(2):16–25. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-16-25>

Введение

Ишемическая митральная недостаточность (ИМН) является одной из наиболее часто встречающихся форм пороков сердца, которая развивается почти у трети пациентов с умеренной и выраженной степенью сердечной недостаточности [1]. Эта патология приводит к увеличению количества неблагоприятных клинических событий, росту числа госпитализаций, а также неуклонному прогрессированию сердечной недостаточности [2, 3]. ИМН диагностируется у 50% пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), и более чем двукратно увеличивает риск смерти [4]. Кроме того, даже легкая степень ИМН является прогностически значимой [5]. На сегодняшний день, несмотря на значительные успехи, достигнутые в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, ИМН по-прежнему ассоциируется с худшим прогнозом у пациентов, страдающих этой патологией. Основной причиной, снижающей качество жизни у этой группы больных, является тяжелая сердечная недостаточность, рефрактерная к медикаментозной терапии [6].

Пусковым механизмом ИМН является дисбаланс между натяжением створок митрального клапана (МК) и систолическим движением стенок левого желудочка (ЛЖ). При ишемическом ремоделировании ЛЖ происходит нарушение его регионарной или глобальной сократимости, а также смещение папиллярных мышц, что в свою очередь вызывает натяжение хорд и подтягивание створок МК в полость ЛЖ, что нарушает их коаптацию и приводит к появлению митральной регургитации (МР) (рис. 1) [7, 8].

Разнообразие и неповторимость изменений аппарата МК при его ишемической дисфункции делают сложным выбор универсальной тактики лечения и хирургической коррекции этой патологии. До недавнего времени операцией выбора являлось протезирование МК, поскольку эта процедура обеспечивает прогнозируемый эффект. Однако продолжающиеся процессы ремоделирования и дисфункции ЛЖ в послеоперационном периоде вынуждали искать другие пути решения проблемы [9, 10]. Развитие и широкое внедрение в клиническую практику клапансохраняющих методик изменили концепцию хирургической тактики в лечении ИМН. В настоящее время предпочтение отдается

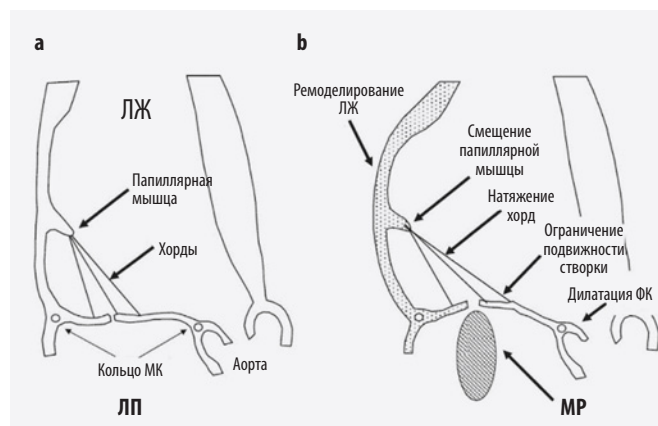


Рисунок 1. Механизм ИМН. (а) Нормальная работа митрального аппарата. (б) Работа МК при ишемическом ремоделировании ЛЖ

Figure 1. Mechanism of ischemic mitral regurgitation. (a) Normal functioning of the mitral valve. (b) Dysfunction of the mitral valve in ischemic left ventricular remodeling

реконструктивным вмешательствам на МК [9, 11]. В то же время ряд исследователей публикует данные, свидетельствующие о повышении послеоперационных осложнений и летальности при выполнении сочетанных операций на МК и аортокоронарного шунтирования (АКШ) [12]. Таким образом, до сих пор не существует универсальной тактики лечения этой группы пациентов. Несмотря на очевидность коррекции митральной недостаточности, существуют опасения в виде увеличения риска послеоперационных осложнений и летальности. Изложенные выше обстоятельства явились причиной анализа собственных результатов лечения пациентов с ИМН.

Цель исследования

Оценка отдаленных результатов аннулопластики митрального клапана с использованием полоски из аутоперикарда по типу «мягкого опорного кольца» и жесткого опорного кольца при ишемической митральной недостаточности в сочетании с АКШ.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе ГБУЗ НО «НИИ – Специализированная клиническая кардиохирургическая больница им. акад. Б.А. Королева» г. Нижнего Новгорода и основана на ретро- и проспективном анализе клинико-диагностических показателей и результатов хирургического лечения 90 пациентов с ИБС в сочетании с митральной недостаточностью ишемического генеза, прооперированных за период с января 2014 по декабрь 2020 г.

Всем пациентам было выполнено АКШ в сочетании с коррекцией ИМН. Диагноз ИМН устанавливали при наличии недостаточности МК, имеющей в основе ишемический генез, подтвержденный на основании анамнестических, клинических и инструментальных данных.

Критерии включения в исследование пациентов с ИБС: наличие митральной недостаточности 2 степени и более, ишемический генез митральной недостаточности.

Критерии исключения из исследования: не ишемическая этиология митральной недостаточности, острый ИМ (в течение 60 дней до операции), прогрессирующая стенокардия, повторные вмешательства на сердце.

Таким образом, пациенты были разделены на 2 группы:

1-я группа – АКШ в сочетании с коррекцией МК с использованием полоски из глутаральдегид-обработанного аутоперикарда по типу «мягкого опорного кольца» по собственной методике (патент на изобретение № 2740122).

2-я группа – АКШ в сочетании с коррекцией МК с использованием жесткого опорного кольца.

Для наглядной демонстрации дизайн исследования представлен на рисунке 2.

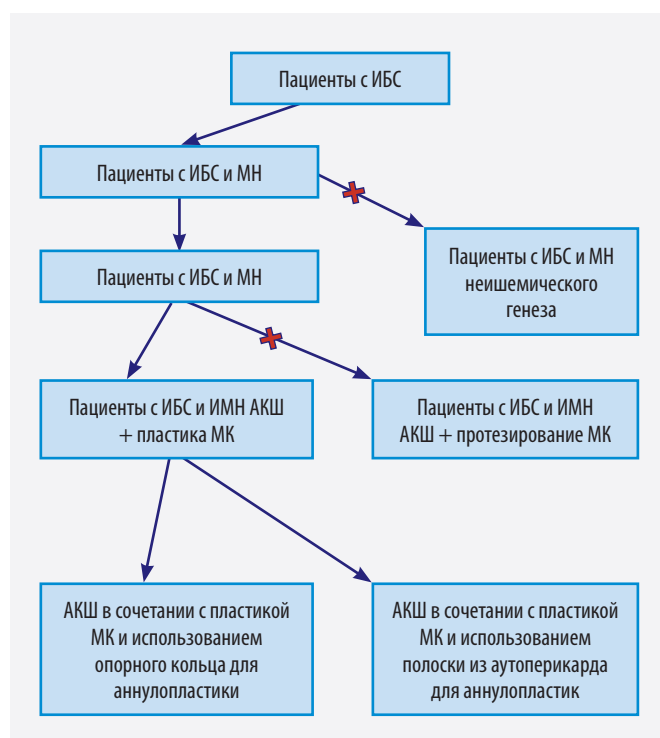


Рисунок 2. Алгоритм формирования исследуемых групп
Figure 2. Algorithm of patient grouping

Конечные точки

Для выполненной работы были определены следующие конечные точки: степень МН, фракция выброса (ФВ) ЛЖ, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ, длительность окклюзии аорты, продолжительность искусственного кровообращения. Кроме того, в качестве конечных точек были рассмотрены послеоперационные осложнения, включая инсульт, нарушения проводимости и ритма, потребовавшие имплантации электрокардиостимулятора, и рестернотомия, проведенная по причине кровотечения, а также госпитальная летальность.

Статистический анализ данных

Статистическая обработка материала проводилась с применением программы STATISTICA version 10 (StatSoft Inc., США). Эмпирические распределения данных были испытаны на согласие с законом нормального распределения по критериям Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса. Сравнительный анализ проводился непараметрическими методами, которые не требуют нормальности распределения. Deskriptivные характеристики представлены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] для ненормально распределенных числовых данных. Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений использовался парный U-критерий Мана-Уитни для случая зависимых групп и непарный U-критерий Мана-Уитни

Таблица 1
Характеристики групп пациентов
Table 1
Characteristics of patient groups

Показатель	АКШ + пл. МК с использованием аутоперикардиальной полоски (I)	АКШ + пл. МК на жестком опорном кольце (II)	<i>p</i>
Возраст, годы	59,0 [55,0; 65,0]	60,0 [53,0; 67,0]	$p_{1-2} = 0,758$
Мужской пол, n	34	36	$p_{1-2} = 0,805$
NYHA II, n	1	2	$p_{1-2} = 1$
NYHA III, n	40	42	$p_{1-2} = 0,716$
NYHA IV, n	2	3	$p_{1-2} = 1$
Euroscore II, %	5,93 [5,17; 7,24]	5,86 [5,3; 7,32]	$p_{1-2} = 0,758$
Постинфарктная аневризма ЛЖ, n	4 (4,4%)	2 (2,2%)	$p_{1-2} = 0,42$
Гипертоническая болезнь, n	43 (100%)	47 (100%)	$p_{1-2} = 1$
Сахарный диабет, n	18 (20%)	20 (22,2%)	$p_{1-2} = 1$
Фибрилляция предсердий, n	10 (11,1%)	11 (12,2%)	$p_{1-2} = 0,32$

Таблица 2
Эхокардиографические характеристики пациентов
Table 2
Echocardiographic characteristics of patients

Показатель	АКШ+пл. МК с использованием аутоперикардиальной полоски (I)	АКШ+ пл. МК на жестком опорном кольце (II)	<i>p</i>
Фракция выброса, %	45,0 [41,0; 48,0]	45,0 [39,0; 49,0]	$p_{1-2} = 1$
КДО, мл	146,0 [135,0; 160,0]	155,5 [140,8; 174,3]	$p_{1-2} = 1$
Межпапиллярная дистанция, мм	26 [25,2; 26,7]	26,1 [25,4; 27,1]	$p_{1-2} = 1$
Smp/Slп, %	35 [29; 40]	37 [34; 42]	$p_{1-2} = 0,758$
Диаметр ФК, мм	42 [40; 43]	42 [40; 44]	$p_{1-2} = 1$
Vena Contracta, мм	6,1 [5,4; 6,8]	6,1 [5,6; 7]	$p_{1-2} = 1$
Степень МР 2+, n (%)	23 (25,6%)	27 (30%)	$p_{1-2} = 0,832$
Степень МР 3+, n (%)	20 (22,2%)	20 (22,2%)	$p_{1-2} = 0,832$
Среднее давление в ЛА, мм рт.ст.	36 [31; 38]	36 [32; 40]	$p_{1-2} = 0,728$

для случая независимых групп. В парном и непарном U-критериях Мана-Уитни производился расчет смещения распределений с построением 95%-го доверительного интервала для смещения. Для сравнения качественных признаков зависимых групп использовался критерий Макнемара и точный критерий Фишера для независимых групп. Изучение попарных статистических взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции Пирсона для линейных связей и Спирмена для дополнительного выявления нелинейных связей. Для вычисления уровня p у коэффициента корреляции Пирсона требуется выполнение условия нормальности распределения у исследуемых данных, по причине

отсутствия нормальности у большинства исследуемых данных величина p для ненормально распределенных данных не приводится. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т. е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0,05$.

Результаты

Демографические данные

Возраст больных колебался от 45 до 72 лет (табл. 1). При анализе вышеперечисленных параметров статистически значимых различий между группами выявлено не было. Характеристики групп пациентов представлены в таблице 1.

Эхокардиографические данные

Дооперационную оценку степени митральной недостаточности проводили при помощи трансторакального эхокардиографического исследования на основе параметров, отражающих внутреннюю геометрию структур митрального клапана: диаметр фиброзного кольца, межклапильное расстояние, аннулопапиллярное расстояние, площадь натяжения створок, глубина коаптации створок. У 50 пациентов (55,6%) выявлена II степень митральной недостаточности, у 40 (44,4%) – III степень. При этом между группами статистически значимых различий между параметрами ЛЖ и МК получены не были. Данные исследований представлены в таблице 2.

Операционные данные

Подготовка пациентов к оперативному лечению выполнялась по стандартной методике в соответствии с общепринятыми мировыми протоколами. Первым этапом выполняли шунтирование коронарных артерий, при этом венозный графт использовался как для формирования секвенциальных шунтов, так и изолированных. После завершения этапа шунтирования у пациентов 1-й и 2-й групп осуществляли доступ к МК.

После визуализации митрального клапана происходила его комплексная оценка с изучением состояния створок, наличия их пролабирования в полость ЛП или, наоборот, втянутости в полость ЛЖ; удлинения, отрыва хорд; с измерением площади митрального клапана для выбора размера опорного кольца

пациентам 2-й группы. В случае необходимости применялись резекционные методики: триангулярная или квадриангулярная резекция задней створки и пликацией ФК МК одним или двумя П-образными швами на встречных прокладках. После завершения или в случае отсутствия необходимости вмешательства на створках или подклапанном аппарате МК пациентам 1-й группы аннулопластика выполнялась с использованием полоски из аутоперикарда по типу «мягкого опорного кольца» по собственной методике (патент на изобретение №2740122) [13], а пациентам 2-й группы – на жестком опорном кольце по общепринятой технике. Далее для подтверждения состоятельности клапана проводилась гидравлическая проба, заключающаяся в наполнении левого желудочка жидкостью (физиологический раствор 0,9%-го раствора натрия хлорида) и визуальном наблюдении наличия регургитации на клапане. В случае ее отсутствия результат пластики признавался положительным, операция завершалась. После восстановления сердечной деятельности и стабилизации параметров гемодинамики подтверждали отсутствие регургитации при помощи чреспищеводной эхокардиографии.

Время искусственного кровообращения и пережатия аорты достоверно не различалось между группами ($p = 1$). По количеству послеоперационных осложнений и госпитальной летальности между группами не было статистически значимой разницы. Эти результаты подробно представлены в таблице 3.

Таблица 3
Летальность и осложнения в послеоперационном периоде
Table 3
Mortality and complications in the postoperative period

Показатель	АКШ + пл. МК с использованием аутоперикардиальной полоски (I)	АКШ + пл. МК на жестком опорном кольце (II)	p
Время ИК, мин	148 [132; 162]	153 [129; 174]	$p_{1-2} = 1$
Время пережатия аорты, мин	84 [80; 90]	86 [79; 93]	$p_{1-2} = 1$
ИВЛ, часы	20 [14; 32]	20 [12; 34]	$p_{1-2} = 1$
СПОН, n	4	3	$p_{1-2} = 0,705$
ОССН, n	8	9	$p_{1-2} = 1$
ОДН, n	5	5	$p_{1-2} = 1$
ВАБК, n	1	2	$p_{1-2} = 1$
Кровотечение, n	2	2	$p_{1-2} = 1$
Летальность, n	1 (1,1%)	0 (0%)	$p_{1-2} = 0,478$
Койко-день в ОРИТ, n	3,0 [2,0; 5,0]	3,0 [2,0; 5,0]	$p_{1-2} = 1$
Имплантация ЭКС, n	1	2	$p_{1-2} = 1$

Таблица 4
Степень митральной регургитации перед выпиской из стационара
Table 4
Mitral regurgitation grade before discharge from the hospital

Степень МН	АКШ + пл. МК с использованием аутоперикардиальной полоски (I)	АКШ + пл. МК на жестком опорном кольце (II)	<i>p</i>
0 степень МН, n	12	12	$p_{1-2} = 0,816$
I степень МН, n	31	35	$p_{1-2} = 0,816$
КДО, мл	127 [115; 136]	128 [118; 139]	$p_{1-2} = 1$
ФВ, %	50 [45; 54]	49 [44; 52]	$p_{1-2} = 1$

При анализе данных, полученных на момент выписки из стационара, все пациенты имели 0–I степени митральной недостаточности, что свидетельствует о полноценном восстановлении функции МК после пластических операций. Кроме того, произошло статистически значимое уменьшение КДО и увеличение ФВ, что является признаком обратного ремоделирования ЛЖ. Подробные данные представлены в таблице 4.

Из 89 выписанных пациентов отдаленные результаты изучены у 59 больных; у 32 из I-й группы

и у 27 из 2-й группы. Таким образом, охват отдаленных результатов исследования составил 66,3%.

Средний срок наблюдения составил $44 \pm 7,4$ мес. За время наблюдения летальных исходов зарегистрировано не было. Была проведена оценка степени МР, а также параметров, по которым можно оценивать процессы ремоделирования ЛЖ – КДО и ФВ. Показатели отображены в таблице 5.

Отмечено, что по одному пациенту из обеих групп имели рецидивы МН III ст. Также у них наблюдали

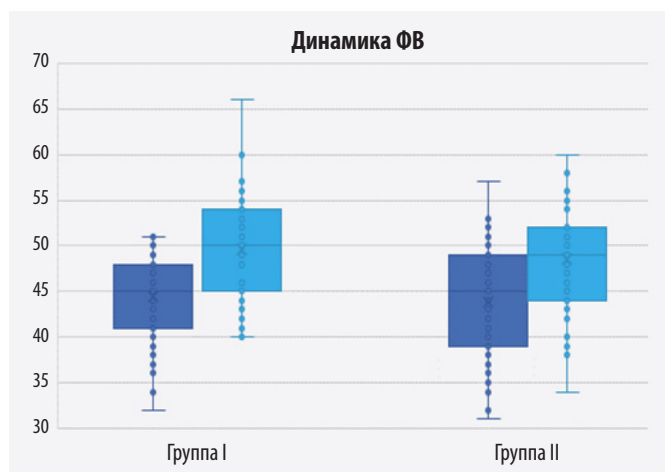


Рисунок 3. Динамика изменения ФВ в раннем послеоперационном периоде

Figure 3. Ejection fraction dynamics in the early postoperative period

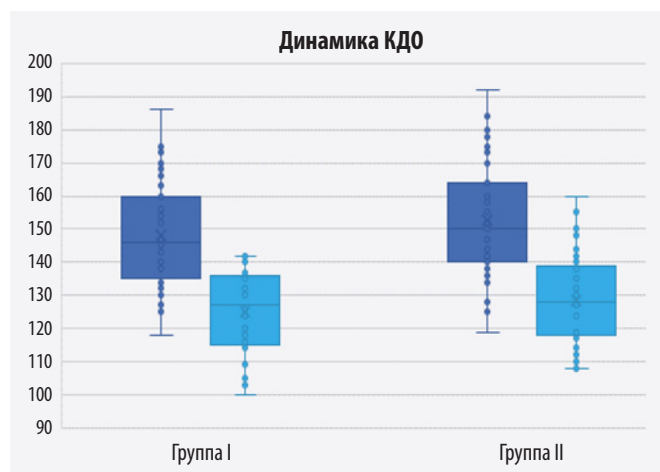


Рисунок 4. Динамика изменения КДО в раннем послеоперационном периоде

Figure 4. Dynamics of end-diastolic volume in the early postoperative period

Таблица 5
Выраженность МН, КДО и ФВ в отдаленном периоде наблюдения
Table 5

Mitral regurgitation severity, end-diastolic volume, and ejection fraction in the long-term follow-up

Степень МН	АКШ + пл. МК с использованием аутоперикардиальной полоски (I)	АКШ + пл. МК на жестком опорном кольце (II)	<i>p</i>
0-I степень МН, n	28	23	$p_{1-2} > 0,05$
II степень МН, n	3	3	$p_{1-2} = 1$
III степень МН, n	1	1	$p_{1-2} = 0,652$
КДО, мл	133 [126; 144]	137 [127; 147]	$p_{1-2} = 1$
ФВ, %	51 [45; 54]	50 [44; 54]	$p_{1-2} = 1$

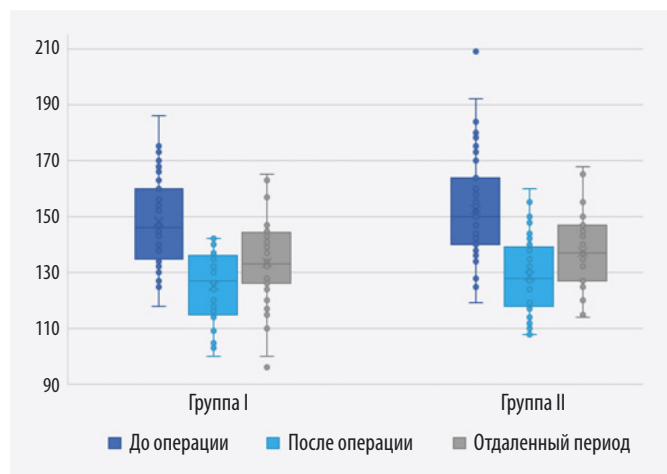


Рисунок 5. Динамика изменения КДО в отдаленном периоде. Достоверность изменений получена при сравнении показателей дооперационного периода (n1) с показателями раннего послеоперационного периода (n2) и показателями отдаленного периода (n3). Достоверных различий между n2 и n3 не выявлено

Figure 5. Dynamics of end-diastolic volume in the long-term period. The significance of the changes was obtained by comparing the parameters of the preoperative period (n1) with those of the early postoperative period (n2) and the long-term period (n3). There were no significant differences between n2 and n3

увеличенные объемы ЛЖ и сниженную ФВ вследствие развития и прогрессирования ишемической кардиомиопатии. В дальнейшем эти пациенты были реоперированы – выполнено протезирование МК. По данным трансторакальной ЭхоКГ у подавляющего большинства пациентов в обеих группах в отдаленном периоде не было выявлено отрицательной динамики по сравнению с ранним послеоперационным периодом. Размеры ЛЖ также не претерпели существенных изменений, а ФВ показала тенденцию к росту.

Обсуждение

Оптимальная стратегия лечения пациентов с ИМН остается предметом дискуссий. Оптимальная медикаментозная терапия, безусловно показанная всем пациентам, не всегда способна замедлить прогрессирование заболевания или устранить симптомы. Поэтому каждый пациент должен быть проконсультирован врачами разных специальностей: кардиологом, кардиохирургом, рентгеноэндоваскулярным хирургом для определения максимально эффективной тактики лечения [14, 15].

В исследовании СОАРТ была продемонстрирована высокая эффективность транскатетерной имплантации MitraClip в группе пациентов с сохраненными резервами миокарда и выраженной недостаточностью МК [16]. Таким образом, данную процедуру уместно рассматривать в определенной когорте больных, сходной по характеристикам с включенной в данное исследование. В то же время открытые кардиохирургические

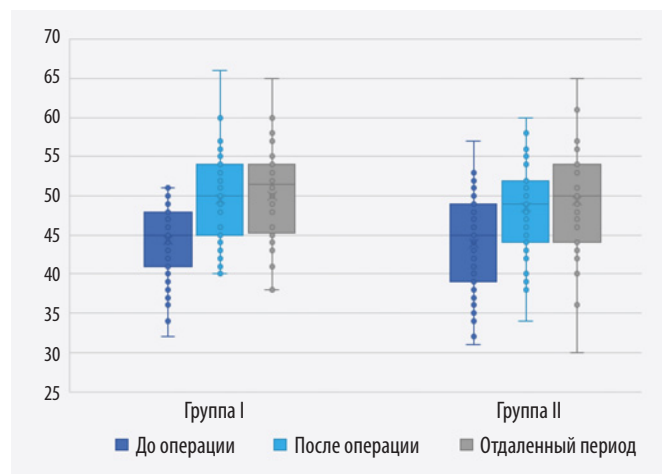


Рисунок 6. Динамика изменения ФВ в отдаленном периоде. Достоверность изменений получена при сравнении показателей дооперационного периода (n1) с показателями раннего послеоперационного периода (n2) и показателями отдаленного периода (n3). Достоверных различий между n2 и n3 не выявлено

Figure 6. Ejection fraction dynamics in the long-term period. The significance of the changes was obtained by comparing the parameters of the preoperative period (n1) with those of the early postoperative period (n2) and the long-term period (n3). There were no significant differences between n2 and n3

вмешательства на МК позволяют одномоментно выполнить несколько процедур, включая реваскуляризацию миокарда, абляцию сопутствующей аритмии и др. Хирургическая коррекция ИМН продемонстрировала положительные клинические и эхокардиографические результаты у большинства пациентов в различных исследованиях. Однако зачастую в упомянутых работах не наблюдается значимого обратного ремоделирования ЛЖ или рецидивирует ИМН. Хотя протезирование МК ликвидирует проблему рецидива МР, а исследование CTSN выявило снижение случаев повторных госпитализаций по сравнению с группой пластических операций на МК, эта процедура не вызывает обратного ремоделирования ЛЖ и не улучшает показатель выживаемости пациентов [17].

Ретроспективный анализ большой группы пациентов с ИМН, в которую вошел 351 пациент, выполнен в работе Ю.А. Шнейдера и соавт. (2016). Были выделены 2 группы пациентов: с умеренной ИМН (102 пациента) и выраженной ИМН (249 пациентов). Всем пациентам с выраженной ИМН выполнено АКШ в сочетании с коррекцией МР, а с умеренной ИМН коррекция МР проводилась только 31,3% пациентов. Коррекция МР включала различные виды пластических операций, протезирование МК. Средний срок наблюдения составил $65,9 \pm 12,4$ мес. Сравнения различных методов коррекции ИМН не проводилось, однако было выявлено преимущество группы, перенесшей сочетанное вмешательство, в выживаемости, динамике функционального класса ХСН [18].

В рамках нашего исследования получены оптимальные непосредственные и отдаленные результаты, демонстрирующие низкую послеоперационную летальность, малое число рецидивов МР, отсутствие выраженной резидуальной МН. Группы не отличались по времени искусственного кровообращения, ишемии миокарда, таким образом, применение разработанной техники не приводит к увеличению продолжительности операции.

Выводы

В рамках данного исследования было проведено сравнительное изучение методов аннулопластики митрального клапана с использованием полоски из аутоперикарда по типу «мягкого опорного кольца» и жесткого опорного кольца при ИМН. Ближайшие результаты показали отсутствие рецидивов МР, низкое количество интра- и послеоперационных осложнений, выраженное обратное ремоделирование ЛЖ. В отдаленном периоде наблюдения получены стабильные результаты, лишь по одному пациенту из каждой группы имели рецидивы МН. Обратное ремоделирование ЛЖ сохранялось в течение всего периода наблюдения. Достоверных различий между группами не получено ни по одному показателю, что свидетельствует о том, что разработанный метод аннулопластики не уступает традиционной технике применения жесткого опорного кольца. При этом в большей степени учитывает индивидуальные клинические характеристики пациента.

Дальнейшие исследования в этой области помогут оптимизировать стратегии лечения, минимизировать риски вмешательств и улучшить отдаленные результаты хирургической коррекции ИМН.

Вклад авторов

Обзор литературы: В.Е. Вайкин, А.Б. Гамзаев
Сбор, анализ и интерпретация данных: М.В. Рязанов, С.А. Журко

Подготовка текста: В.Е. Вайкин, Д.Д. Жильцов, С.А. Федоров, Г.В. Большухин

Редактирование текста: В.Е. Вайкин, С.А. Журко, К.М. Аминов

Проверка критически важного содержания: Е.Б. Шахов, А.Н. Шаматовский, С.А. Федоров, Г.В. Большухин

Утверждение окончательного варианта статьи:

В.Е. Вайкин, А.Б. Гамзаев

Author contributions

Literature review: Vaykin, Gamzaev

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Ryazanov, Zhurko

Manuscript drafting: Vaykin, Zhiltsov, Fedorov, Bolshukhin

Manuscript revising: Vaykin, Zhurko, Aminov

Critical review for important intellectual content: Shakhov, Shamatolskiy, Fedorov, Bolshukhin

Final approval of the version to be published: Vaykin, Gamzaev

Литература/References

1. Varadarajan P, Sharma S, Heywood JT, Pai RG. High prevalence of clinically silent severe mitral regurgitation in patients with heart failure: role for echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(12):1458–1461. PMID: 17138029. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2006.06.009>
2. Goliasch G, Bartko PE, Pavo N, et al. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2018;39(1):39–46. PMID: 29020337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx402>
3. Dziadzko V, Clavel MA, Dziadzko M, et al. Outcome and undertreatment of mitral regurgitation: a community cohort study. *Lancet.* 2018;391(10124):960–969. PMID: 29536860. PMCID: PMC5907494. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30473-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30473-2)
4. Жбанов И.В., Молочков А.В., Шабалкин Б.В. *Реконструктивная хирургия осложненных форм ишемической болезни сердца.* Практика; 2013.
5. Zhanov IV, Molochkov AV, Shabalkin BV. *Reconstructive Surgery of Complicated Forms of Coronary Heart Disease.* Praktika; 2013. (In Russ.).
6. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation.* 2001;103(13):1759–1764. PMID: 11282907. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.13.1759>
7. Sannino A, Smith RL 2nd, Schiattarella GG, Trimarco B, Esposito G, Grayburn PA. Survival and cardiovascular outcomes of patients with secondary mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2017;2(10):1130–1139. PMID: 28877291. PMCID: PMC5710448. <https://doi.org/10.1001/jama-cardio.2017.2976>
8. Hung J, Papakostas L, Tahta SA, et al. Mechanism of recurrent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: continued LV remodeling as a moving target. *Circulation.* 2004;110(11 Suppl 1):II85–II90. PMID: 15364844. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000138192.65015.45>
9. Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Асымбекова Э.У., Тураханов Т.К. Деформация миокарда левого желудочка и папиллярных мышц митрального клапана у больных с ишемической болезнью сердца и ишемической митральной регургитацией. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2019;12(2):100–109. <https://doi.org/10.17116/kardio201912021100>
10. Buziashvili YuI, Koksheneva IV, Asymbekova EU, Turakhonov TK. Left ventricular and papillary muscles deformation in patients with coronary artery disease and ischemic mitral regurgitation. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2019;12(2):100–109. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kardio201912021100>
11. Корней С.М., Мершин К.В., Лепилин П.М., Королев С.В., Ширяев А.А., Акчурин Р.С. Умеренная дисфункция митрального клапана: определение объема вмешательства и отдаленная выживаемость. *Анналы хирургии.* 2011;(6):22–29.
12. Korney SM, Merishin KV, Lepilin PM, Korolev SV, Shiriaev AA, Akchurin RS. Moderate dysfunction of mitral valve - intervention extent determination and late survival. *Annaly khirurgii.* 2011;(6):22–29. (In Russ.).
13. Li B, Wu H, Sun H, et al. Long-term outcomes of mitral valve annuloplasty versus subvalvular sparing replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *Cardiol J.* 2019;26(3):265–274. PMID: 29570209. PMCID: PMC8086664. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2018.0006>
14. Malhotra AK, Evans AS, Weiner MM, Ramakrishna H. Ischemic mitral regurgitation: a paradigm shift in surgical management?. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(1):580–585. PMID: 29203301. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.05.045>

12. Chan KM, Punjabi PP, Flather M, et al; RIME Investigators. Coronary artery bypass surgery with or without mitral valve annuloplasty in moderate functional ischemic mitral regurgitation: final results of the Randomized Ischemic Mitral Evaluation (RIME) trial. *Circulation*. 2012;126(21):2502–2510. PMID: 23136163. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.143818>

13. Вайкин В.Е., Рязанов М.В., Жильцов Д.Д. и др. Модифицированная пластика митрального клапана при его недостаточности ишемического генеза. *Современные технологии в медицине*. 2021;13(2):59–67. <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.2.07>

Vaykin VE, Ryazanov MV, Zhiltsov DD, et al. Modified mitral valve repair with its insufficiency of ischemic genesis. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2021;13(2):59–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.2.07>

14. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2011;97(20):1675–1680. PMID: 21807656. <https://doi.org/10.1136/hrt.2011.225789>

15. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124(23):e652–e735. Published correction appears in *Circulation*. 2011;124(25):e957. PMID: 22064599. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31823c074e>

16. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2307–2318. PMID: 30280640. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806640>

17. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, et al; CTSN. Two-year outcomes of surgical treatment of severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2016;374(4):344–353. PMID: 26550689. PMID: PMC4908819. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1512913>

18. Шнейдер Ю.А., Антипов Г.Н., Исаев М.В., Михеев А.А. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца, осложненной митральной недостаточностью. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2016;9(5):29–41. <https://doi.org/10.17116/kardio20169529-35>

Shneider YuA, Antipov GN, Isayan MV, Mikheev AA. Surgical treatment of coronary artery disease complicated by mitral insufficiency. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2016;9(5):29–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kardio20169529-35>

Сведения об авторах

Вайкин Виктор Евгеньевич, сердечно-сосудистый хирург, Научно-исследовательский институт – Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. акад. Б.А. Королева (Нижний Новгород, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6217-9593>

Гамзаев Алишир Баги Оглы, д. м. н., научный сотрудник кафедры рентгенэндоваскулярных методов лечения и диагностики, Приволжский исследовательский медицинский университет; сердечно-сосудистый хирург, Научно-исследовательский институт – Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. акад. Б.А. Королева (Нижний Новгород, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7617-9578>

Рязанов Михаил Валерьевич, к. м. н., доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии имени Б.А. Королева, Приволжский исследовательский медицинский университет; заведующий КХО № 3, Научно-исследовательский институт – Специализированная кардиохирургическая клиническая больница

им. акад. Б.А. Королева (Нижний Новгород, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5195-3608>

Аминов Комрон Мирзокаримович, сердечно-сосудистый хирург, Научно-исследовательский институт – Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. акад. Б.А. Королева (Нижний Новгород, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-7495-7468>

Шахов Евгений Борисович, д. м. н., научный сотрудник кафедры рентгенэндоваскулярных методов лечения и диагностики, Приволжский исследовательский медицинский университет; сердечно-сосудистый хирург, Научно-исследовательский институт – Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. акад. Б.А. Королева (Нижний Новгород, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4967-3252>

Жильцов Дмитрий Дмитриевич, к. м. н., сердечно-сосудистый хирург, Научно-исследовательский институт – Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. акад. Б.А. Королева (Нижний Новгород, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2244-9664>

Шаматовский Александр Николаевич, сердечно-сосудистый хирург, Научно-исследовательский институт – Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. акад. Б.А. Королева (Нижний Новгород, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2453-9257>

Журко Сергей Александрович, к. м. н., сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением КХО № 2, Научно-исследовательский институт – Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. акад. Б.А. Королева (Нижний Новгород, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5222-1329>

Федоров Сергей Андреевич, к. м. н., сердечно-сосудистый хирург, Научно-исследовательский институт – Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. акад. Б.А. Королева (Нижний Новгород, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5930-3941>

Большухин Георгий Владимирович, сердечно-сосудистый хирург, Научно-исследовательский институт – Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. акад. Б.А. Королева (Нижний Новгород, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3159-3326>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Victor E. Vaykin, Cardiovascular Surgeon, Scientific Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6217-9593>

Alishir B.O. Gamzaev, Dr. Sci. (Med.), Researcher, Department of Image-Guided Diagnosis and Treatment, Privolzhsky Research Medical University; Cardiovascular Surgeon, Scientific Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7617-9578>

Mikhail V. Ryazanov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor at the Hospital Surgery Department named after B.A. Korolev, Privolzhsky Research Medical University; Head of the Cardiac Surgery Unit No. 3, Scientific Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5195-3608>

Komron M. Aminov, Cardiovascular Surgeon, Scientific Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-7495-7468>

Evgenii B. Shakhov, Dr. Sci. (Med.), Researcher, Department of Image-Guided Diagnosis and Treatment, Privolzhsky Research Medical University; Cardiovascular Surgeon, Scientific Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4967-3252>

Dmitrii D. Zhiltsov, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Scientific Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2244-9664>

Alexandr N. Shamatolskiy, Cardiovascular Surgeon, Scientific Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2453-9257>

Sergey A. Zhurko, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Head of the Cardiac Surgery Unit No. 2, Scientific Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5222-1329>

Sergey A. Fedorov, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Scientific Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5930-3941>

Georgii V. Bolshukhin, Cardiovascular Surgeon, Scientific Research Institute – Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev (Nizhny Novgorod, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3159-3326>

Conflict of interest: none declared.



Оценка прогностической значимости уровня лактата и дефицита оснований артериальной крови у пациентов после операций на поджелудочной железе: ретроспективный анализ

©Б.С. Эзугбая^{1*}, В.А. Аветисян¹, М.А. Джопуа², Г.С. Эзугбая⁴, К.Б. Алмашова⁵, Д.Д. Шевчук⁴, С.А. Федоров¹, Е.В. Зуев¹, В.А. Корячкин³

¹АО «Ильинская больница», Московская область, г.о. Красногорск, Россия

²Клинический госпиталь Лапино, Московская область, Лапино, Россия

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

⁵Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

* Б.С. Эзугбая, 143421, Московская область, г.о. Красногорск, ул. Рублевское предместье, 2 к. 2, ezugbaia.b.s@gmail.com

Поступила в редакцию 28 ноября 2023 г. Исправлена 30 января 2024 г. Принята к печати 10 февраля 2024 г.

Резюме

Введение: Несмотря на развитие хирургической тактики и различных схем терапии, послеоперационная летальность при хирургии поджелудочной железы остается высокой и составляет 3,8%. Уровни лактата и дефицита оснований отражают метаболические изменения в организме и представляют большой интерес в качестве прогностических маркеров внутригоспитальной летальности.

Цель исследования: Оценить прогностическую значимость уровней лактата и дефицита оснований артериальной крови у пациентов после операций на поджелудочной железе.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ базы данных пациентов, прооперированных на поджелудочной железе ($n = 134$) в период с 2019–2023 г. Больные были разделены на две группы: группа 1 ($n = 11$) – пациенты, умершие в госпитале в послеоперационном периоде, группа 2 ($n = 123$) – пациенты, выписанные из стационара.

Результаты: В группе 1 уровень лактата при поступлении был значимо выше, чем в группе 2 (5,61 (2,51–11,13) ммоль/л и 1,84 (1,33–2,98) ммоль/л соответственно, $p < 0,001$). В динамике на первые сутки в 1-й группе – 3,60 (2,41–4,24) ммоль/л, во 2-й группе – 2,27 (1,72–3,64), $p < 0,001$. На вторые сутки в 1-й группе – 2,55 (1,43–3,54) ммоль/л, во 2-й группе – 1,40 (1,16–1,92) ммоль/л, $p = 0,001$. На третьи сутки в 1-й группе – 1,85 (1,57–2,91) ммоль/л, во 2-й группе – 1,24 (1,14–1,54) ммоль/л, $p = 0,002$. Уровень дефицита оснований также был в 1-й группе выше по сравнению со 2-й (–7,50 (–10,75–(–5,40)) ммоль/л и –4,00 (–5,30–(–2,35)) ммоль/л соответственно, $p = 0,001$). В динамике на первые сутки в 1-й группе –5,20 (–6,9–(–1,40)) ммоль/л, во 2-й группе –2,70 (–4,00–(–0,80)), $p = 0,002$. На вторые сутки в 1-й группе – 1,90 (–7,00–(–1,40)) ммоль/л, во 2-й группе – 1,62 (–0,80–3,50) ммоль/л, $p = 0,006$. На третьи сутки в 1-й группе –1,25 (–8,00–2,3) ммоль/л, во 2-й группе – 2,55 (0,80–3,80) ммоль/л, $p = 0,027$. Площадь под ROC-кривой взаимосвязи уровня лактата и летального исхода составила 0,833, 95% ДИ: 0,704–0,962, $p < 0,001$. Значение в точке cut-off составило 2,5 ммоль/л, чувствительность и специфичность – 81,8 и 69,1% соответственно. Площадь под ROC-кривой взаимосвязи уровня дефицита оснований и летального исхода составила 0,801, 95% ДИ: 0,657–0,945, $p = 0,001$. Значение в точке cut-off составило –6,6 ммоль/л, чувствительность 72,7% и специфичность 84,6%. При сравнении значений площади под ROC-кривыми между собой существенных различий не обнаружено ($p = 0,520$).

Выводы: Уровень лактата артериальной крови и дефицит оснований одинаково обладают хорошей прогностической значимостью внутригоспитальной летальности у пациентов, прооперированных на поджелудочной железе.

Ключевые слова: лактат, дефицит оснований, прогнозирование летальности, поджелудочная железа

Цитировать: Эзугбая Б.С., Аветисян В.А., Джопуа М.А. и др. Оценка прогностической значимости уровня лактата и дефицита оснований артериальной крови у пациентов после операций на поджелудочной железе: ретроспективный анализ. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(2):26–33. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-26-33>



Assessing the Prognostic Significance of Lactate Levels and Arterial Base Excess in Patients After Pancreatic Surgery: A Retrospective Analysis

©Beka S. Ezugbaia^{1*}, Vaagn A. Avetisian¹, Maksim A. Dzhopua², Georgiy S. Ezugbaya⁴,
Karina B. Almashova⁵, Daniil D. Shevchuk⁴, Sergey A. Fedorov¹, Evgeniy V. Zuev¹, Victor A. Koriachkin³

¹ Ilyinskaya Hospital, Krasnogorsk municipal district, Moscow Region, Russian Federation

² Lapino Clinical Hospital, Lapino, Moscow Region, Russian Federation

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

⁵ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

* Beka S. Ezugbaia, Ilyinskaya Hospital, building 2, ulitsa Rublevskoe predmestye 2, Krasnogorsk municipal district, 143421, Moscow Region, Russian Federation, ezugbaia.b.s@gmail.com

Received: November 28, 2023. Received in revised form: January 30, 2024. Accepted: February 10, 2024.

Abstract

Background: Despite advances in surgical approaches and various treatment regimens, postoperative mortality after pancreatic surgery remains high (3.8%). Lactate levels and base excess show metabolic changes in the body and are useful prognostic markers of in-hospital mortality.

Objective: To evaluate the prognostic significance of lactate levels and arterial base excess in patients after pancreatic surgery.

Materials and methods: We retrospectively analyzed a database of patients who underwent pancreatic surgery (n=134) between 2019 and 2023. The patients were grouped: group 1 (n=11) for the patients who died in the hospital in the postoperative period and group 2 (n=123) for the patients discharged from the hospital.

Results: In group 1, the lactate level at the time of admission was significantly higher than in group 2: 5.61 (2.51-11.13) mmol/L and 1.84 (1.33-2.98) mmol/L, respectively, $P < .001$. Changes of this parameter on day 1: 3.60 (2.41-4.24) mmol/L in group 1 and 2.27 (1.72-3.64) in group 2, $P < .001$. On day 2: 2.55 (1.43-3.54) mmol/L in group 1 and 1.40 (1.16-1.92) mmol/L in group 2, $P = .001$. On day 3: 1.85 (1.57-2.91) mmol/L in group 1 and 1.24 (1.14-1.54) mmol/L in group 2, $P = .002$. The base excess was also higher in group 1 compared with group 2: -7.50 (-10.75-(-5.40)) mmol/L and -4.00 (-5.30-(-2.35)) mmol/L, respectively, $P = .001$. Changes of this parameter on day 1: -5.20 (-6.90-(-1.40)) mmol/L in group 1 and -2.70 (-4.00-(-0.80)) in group 2, $P = .002$. On day 2: -1.90 (-7.00-(-1.40)) mmol/L in group 1 and 1.62 (-0.80-3.50) mmol/L in group 2, $P = .006$. On day 3: -1.25 (-8.00-2.3) mmol/L in group 1 and 2.55 (0.80-3.80) mmol/L in group 2, $P = .027$. The area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) for relationship between lactate level and death was 0.833, 95% CI: 0.704-0.962, $P < .001$. The cutoff point value was 2.5 mmol/L, whereas sensitivity and specificity were 81.8% and 69.1%, respectively. The AUROC for relationship between base excess and death was 0.801, 95% CI: 0.657-0.945, $P = .001$. The cutoff point value was -6.6 mmol/L, whereas sensitivity and specificity were 72.7% and 84.6%, respectively. When comparing the AUROC values, we found no significant differences ($P = .520$).

Conclusions: Arterial blood lactate and base excess are equally good at predicting in-hospital mortality in patients undergoing pancreatic surgery.

Keywords: lactate, base excess, mortality prediction, pancreas

Cite this article as: Ezugbaia BS, Avetisian VA, Dzhopua MA, et al. Assessing the prognostic significance of lactate levels and arterial base excess in patients after pancreatic surgery: a retrospective analysis. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(2):26–33. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-26-33>

Введение

Рак поджелудочной железы в настоящий момент является четвертой по распространенности причиной смертности в структуре онкологических заболеваний в экономически развитых странах и в неутешительной перспективе в течение следующих нескольких лет станет второй по распространенности причиной смертности в структуре онкологических заболеваний [1]. Хирургическая резекция в сочетании с системной химиотерапией дает единственную надежду на излечение или долгосрочное выживание пациентов с раком поджелудочной железы [2].

В последние годы все большую популярность набирает подход, при котором даже местно-распространенные опухоли поддаются хирургической резекции с использованием схем неоадьювантной химиотерапии [3]. Несмотря на развитие хирургической тактики и различных схем терапии, послеоперационная летальность при хирургии поджелудочной железы остается

высокой и составляет 3,8% [4]. На частоту послеоперационных осложнений и летальности у пациентов после данных вмешательств влияют многие факторы. Невозможно переоценить роль интраоперационного расширенного гемодинамического мониторинга, а также мониторинга динамики маркеров тканевой гипоксии как в интраоперационном, так и в раннем послеоперационном периодах при прогнозировании различных осложнений [5]. В последнее время особое внимание привлекают методы периоперационного мониторинга метаболических маркеров и их взаимосвязь с исходами и осложнениями, однако данные исследования являются неоднозначными [6, 7].

Цель исследования

Оценить прогностическую значимость уровней лактата и дефицита оснований артериальной крови у пациентов после операций на поджелудочной железе.

Таблица 1
Характеристики исследуемых пациентов (M ± SD)
Table 1
Characteristics of the studied patients (M ± SD)

Параметры	Группа 1 (n = 11)	Группа 2 (n = 123)	p
Возраст, лет	62,1 ± 12,1	57,5 ± 14,5	0,801
Пол, м/ж	4 (36,4%)/7 (63,6%)	59 (48,0%)/64 (52,0%)	0,540
ИМТ, кг/м ²	26,3 ± 7,1	25,9 ± 6,9	0,855
ASA II	4 (36,4%)	51 (41,5%)	–
ASA III	6 (54,5%)	70 (56,9%)	–
ASA IV	1 (9,1%)	2 (1,6%)	–

Материалы и методы

Проведено одноцентровое когортное ретроспективное исследование электронной базы данных стационарных медицинских карт пациентов (n = 134) после оперативных вмешательств на поджелудочной железе в АО «Ильинская Больница» с 14 июля по 30 сентября 2019 г. (в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей», 2013 г.). Больные были разделены на две группы: группа 1 (n = 11) – пациенты с летальным исходом при госпитализации и группа 2 (n = 123) – пациенты, которые были выписаны из стационара. Критериями включения были плановое хирургическое вмешательство в области поджелудочной железы, лапаротомный доступ. Критериями исключения: возраст до 18 лет, отсутствие данных в медицинской информационной системе.

Средний возраст пациентов группы 1 составил 62,1 ± 12,1 лет, в группе 2 – 57,5 ± 14,5 лет. В 1-й группе было 4 пациента мужского пола (36,4%), 7 человек – женского пола (63,6%), во 2-й группе пациентов мужского пола было 59 (48,0%), женского пола – 64 (52,0%). Индекс массы тела (ИМТ) пациентов в группе 1 составлял 26,3 ± 7,1 кг/м², в группе 2 – 25,9 ± 6,9 кг/м². Распределение по уровню анестезиологической оценки физического статуса (ASA) выглядело следующим образом: ASA II в 1-й группе – 4 пациента, во 2-й группе – 51, ASA III в 1-й группе – 6 пациентов, во 2-й группе – 70 пациентов, ASA IV встречался в 1-й группе – 1 раз, во 2-й группе – 2 раза. Данные представлены в таблице 1.

В 54,5% случаев (n = 73) была проведена панкреатодуоденальная резекция, в 22,4% (n = 30) – тотальная панкреатэктомия, в 9,0% (n = 12) – дистальная резекция поджелудочной железы, в 7,5% (n = 10) случаев была выполнена центральная резекция поджелудочной железы, в 5,2% (n = 7) – панкреатосохраняющая

резекция двенадцатиперстной кишки и в 1,5% (n = 2) – цистпанкреатоэнтероанастомоз. Спектр оперативных вмешательств представлен в таблице 2.

Оперативные вмешательства были выполнены под общим эндотрахеальным наркозом. В качестве ингаляционного анестетика использовался севофлуран. Расширенный интраоперационный мониторинг включал инвазивное измерение артериального давления. При развитии гипотонии для коррекции артериального давления использовался норадреналин. Проводилась целенаправленная инфузионная терапия под постоянной оценкой вариабельности пульсового и систолического давлений, с динамикой метаболических маркеров (лактат, дефицит оснований, сатурация гемоглобина центральной венозной крови, веноартериальная разница парциального давления углекислого газа). В послеоперационном периоде выполнялась мультимодальная аналгезия, которая включала эпидуральную блокаду раствором местного анестетика (ропивакаин 0,2%), внутривенное введение нестероидных противовоспалительных препаратов и парацетамола, контролируемое пациентом введение фентанила.

Таблица 2
Спектр оперативных вмешательств
Table 2
Spectrum of surgical procedures

Оперативное вмешательство	n (%)
Панкреатодуоденальная резекция	73 (54,5%)
Тотальная панкреатэктомия	30 (22,4%)
Дистальная резекция поджелудочной железы	12 (9,0%)
Центральная резекция поджелудочной железы	10 (7,5%)
Панкреатосохраняющая резекция двенадцатиперстной кишки	7 (5,2%)
Цистпанкреатоэнтероанастомоз	2 (1,5%)

Фиксировали уровни лактата (ммоль/л) и дефицита оснований (ммоль/л), набранные из артериальной крови в конце оперативного вмешательства или непосредственно при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии, затем в первые, 2-е и 3-и сут. послеоперационного периода.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программы IBM SPSS Statistics V26 (IBM Corporation, США). Нормальность распределения количественных данных проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Нормально распределенные данные описывали с помощью средних значений (М) и стандартного отклонения (SD). Данные, распределение которых отличалось от нормального, описывались с помощью медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1–Q3). Сравнение данных, распределение которых отличалось от нормального, проводили с помощью непараметрического метода U-критерия Манна-Уитни. Оценку диагностической значимости проводили методом анализа ROC-кривых. Сравнение областей под ROC-кривыми проводили методом ДеЛонга. Выявленные взаимосвязи считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При сравнении уровня лактата артериальной крови между пациентами с развившимся летальным исходом и выписанными из стационара были получены статистически значимые различия ($p < 0,001$) и их медианы составили 5,61 и 1,84 ммоль/л соответственно. В динамике на первые, 2-е и 3-и сут. также значительно различались, причем в группе 1 уровень лактата

артериальной крови был значимо выше. Уровень дефицита оснований был существенно ниже у пациентов с летальным исходом (Me –7,50 ммоль/л) по сравнению с выжившими пациентами (Me –4,00 ммоль/л, $p = 0,001$). В динамике на первые, 2-е и 3-и сут. медиана уровня дефицита оснований была существенно ниже в группе 1. Данные представлены в таблице 3 и рисунках 1 и 2.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза летального исхода и уровня лактата артериальной крови, составила 0,833 с 95% ДИ: 0,704–0,962. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение уровня лактата в точке cut-off равно 2,5 ммоль/л. При уровне лактата, равном или превышающем данное значение, прогнозировался высокий риск летального исхода. Чувствительность и специфичность метода составили 81,8 и 69,1% соответственно.

Площадь по ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза летального исхода и уровня дефицита оснований артериальной крови, составила 0,801 с 95% ДИ: 0,657–0,945. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,001$). Пороговое значение уровня дефицита оснований артериальной крови в точке cut-off равно –6,6 ммоль/л. При уровне дефицита оснований равном (или меньшим) данному значению прогнозировался высокий риск летального исхода. Чувствительность и специфичность метода составили 72,7 и 84,6% соответственно.

При сравнении обеих прогностических моделей методом ДеЛонга статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,520$). Данные представлены на рисунке 3.

Таблица 3
Сравнение лабораторных маркеров метаболизма
Table 3
Comparison of laboratory markers of metabolism

Показатель	Группа				p
	Первая		Вторая		
	Me	Q1–Q3	Me	Q1– 3	
Лактат при поступлении в ОРИТ, ммоль/л	5,61	2,51–11,13	1,84	1,33–2,98	< 0,001*
Лактат на 1-е сут., ммоль/л	3,60	2,41–4,24	2,27	1,72–3,64	< 0,001*
Лактат на 2-е сут., ммоль/л	2,55	1,43–3,54	1,40	1,16–1,92	0,001*
Лактат на 3-и сут., ммоль/л	1,85	1,57–2,91	1,24	1,14–1,54	0,002*
BE при поступлении в ОРИТ, ммоль/л	–7,50	–10,75–(–5,40)	–4,00	–5,30–(–2,35)	0,001*
BE на 1-е сут., ммоль/л	–5,20	–6,90–(–1,40)	–2,70	–4,00(–0,80)	0,002*
BE на 2-е сут., ммоль/л	–1,90	–7,00–1,90	1,62	–0,80–3,50	0,006*
BE на 3-и сут., ммоль/л	–1,25	–8,00–2,30	2,55	0,80–3,80	0,027*

Прим.: BE – дефицит оснований (base excess)

* – $p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни

Note: BE, base excess

* – $P < .05$, Mann-Whitney U test

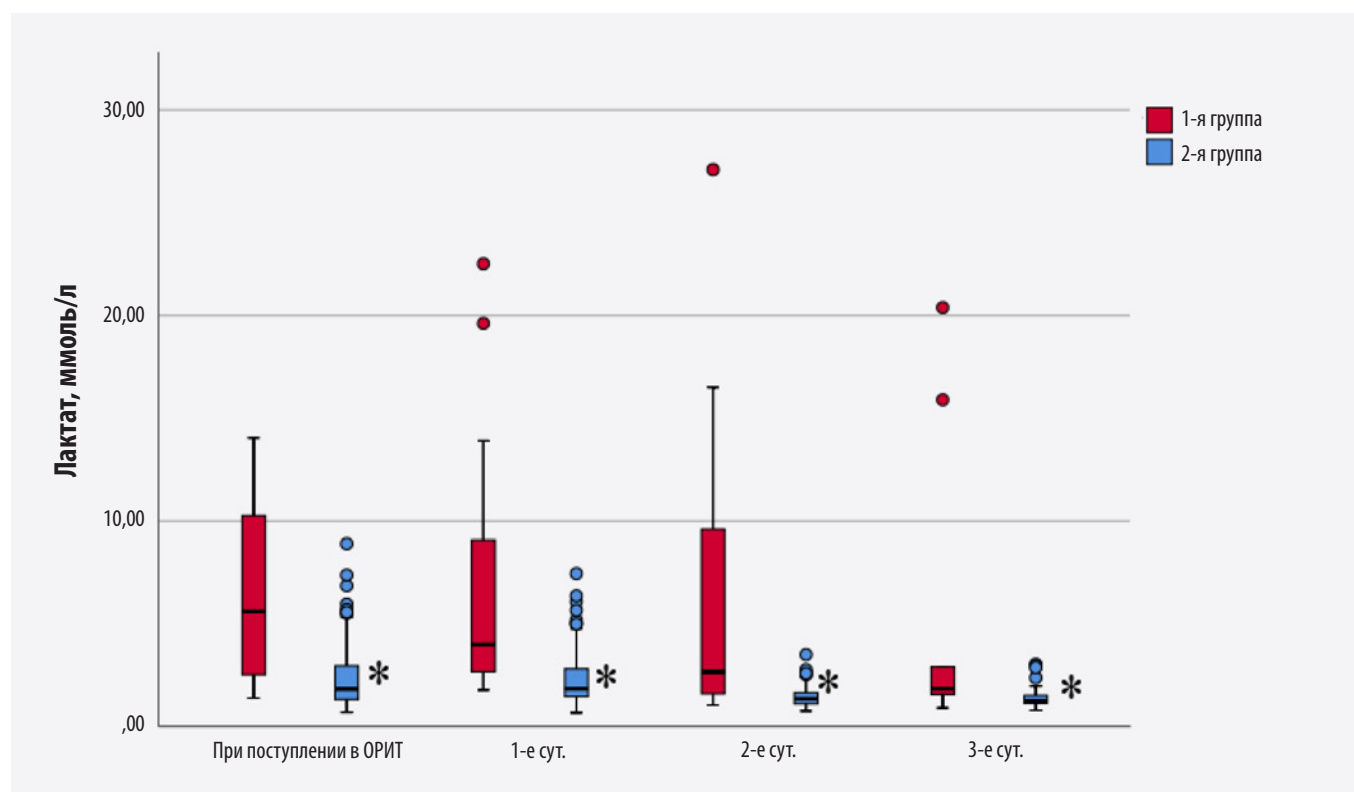


Рисунок 1. Динамика уровня лактата
 * – $p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни
 Figure 1. Lactate level over time
 * – $P < .05$, Mann-Whitney U test

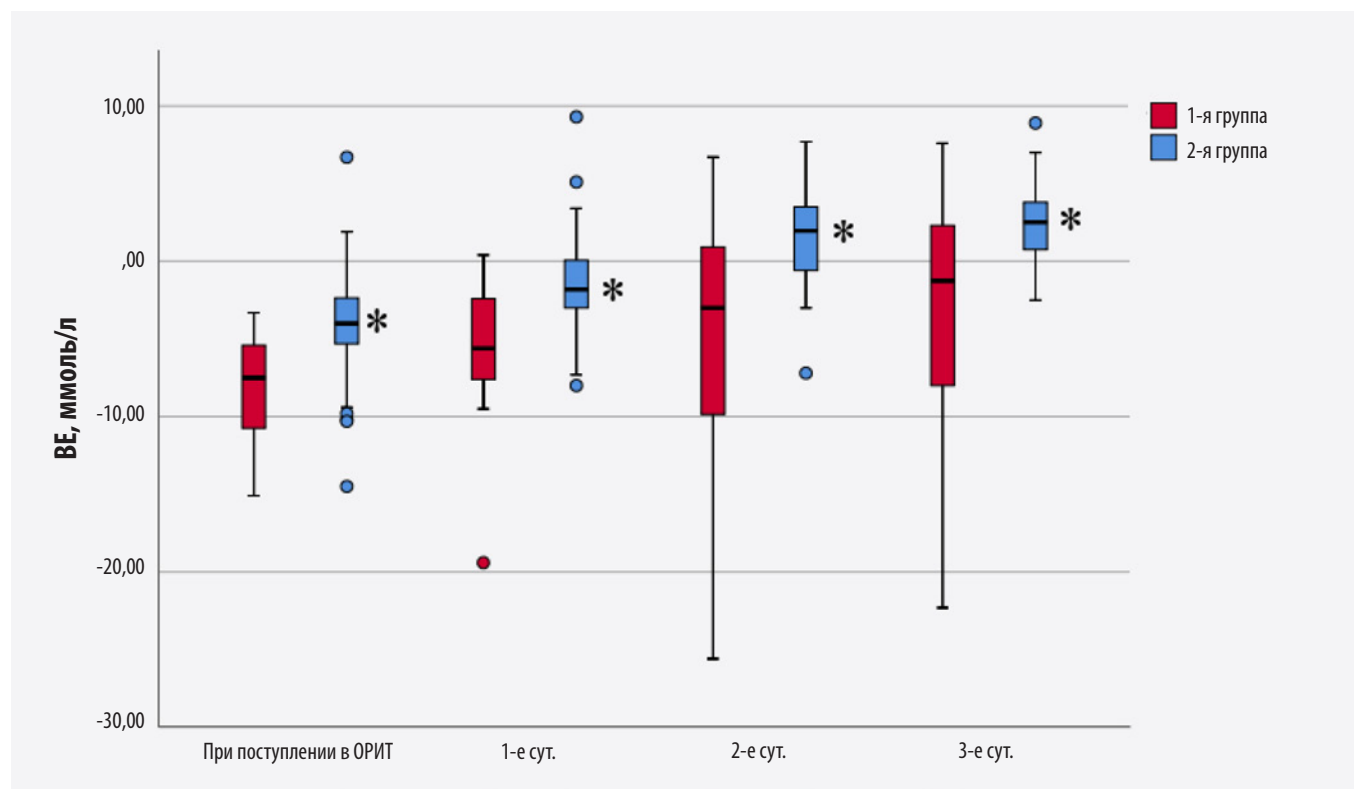


Рисунок 2. Динамика уровня дефицита оснований
 * – $p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни
 Figure 2. Base excess over time
 * – $P < .05$, Mann-Whitney U test

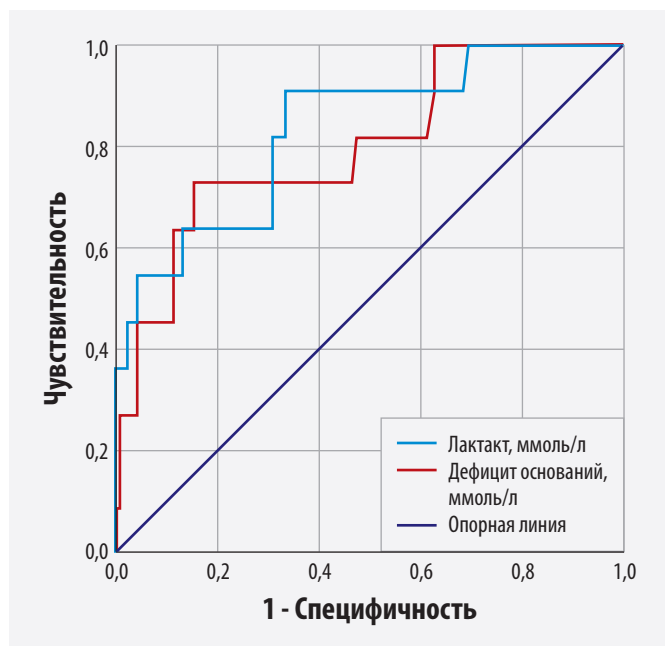


Рисунок 3. ROC-анализ взаимосвязи уровня лактата артериальной крови, дефицита оснований и летальности
Figure 3. ROC analysis of the relationship between arterial blood lactate levels, base excess, and mortality

Обсуждение

Гиперлактатемия типа А часто встречается у пациентов в критическом состоянии и обычно связана с кислородным дефицитом, возникающим в результате тканевой гипоксии и перехода на анаэробный гликолиз [8, 9]. При гиперлактатемии типа В признаки системной гипоперфузии не наблюдаются. Бета-адреномиметики, в частности адреналин, могут вызывать усиление гликолиза в скелетных мышцах, что приводит к увеличению выработки лактата. Другой причиной повышения уровня молочной кислоты может быть митохондриальная дисфункция, в основе которой могут лежать наследственные заболевания или влияние лекарственных препаратов. Дефицит тиамина также может привести к лактатацидозу, так как тиамин является необходимым кофактором для двух ключевых ферментов цикла Кребса: пируватдегидрогеназы и альфа-кетоглутаратдегидрогеназы. Нарушение печеночного клиренса лактата по причине острой или хронической печеночной недостаточности также приводит к значительному накоплению молочной кислоты в крови [10]. Высокий уровень молочной кислоты в отделениях интенсивной терапии связан с неблагоприятными исходами как у пациентов в критическом состоянии, так и у пациентов в послеоперационном периоде [11–14]. Гиперлактатемия после обширных хирургических вмешательств наблюдается довольно часто. Однако влияние дефицита оснований на летальность в отделении реанимации остается спорным [15, 16].

Повышение лактата связано с изменением микроциркуляции и развитием органной дисфункции [17].

Таким образом, гиперлактатемия может отражать вызванные воспалением микроциркуляторные изменения после операции. Хирургическое вмешательство вызывает сильную воспалительную реакцию с повышением уровня цитокинов. В исследовании R.S. Jawa и соавт. (2011) показали, что центральную роль при таких состояниях играет интерлейкин-6 [18]. B.C. Creagh-Brown и соавт. (2016) в крупном многоцентровом ретроспективном исследовании обнаружили, что внутрибольничная летальность была связана с повышенным уровнем лактата артериальной крови, причем не было разницы в плановой и экстренной хирургии. Положительная линейная взаимосвязь сохранялась вплоть до снижения уровня лактата ниже 2 ммоль/л [19]. В другом исследовании у пациентов после кардиохирургических оперативных вмешательств пороговым значением лактата был определен уровень 3,9 ммоль/л [20]. В нашем исследовании были получены сопоставимые результаты – уровень лактата артериальной крови выше 2,5 ммоль/л сопровождался повышением риска внутригоспитальной летальности.

Вопрос о лучшей прогностической ценности между уровнем лактата и дефицитом оснований до сих пор остается открытым. Исследования у пациентов с множественными травмами показали лучшую прогностическую значимость дефицита оснований по сравнению с лактатом [21]. С другой стороны, в исследовании у пациентов после операции никаких различий выявлено не было [22]. В недавнем исследовании B. Zante и соавт. (2018) также не выявили различий у пациентов кардиохирургического профиля [20]. В нашем исследовании уровень лактата артериальной крови и дефицит оснований были сопоставимы между собой при прогнозировании внутригоспитальной летальности.

Выводы

Уровень лактата артериальной крови и дефицит оснований одинаково обладают хорошей прогностической значимостью при прогнозировании внутригоспитальной летальности у пациентов, прооперированных на поджелудочной железе.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: В.А. Корячкин, Б.С. Эзугбая

Написание статьи: Б.С. Эзугбая, В.А. Аветисян, М.А. Джопуа, К.Б. Алмашова

Проведение статистического анализа: Б.С. Эзугбая, Г.С. Эзугбая, Д.Д. Шевчук

Исправление статьи: В.А. Корячкин, С.А. Федоров, Е.В. Зуев

Утверждение окончательной версии: В.А. Корячкин

Author contributions

Concept and design: Koriachkin, Ezugbaia

Manuscript drafting: Ezugbaia, Avetisian, Dzhopua, Almashova

Statistical analysis: Ezugbaia, Ezugbaya, Shevchuk

Manuscript revising: Koriachkin, Fedorov, Zuev

Final approval of the version to be published: Koriachkin

Литература/References

1. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014;74(11):2913–2921. Published correction appears in *Cancer Res.* 2014;74(14):4006. PMID: 24840647. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0155>
2. Hartwig W, Werner J, Jäger D, Debus J, Büchler MW. Improvement of surgical results for pancreatic cancer. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):e476–e485. PMID: 24079875. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70172-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70172-4)
3. Huang L, Jansen L, Balavarca Y, et al. Resection of pancreatic cancer in Europe and USA: an international large-scale study highlighting large variations. *Gut.* 2019;68(1):130–139. PMID: 29158237. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314828>
4. Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, et al. Locally advanced pancreatic cancer: neoadjuvant therapy with folfirinix results in resectability in 60% of the patients. *Ann Surg.* 2016;264(3):457–463. PMID: 27355262. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001850>
5. Kogan A, Preisman S, Bar A, et al. The impact of hyperlactatemia on postoperative outcome after adult cardiac surgery. *J Anesth.* 2012;26(2):174–178. PMID: 22113490. <https://doi.org/10.1007/s00540-011-1287-0>
6. Scheeren TW, Wiesenack C, Gerlach H, Marx G. Goal-directed intraoperative fluid therapy guided by stroke volume and its variation in high-risk surgical patients: a prospective randomized multicentre study. *J Clin Monit Comput.* 2013;27(3):225–233. PMID: 23558909. <https://doi.org/10.1007/s10877-013-9461-6>
7. Futier E, Constantin JM, Petit A, et al. Conservative vs restrictive individualized goal-directed fluid replacement strategy in major abdominal surgery: A prospective randomized trial. *Arch Surg.* 2010;145(12):1193–1200. PMID: 21173294. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.275>
8. Kopp R, Dommann K, Rossaint R, et al. Tissue oxygen saturation as an early indicator of delayed lactate clearance after cardiac surgery: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2015;15:158. PMID: 26518485. PMCID: PMC4628313. <https://doi.org/10.1186/s12871-015-0140-7>
9. Spiliotis J, Halkia E, Zouridis A, et al. Serum lactate as predictor of morbidity, mortality and long term survival in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Case Studies in Surgery.* 2015;1(1):41–46. <https://doi.org/10.5430/css.v1n1p41>
10. Hernandez G, Bellomo R, Bakker J. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Med.* 2019;45(1):82–85. PMID: 29754310. PMCID: PMC6334727. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5213-x>
11. Haas SA, Lange T, Saugel B, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2016;42(2):202–210. PMID: 26556617. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4127-0>
12. Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(10):610–623. PMID: 27573728. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.113>
13. Renew JR, Barbara DW, Hyder JA, Dearani JA, Riveira M, Pulido JN. Frequency and outcomes of severe hyperlactatemia after elective cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(3):825–830. PMID: 26687885. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.10.063>
14. Andersen LW, Holmberg MJ, Doherty M, et al. Postoperative lactate levels and hospital length of stay after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(6):1454–1460. PMID: 26456273. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2015.06.007>
15. Gale SC, Kocik JF, Creath R, Crystal JS, Dombrowski VY. A comparison of initial lactate and initial base deficit as predictors of mortality after severe blunt trauma. *J Surg Res.* 2016;205(2):446–455. PMID: 27664895. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.06.103>
16. Pfortmueller CA, Uehlinger D, von Haehling S, Schefold JC. Serum chloride levels in critical illness—the hidden story. *Intensive Care Med Exp.* 2018;6(1):10. PMID: 29654387. PMCID: PMC5899079. <https://doi.org/10.1186/s40635-018-0174-5>
17. Hernandez G, Boerma EC, Dubin A, et al. Severe abnormalities in microvascular perfused vessel density are associated to organ dysfunctions and mortality and can be predicted by hyperlactatemia and norepinephrine requirements in septic shock patients. *J Crit Care.* 2013;28(4):538.e9–538.e5. PMID: 23566729. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.11.022>
18. Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, Baumann H, Kulaylat M. Analytic review: interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care: part I: basic science. *J Intensive Care Med.* 2011;26(1):3–12. PMID: 21262749. PMCID: PMC6209321. <https://doi.org/10.1177/0885066610395678>
19. Creagh-Brown BC, De Silva AP, Ferrando-Vivas P, Harrison DA. Relationship between peak lactate and patient outcome following high-risk gastrointestinal surgery: influence of the nature of their surgery: elective versus emergency. *Crit Care Med.* 2016;44(5):918–925. PMID: 26757164. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001567>
20. Zante B, Reichensperner H, Kubik M, Kluge S, Schefold JC, Pfortmueller CA. Base excess is superior to lactate-levels in prediction of ICU mortality after cardiac surgery. *PLoS One.* 2018;13(10):e0205309. PMID: 30289956. PMCID: PMC6173442. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205309>
21. Davis JW, Dirks RC, Kaups KL, Tran P. Base deficit is superior to lactate in trauma. *Am J Surg.* 2018;215(4):682–685. PMID: 29409590. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.01.025>
22. Martin MJ, FitzSullivan E, Salim A, Brown CV, Demetriades D, Long W. Discordance between lactate and base deficit in the surgical intensive care unit: which one do you trust?. *Am J Surg.* 2006;191(5):625–630. PMID: 16647349. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2006.02.014>

Сведения об авторах

Эзугбая Бека Сосоевич, к. м. н., врач – анестезиолог-реаниматолог, отделение реанимации и интенсивной терапии, АО «Ильинская Больница» (г.о. Красногорск, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0271-4643>

Аветисян Ваагн Ашотович, к. м. н., врач – анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии, АО «Ильинская Больница» (г.о. Красногорск, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6555-7369>

Джопуа Максим Астамурович, врач – анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии-реаниматологии, Клинический госпиталь «Лапино» (Лапино, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9950-2814>

Эзугбая Георгий Сосоевич, студент 6-го курса, педиатрический факультет, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0004-4176-4557>

Алмашова Карина Булатовна, студентка 6-го курса, лечебный факультет, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия). <https://orcid.org/0009-0008-3905-1493>

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

Федоров Сергей Александрович, к. м. н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, АО «Ильинская Больница» (г.о. Красногорск, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8214-9826>

Зуев Евгений Владимирович, заведующий отделением анестезиологии, АО «Ильинская Больница» (г.о. Красногорск, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2787-8118>

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

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Beka S. Ezugbaia, Cand. Sci. (Med), Anesthesiologist-Intensivist, Intensive Care Division, Ilyinskaya Hospital (Krasnogorsk municipal district, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0271-4643>

Vaagn A. Avetisian, Cand. Sci. (Med), Anesthesiologist-Intensivist, Anesthesiology Division, Ilyinskaya Hospital (Krasnogorsk municipal district, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6555-7369>

Maksim A. Dzhopua, Anesthesiologist-Intensivist, Anesthesiology and Resuscitation Division, Lapino Clinical Hospital (Lapino, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9950-2814>

Georgiy S. Ezugbaya, 6th Year Student, Faculty of Pediatrics, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0004-4176-4557>

Karina B. Almashova, 6th Year Student, Faculty of Medicine, Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0008-3905-1493>

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

Sergey A. Fedorov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Intensive Care Division, Ilyinskaya Hospital (Krasnogorsk municipal district, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8214-9826>

Evgeniy V. Zuev, Head of the Anesthesiology Division, Ilyinskaya Hospital (Krasnogorsk municipal district, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2787-8118>

Victor A. Koriachkin, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Anesthesiology, Intensive Care, and Emergency Pediatrics Department named after V.I. Gordeev, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3400-8989>

Conflict of interest: none declared.



Влияние дозы внутривенного инсулина на скорость купирования диабетического кетоацидоза

©Ю.В. Быков^{1,2*}, А.Н. Обедин^{1,3}, А.А. Муравьева¹, О.В. Зинченко¹

¹Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

²Детская городская клиническая больница им. Г.К. Филиппского, Ставрополь, Россия

³Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1, Ставрополь, Россия

* Ю.В. Быков, Ставропольский государственный медицинский университет, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310, yubikov@gmail.com

Поступила в редакцию 7 ноября 2023 г. Исправлена 2 февраля 2024 г. Принята к печати 5 марта 2024 г.

Резюме

Актуальность: Диабетический кетоацидоз (ДКА) – острое и тяжелое осложнение сахарного диабета 1 типа с высоким проявлением у детей и подростков. Внутривенная (в/в) инсулинотерапия является основным компонентом интенсивной терапии ДКА, однако применение стандартных доз (0,1 ЕД/кг/ч) повышает риск развития отека головного мозга (ОГМ).

Цель исследования: Сравнить эффективность и безопасность низких (0,05 ЕД/кг/ч) и высоких (0,1 ЕД/кг/ч) доз в/в инсулина у детей и подростков на этапе купирования ДКА.

Материалы и методы: В рандомизированное слепое исследование было включено 86 детей в возрасте от 5 до 14 лет с проявлениями ДКА, экстренно госпитализированных в стационар. I группу составили 40 детей, которые получали низкие дозы в/в инсулина (0,05 ЕД/кг/ч), во II группу вошли 46 детей, получавшие стандартные дозы в/в инсулина (0,1 ЕД/кг/ч). По ходу интенсивной терапии сравнивали скорость купирования ДКА, снижение уровня гипергликемии до уровня 15 ммоль/л, фиксировали случаи возникновения гипогликемии, гипокалиемии, наличие отека диска зрительного нерва. Достоверность различий определяли при помощи критерия Манна-Уитни.

Результаты: Длительность течения ДКА в I и II группах была одинаковой. Скорость снижения гипергликемии до уровня 15 ммоль/л было более плавным у детей, получавших в/в инсулин в дозе 0,05 ЕД/кг/ч. Частота возникновения случаев гипогликемии, гипокалиемии, отека диска зрительного нерва была выше в группе детей, получавших в/в инсулин в стандартной дозе (0,1 ЕД/кг/ч).

Заключение: Низкие дозы в/в инсулина (0,05 ЕД/кг/ч) являются более безопасным вариантом в отношении осложнений (ОГМ), связанных с интенсивной терапией ДКА у детей и подростков и не уступают по эффективности стандартным рекомендуемым дозировкам инсулина (0,1 ЕД/кг/ч).

Ключевые слова: диабетический кетоацидоз, дети и подростки, внутривенный инсулин, отек головного мозга

Цитировать: Быков Ю.В., Обедин А.Н., Муравьева А.А., Зинченко О.В. Влияние дозы внутривенного инсулина на скорость купирования диабетического кетоацидоза. *Инновационная медицина Кубани.* 2024;9(2):34–41. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-34-41>

Intravenous Insulin Infusion Rate and Its Impact on the Time to Resolution of Diabetic Ketoacidosis

©Yuri V. Bykov^{1,2*}, Alexander N. Obedin^{1,3}, Alla A. Muravyova¹, Oleg V. Zinchenko¹

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

²Filippskiy Children's City Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

³Stavropol Regional Clinical Perinatal Center No. 1, Stavropol, Russian Federation

* Yuri V. Bykov, Stavropol State Medical University, ulitsa Mira 310, Stavropol, 355017, Russian Federation, yubikov@gmail.com

Received: November 7, 2023. Received in revised form: February 2, 2024. Accepted: March 5, 2024.

Abstract

Background: Diabetic ketoacidosis (DKA) is an acute and severe complication of type 1 diabetes that is highly prevalent in children and adolescents. Intravenous (IV) insulin infusion is the mainstay of DKA treatment in the intensive care unit; however, standard-dose (0.1 U/kg/h) insulin infusion increases the risk of cerebral edema.

Objective: To compare the efficacy and safety of low-dose (0.05 U/kg/h) vs high-dose (0.1 U/kg/h) IV insulin infusion in children and adolescents treated for DKA.

Materials and methods: Our randomized single-blind study included 86 patients aged 5 to 14 years urgently hospitalized with symptoms of DKA. Group 1 comprised 40 children who received IV insulin at the low rate (0.05 U/kg/h), whereas group 2 included 46 children who received IV insulin at the standard rate (0.1 U/kg/h). During the treatment we compared the time to DKA resolution



and blood glucose level decrease to 15 mmol/L and recorded cases of hypoglycemia, hypokalemia, and papilledema. The Mann-Whitney test was used to determine whether differences were statistically significant.

Results: There was no difference between groups 1 and 2 in DKA treatment duration. The blood glucose level was found to decline to 15 mmol/L more slowly in children who received IV insulin at 0.05 U/kg/h. Hypoglycemia, hypokalemia, and papilledema were more common in the standard-dose (0.1 U/kg/h) group.

Conclusions: The low-dose IV insulin infusion (0.05 U/kg/h) is safer in terms of complications (cerebral edema) associated with pediatric DKA treatment in the intensive care unit and not inferior to the standard recommended dose (0.1 U/kg/h) in efficacy.

Keywords: diabetic ketoacidosis, children and adolescents, intravenous insulin, cerebral edema

Cite this article as: Bykov YV, Obedin AN, Muravyova AA, Zinchenko OV. Intravenous insulin infusion rate and its impact on the time to resolution of diabetic ketoacidosis. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(2):34–41. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-34-41>

Введение

Сахарный диабет (СД) 1 типа представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся иммуноопосредованным разрушением β -клеток поджелудочной железы, что приводит к относительной или абсолютной недостаточности инсулина [1]. Данный вид эндокринопатии наиболее часто поражает именно детей и подростков [2]. Одним из частых острых осложнений у пациентов с СД 1 типа является диабетический кетоацидоз (ДКА) [1–5]. ДКА – тяжелое осложнение СД 1 типа, которое возникает при недостатке инсулина в организме, что приводит к повышению уровня глюкозы в крови и выработке кетонов [5–7]. В основе ДКА лежит классическая триада: гипергликемия, кетонемия и метаболический ацидоз [8]. Симптомы ДКА в детском и подростковом возрасте включают: полиурию, полидипсию, тошноту и рвоту, боль в животе, одышку, тахикардию и нарушение уровня сознания [1].

ДКА зачастую требует оказания экстренной медицинской помощи, поскольку он может привести к опасным для жизни осложнениям, таким как отек головного мозга (ОГМ) и острый респираторный дистресс-синдром [5, 6, 9]. Внутривенное (в/в) введение инсулина является одним из обязательных компонентов современных стандартов лечения ДКА у детей и подростков [4, 10]. Преимущества в/в введения инсулина проявляются в быстрой коррекции относительной или абсолютной инсулиновой недостаточности, что увеличивает способность периферических тканей утилизировать глюкозу, снижает глюконеогенез и гликогенолиз, а также ингибирует кетогенез [11, 12]. Кроме того, в/в инсулинотерапия направлена на снижение уровня глюкозы в плазме крови [1].

Для лечения детей с ДКА в основном рекомендуется непрерывная в/в инфузия инсулина в дозе 0,1 ЕД/кг/ч (часто называют «стандартной») [13–15]. Однако некоторые исследования показывают, что детям целесообразно безопасно и эффективно назначать и меньшие дозы инсулина: 0,03–0,05 ЕД/кг/ч, и что дозы, превышающие 0,05 ЕД/кг/ч, могут привести к слишком быстрому снижению уровня глюкозы в крови и иметь повышенный риск развития ОГМ [16, 17].

Цель исследования

Сравнить эффективность и безопасность низких (0,05 ЕД/кг/ч) и высоких (0,1 ЕД/кг/ч) доз в/в инсулина у детей и подростков на этапе купирования ДКА.

Материалы и методы

В рандомизированное слепое исследование были включены 86 детей (41 мальчик и 45 девочек) в возрасте от 5 до 14 лет: средний возраст – $7,8 \pm 0,77$ лет, экстренно госпитализированных в палаты реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ) ДГКБ им. Г. К. Филиппского (г. Ставрополь) с проявлениями ДКА на фоне СД 1 типа. Были сформированы две группы исследования, в зависимости от скорости в/в введения инсулина. I группу составили 40 детей с ДКА, из них 17 мальчиков (42,5%) и 23 девочки (57,5%), которым в ПРИТ на этапе купирования ДКА инсулин вводился в/в в дозе 0,05 ЕД/кг/час. Во II группу вошли 46 детей с ДКА (24 мальчика (52,1%) и 22 девочки (47,9%)), которым в ПРИТ на этапе купирования ДКА инсулин вводился в/в в стандартной дозе – 0,1 ЕД/кг/час. Разделение детей на I и II группы исследования проводили по методике простой рандомизации сразу при экстренной госпитализации в ПРИТ [18]. I и II группы по исходным клинико-лабораторным показателям были практически однородны (табл. 1).

Неотложная помощь пациентам осуществлялась в соответствии с Федеральными клиническими протоколами по лечению детей с СД 1 типа [19]. При поступлении ребенка в стационар с клиникой ДКА для восстановления перфузии органов незамедлительно в/в вводили начальную болюсную дозу из расчета 10–20 мл/кг 0,9%-го NaCl в течение 60 мин. В дальнейшем изотонический (0,9%) физиологический раствор использовался в качестве регистрирующей жидкости в течение всего периода купирования ДКА из расчета 5–6 мл/кг/час в/в капельно. Раствор 10%-й глюкозы добавляли, как только уровень глюкозы в крови снижался до 15 ммоль/мл или менее. При оказании неотложной помощи в I и II группе применялся инсулин короткого действия (Актрапид) в/в через инфузомат через 1 час после болюсного введения 0,9%-го NaCl.

При диагностике субклинического ОГМ проводилась противоотечная терапия за счет назначения

Таблица 1

Исходные клинико-лабораторные показатели детей с ДКА после этапа рандомизации

Table 1

Baseline clinical and laboratory characteristics of children with DKA after randomization

Показатель	I группа (n = 40)	II группа (n = 46)
Возраст, годы (M ± m)	7,7 ± 0,81	7,9 ± 0,75
Половая принадлежность (%)	Мальчики: n = 17 (42,5%) Девочки: n = 23 (57,5%)	Мальчики: n = 24 (52,1%) Девочки: n = 22 (47,9%)
Впервые выявленный ДКА (%)	n = 15 (37,5%)	n = 19 (41,3%)
Рецидивирующий ДКА (%)	n = 25 (62,5%)	n = 27 (58,7%)
ЧДД в мин (M ± m)	28,6 ± 1,56	32,1 ± 1,77
ЧСС в мин (M ± m)	125,5 ± 2,67	133,0 ± 2,99
Оценка по ШКГ, баллы (M ± m)	14,2 ± 1,01	14,4 ± 1,15
Глюкоза крови при поступлении, ммоль/л (Ме [25–75%])	20,9 ± 2,01	21 ± 2,21
Кетоны мочи при поступлении, мг/дл (Ме [25–75%])	160 [160–160]	160 [160 160]
Уровень калия при поступлении, ммоль/л (Ме [25–75%])	4,1 [3,8–4,4]	4,0 [3,6–4,2]

осмодиуретиков (15%-й маннитол 0,5–1 гр/кг в/в капельно), петлевых диуретиков (фуросемид 1 мг/кг в/в), глюкокортикостероидов (дексаметазон 1 мг/кг сут.).

Оценку уровня сознания выполняли по Шкале комы Глазго (ШКГ) с интерпретацией: 15 баллов – сознание ясное; 10–14 баллов – умеренное и глубокое оглушение; 8–10 баллов – сопор; менее 8 баллов – коматозное состояние [20]. Динамику по ШКГ отслеживали каждые 4 ч. Энтеральное и парентеральное введение жидкости, диурез контролировали ежечасно. Все пациенты после экстренной госпитализации были проконсультированы эндокринологом, неврологом и педиатром. На 6- и 12-й ч терапии все дети были осмотрены офтальмологом на наличие отека диска зрительного нерва (ОДЗН) в качестве диагностического критерия субклинического ОГМ, в связи с тем, что данное осложнение на фоне ДКА чаще всего возникает в течение 12 ч от начала в/в инсулинотерапии и редко возникает до начала лечения или в поздние сроки лечения (24–48 ч) [21]. Диагноз субклинического ОГМ был подтвержден заключением врача-невролога на основании выявления ОДЗН. При диагностировании субклинического ОГМ повторный осмотр окулистом и неврологом осуществлялся после проведения противоотечной терапии с целью констатации факта его купирования.

Критерии включения в группы исследования

1. Клинико-лабораторные проявления ДКА на фоне дебюта или хронического течения СД 1 типа.
2. ДКА средней или тяжелой степени тяжести, требующий экстренной госпитализации в ПРИТ.
3. Возраст детей от 5 до 14 лет.
4. Согласие родителей или их законных представителей на участие в исследовании.

Критерии исключения из групп исследования

1. Возраст детей менее 5 лет и старше 14 лет.
2. Субклинические и клинические проявления ОГМ при поступлении в стационар.
3. Отказ родителей или их законных представителей от участия в исследовании.

В качестве оценочных точек в/в введения инсулина принимали: скорость снижения глюкозы крови до тех пор, пока уровень не достигал 15 ммоль/л или менее и среднее время купирования ДКА. Осложнения инсулинотерапии оценивали при помощи подсчета случаев гипокалиемии, гипогликемии и наличия ОДЗН. Гипокалиемию определяли как уровень калия в сыворотке крови менее 3,5 ммоль/л. Гипогликемия определялась как уровень глюкозы крови 3,0 ммоль/л или менее. При диагностике гипокалиемии и гипогликемии фиксировали сроки их развития и длительность. При наличии гипокалиемии (менее 3,5 ммоль/л) проводили коррекцию за счет назначения 4%-го KCl в/в в дозе 40–60 мэкв/л с мониторингом уровня калия каждые 2 ч. При наличии гипогликемии (менее 3,0 ммоль/л) проводили коррекцию за счет назначения 40%-й глюкозы в/в с подбором дозы, в зависимости от уровня сахара в крови, и мониторингом каждые 10 мин.

Клинико-лабораторными критериями купирования ДКА служили: 1) полное исчезновение клинической симптоматики; 2) уровень глюкозы крови менее 11 ммоль/л; 3) отсутствие кетоновых тел в моче [2]. Коррекцию ацидоза принимали за конечную точку, после чего пациентов переводили на подкожное введение обычного инсулина.

Было получено добровольное информированное согласие от родителей детей на участие в исследовании.

Соответствие исследованию (Хельсинкской декларации в редакции 2013 г. и российскому законодательству об этических и правовых принципах проведения научных исследований с участием человека) было подтверждено решением локального этического комитета Ставропольского государственного медицинского университета (протокол от 17.06.2021 г. № 100).

Обработку данных проводили с использованием статистического программного пакета STATISTICA 10.0 (США). С помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка оценивали нормальность распределения, и в зависимости от распределения (параметрическое или непараметрическое), средние данные были представлены в виде среднего арифметического и ошибки средней ($M \pm m$) или в виде медианы и межквартильного размаха ($Me [25-75\%]$). Для оценки различия средних величин двух несвязанных выборок применяли критерий Манна-Уитни (при ненормальном распределении) или критерий Стьюдента (при нормальном распределении). Уровень статистической значимости (p – значение) был принят за $p < 0,05$. Также проводился корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). При проведении статистического анализа между I и II группами исследователь был «ослеплен».

Результаты

Анализ данных показал, что применение в/в инсулина в меньшей дозе (0,05 ЕД/кг/час) привело к более «мягкому» снижению уровня гипергликемии на фоне ДКА (рис. 1). Так, средние показатели гликемии в I группе через 4 ч терапии ДКА составили $17,6 \pm 2,21$ ммоль/л, во II группе – $14,3 \pm 1,78$ ммоль/л ($p = 0,0023$); через 8 ч в I группе – $15,4 \pm 2,01$ ммоль/л, во II группе – $12,5 \pm 0,98$ ммоль/л ($p = 0,0146$), а через 12 ч в I группе – $12,6 \pm 0,89$ ммоль/л, во II группе – $10,4 \pm 0,77$ ммоль/л ($p = 0,0432$). Быстрое снижение гликемии (более 5 ммоль/л/час) ни в одной из групп детей зафиксировано не было.

Анализ динамики уровня сознания по ШКГ между пациентами I и II подгрупп показал, что было умеренно более быстрое восстановление уровня сознания у детей, получавших низкие дозы в/в инсулина в течение 24 ч, однако разница в средних баллах по ШКГ в контрольных точках между двумя группами по критерию Стьюдента не была достоверна.

Если говорить об общей длительности течения ДКА во время нахождения детей в условиях ПРИТ, то достоверных различий между пациентами, получавших высокие или низкие дозы в/в инсулина, выявлено не было (табл. 2). Однако скорость снижения уровня гликемии до 15 ммоль/л была достоверно выше в группе детей, получавших высокие дозы инсулина ($p = 0,0012$).

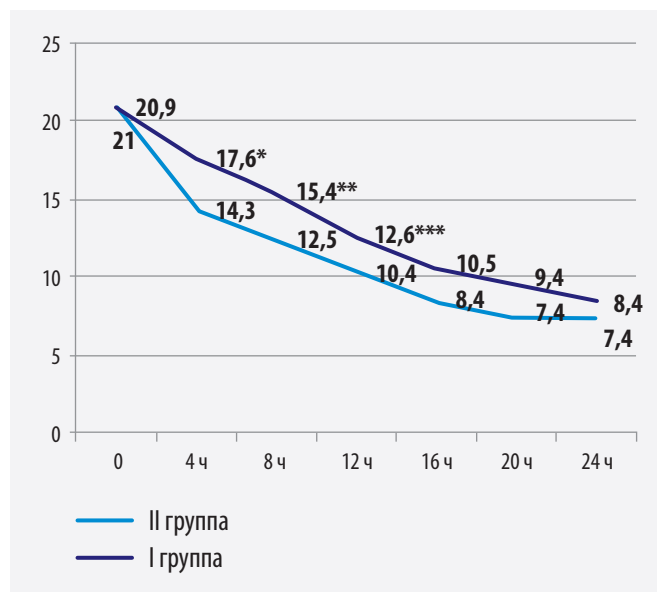


Рисунок 1. Среднее снижение уровня глюкозы в крови при ДКА на фоне инсулинотерапии в течение 24 ч
*—*** – достоверные отличия средних показателей уровня глюкозы между двумя группами исследования по критерию Стьюдента:

* – $p = 0,0023$ (через 4 ч);

** – $p = 0,0146$ (через 8 ч);

*** – $p = 0,0432$ (через 12 ч)

Figure 1. Average decrease in blood glucose level in DKA patients during insulin therapy over 24 hours

*—*** – significant differences in average blood glucose levels between the groups according to Student test:

* – $P = .0023$ (in 4 hours);

** – $P = .0146$ (in 8 hours);

*** – $P = .0432$ (in 12 hours)

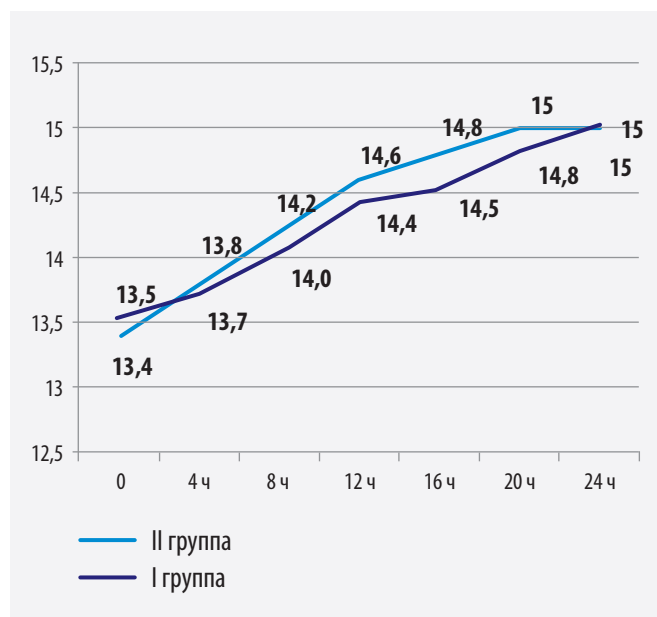


Рисунок 2. Динамика уровня сознания по ШКГ при ДКА на фоне инсулинотерапии в течение 24 ч

Figure 2. Dynamics of the consciousness level (Glasgow Coma Scale scores) in DKA patients during insulin therapy over 24 hours

Таблица 2
Клинико-лабораторные показатели во время лечения ДКА
Table 2

Clinical and laboratory parameters during DKA treatment

Признак	I группа (n = 40)	II группа (n = 46)	p-value
Длительность течения ДКА, часы (Me [25–75%])	23 [21–27]	22 [20,5–26]	0,0761
Средняя скорость снижения глюкозы крови до 15 ммоль/л, часы (Me [25–75%])	8 [6,5–11]	5 [3–8,5]	0,0012*

* – достоверные различия средней скорости снижения уровня глюкозы до 15 ммоль/л между двумя группами исследования по критерию Манна-Уитни

* – significant differences in the average rate of blood glucose level decrease to 15 mmol/L between the 2 study groups according to Mann-Whitney test

Таблица 3
Осложнения за время лечения ДКА
Table 3

Complications during DKA treatment

Признак	I группа (n = 40)	II группа (n = 46)	p-value
Частота гипокалиемии (%)	n = 4 (10%)	n = 9 (19,5%)	–
Сроки возникновения гипокалиемии (часы, Me [25–75%])	4 [3–5]	2 [1–4,5]	0,0342*
Длительность гипокалиемии (часы, Me [25–75%])	5 [4–6]	6 [3–8]	0,0721
Частота гипогликемии (%)	n = 3 (7,5%)	n = 11 (23,9%)	–
Сроки возникновения гипогликемии (часы, Me [25–75%])	6 [5–7]	3 [1–5]	0,0233**
Длительность гипогликемии (минуты, Me [25–75%])	15 [10–20]	20 [13–28]	0,0782
Частота ОДЗН (%)	n = 2 (5%)	n = 6 (13%)	–
Сроки появления ОДЗН (часы, Me [25–75%])	7 [7–8]	5[3,5–7]	0,0615

Прим.:* – достоверные различия средних сроков возникновения гипокалиемии между двумя группами исследования по тесту Манна-Уитни

** – достоверные различия средних сроков возникновения гипогликемии между двумя группами исследования по тесту Манна-Уитни

Note: * – significant differences in the average time of hypokalemia occurrence between the 2 study groups according to Mann-Whitney test

** – significant differences in the average time of hypoglycemia occurrence between the 2 study groups according to Mann-Whitney test

Процентное соотношение детей, у которых были зарегистрированы эпизоды осложнений (гипокалиемия, гипогликемия, ОДЗН) было больше во II группе, где доза в/в инсулина составила 0,1 ЕД/кг/час (табл. 3).

Кроме этого, время начала возникновения гипокалиемии и гипогликемии было достоверно меньше в группе пациентов, получавших низкие в/в дозы инсулина (0,05 ЕД/кг/час), при этом общая длительность этих лабораторных осложнений между группами не различалась (табл. 3). Более ранние сроки появления ОДЗН были зафиксированы у детей II группы, однако достоверных различий по этому показателю с I группой выявлено не было.

Дополнительный корреляционный анализ между длительностью гипогликемии и ОДЗН выявил сильную достоверную связь между длительностью острой гипогликемии и частотой ОДЗН как в I, так и во II группе (табл. 4).

Таблица 4
Корреляция по Спирмену между длительностью гипогликемии и частотой ОДЗН при ДКА в I и во II группах
Table 4

Spearman correlation between the duration of hypoglycemia and the frequency of papilledema in DKA patients from groups 1 and 2

I группа (n = 40)		
Показатель	Длительность гипогликемии	ОДЗН
Длительность гипогликемии	1,0	0,8489
ОДЗН	0,8489	1,0
II группа (n = 46)		
Показатель	Длительность гипогликемии	ОДЗН
Длительность гипогликемии	1,0	0,7635
ОДЗН	0,7635	1,0

Обсуждение результатов

Как показали результаты исследования, низкие в/в дозы инсулина (0,05 ЕД/кг/час) не уступают по эффективности при купировании ДКА по сравнению с высокими дозами инсулина (0,1 ЕД/кг/час), так как скорость исчезновения клинической симптоматики в обеих группах не имела достоверных различий. Полученные данные совпадают с результатами других авторов, которые также показали, что низкие дозы в/в инсулина (0,05 ЕД/кг/час) показали одинаковую эффективность по сравнению с высокими дозами (0,1 ЕД/кг/час) при купировании ДКА в детском возрасте [16, 22, 23], что позволяет предположить, что низкая доза может быть столь же эффективной, как и стандартная, в подавлении липолиза и кетогенеза на фоне ДКА у детей и подростков [24]. В метаанализе В. Forestell и соавт. (2023 г.) на основе анализа 4-х исследований сделан вывод, что «у детей с ДКА использование инфузии низких доз инсулина столь же эффективно, как и стандартных доз инсулина, и, вероятно, снижает побочные эффекты, связанные с лечением» [25], что также совпадает с результатами, полученными в данном исследовании.

Также при использовании низких доз (0,05 ЕД/кг/час) было отмечено более плавное снижение уровня гипергликемии, на что обращают внимание и другие авторы, прицельно занимающиеся этим вопросом [22]. Сообщалось, что рекомендуемая в настоящее время стандартная доза 0,1 ЕД/кг/ч позволяет чрезмерно быстро достичь высокой концентрации инсулина в плазме, значительно превышающей оптимальный необходимый диапазон (100–200 мкЕД/мл) [24], что требует повышенного введения растворов с высоким содержанием глюкозы, чтобы сбалансировать гипогликемию и кетоз [26].

Полученные данные указывают на то, что более высокие дозы инсулина в первые несколько часов интенсивной терапии ДКА могут усугубить снижение уровня глюкозы в крови, но, что более важно, могут привести к быстрым изменениям в электролитах, тем самым увеличивая риск ОГМ [27]. Выявленный в данном исследовании больший процент пациентов с эпизодами гипогликемии при назначении стандартной в/в дозы (0,1 ЕД/кг/ч) был отмечен и другими авторами при лечении ДКА у детей [14, 24]. Таким образом предполагается, что более низкая доза (0,05 ЕД/кг/час) может быть более безопасным вариантом, особенно в ситуациях, когда желательно постепенное снижение уровня глюкозы, что уменьшает риск развития ОГМ [24]. Доза инсулина также могла играть роль в снижении уровня калия в сыворотке, поскольку наблюдалась тенденция к более высокой частоте гипокалиемии при стандартной дозе в/в инсулина по сравнению с низкими дозами инсулина.

По результатам данного исследования можно сделать вывод, что выявленные признаки ОДЗН могут иметь клиническое значение, так как обнаружена положительная корреляция между ОДЗН и длительностью гипогликемии, которая в свою очередь является основным триггером к возникновению ОГМ при ДКА.

Было предложено несколько механизмов, объясняющих связь между в/в введением инсулина во время лечения ДКА и развитием церебрального повреждения [27]. Исследования на животных моделях показали, что в/в инсулинотерапия способствует осмотическим сдвигам в клетках головного мозга, связанным с быстрой коррекцией гипергликемии [27]. Также было высказано предположение, что инсулин напрямую способствует притоку Na^+ и других электролитов в нейроны, усугубляя цитотоксический отек [27]. Кроме того, была выдвинута гипотеза, что в/в инсулин может оказывать негативное воздействие на гематоэнцефалический барьер [28].

В некоторых исследованиях данные факты являются обоснованием снижения дозы в/в инсулина для достижения желаемого терапевтического ответа с минимальными побочными эффектами при интенсивной терапии ДКА в детском и подростковом возрасте [22, 23]. Таким образом, на основании полученных результатов полагаем, что низкие дозы инсулина являются более безопасным вариантом в отношении осложнений, связанных с терапией ДКА, а также не уступают по эффективности стандартным рекомендуемым дозировкам инсулина.

Заключение

Введение низких доз в/в инсулина (0,05 ЕД/кг/ч) показали одинаковую эффективность по сравнению с высокими дозами (0,1 ЕД/кг/ч) инсулина у детей и подростков на этапе купирования ДКА. Низкие дозы инсулина имеют очевидный профилактический эффект при развитии ОГМ. Полученные результаты подтверждают данные, обнаруженные в ходе других исследований по указанной тематике. Данное исследование обосновывает применение в/в инсулина в более низких дозах при интенсивной терапии ДКА в педиатрической практике.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования: Ю.В. Быков

Сбор, анализ и интерпретация данных: Ю.В. Быков, А.А. Муравьева

Подготовка и редактирование текста: Ю.В. Быков, А.Н. Обедин, А.А. Муравьева

Проведение статистического анализа: Ю.В. Быков, О.В. Зинченко

Author contributions

Concept and design: Bykov

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Bykov, Muravyova

Manuscript drafting and revising: Bykov, Obedin, Muravyova

Statistical analysis: Bykov, Zinchenko

Литература/References

1. Alshurtan KS, Alnizari O, Aldarwish H, Al-Tufaif AA. Efficacy and safety of intravenous insulin in treatment of patient with diabetic ketoacidosis: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2022;14(10):e30721. PMID: 36439560. PMCID: PMC9696865. <https://doi.org/10.7759/cureus.30721>
2. Kostopoulou E, Sinopidis X, Fouzas S, et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents; diagnostic and therapeutic pitfalls. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(15):2602. PMID: 37568965. PMCID: PMC10416834. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13152602>
3. Stuhr K, LeeMaster R, Hickman AW, Reachi B, Pace W, Meek C. Subcutaneous insulin versus traditional intravenous insulin infusion in treatment of mild to moderate diabetic ketoacidosis. *J Emerg Med*. 2023;65(3):e221–e228. PMID: 37689412. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2023.06.004>
4. Быков Ю.В. Диабетический кетоацидоз у детей и подростков: от патофизиологии до профилактики. *Забайкальский медицинский вестник*. 2021;(2):85–95. https://doi.org/10.52485/19986173_2021_2_85
- Bykov YuV. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents: from pathophysiology to prevention. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2021;(2):85–95. (In Russ.). https://doi.org/10.52485/19986173_2021_2_85
5. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В. и др. Интенсивная терапия осложнений сахарного диабета у детей. *Children's medicine of the North-West*. 2024;12(1):82–91. <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.40.20.008>
- Aleksandrovich YuS, Ivanov DO, Pshenishnov KV, et al. Intensive care of complications of diabetes mellitus in children. *Children's Medicine of the North-West*. 2024;12(1):82–91. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.40.20.008>
6. Elendu C, David JA, Udoyen AO, et al. Comprehensive review of diabetic ketoacidosis: an update. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;85(6):2802–2807. PMID: 37363479. PMCID: PMC10289692. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000000894>
7. Магомедова К.Ш., Быков Ю.В., Батурич В.А. Диабетический кетоацидоз и когнитивные нарушения у детей и подростков. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):132–140. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-132-140>
- Magomedova KSh, Bykov YuV, Baturin VA. Diabetic ketoacidosis and cognitive impairment in children and adolescents. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):132–140. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-132-140>
8. Ravikumar N, Bansal A. Application of bench studies at the bedside to improve outcomes in the management of severe diabetic ketoacidosis in children—a narrative review. *Transl Pediatr*. 2021;10(10):2792–2798. PMID: 34765501. PMCID: PMC8578791. <https://doi.org/10.21037/tp-21-5>
9. Быков Ю.В., Батурич В.А. Патофизиологические механизмы отека головного мозга при диабетическом кетоацидозе в детской практике. *Медицина*. 2021;9(1):116–127. <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2021-9-1-116-127>
- Bykov YuV, Baturin VA. Pathophysiological mechanisms of cerebral edema in diabetic ketoacidosis in pediatric practice. *Medicine*. 2021;9(1):116–127. (In Russ.). <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2021-9-1-116-127>
10. Jouini S, Othmani S, Aloui A, Bouzid K, Manai H, Hedhli H. Efficacy and safety of two protocols of intravenous insulin therapy in the management of diabetic ketoacidosis. *Tunis Med*. 2022;100(12):830–836. PMID: 37551533. PMCID: PMC10481825.
11. Kahn CR. “100 years of progress in understanding insulin, its mechanism of action, and its roles in disease and diabetes therapy”. *Mol Metab*. 2021;52:101318. PMID: 34478731. PMCID: PMC8513140. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101318>
12. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:155–177. PMID: 29900641. <https://doi.org/10.1111/pedi.12701>
13. Castellanos L, Tuffaha M, Koren D, Levitsky LL. Management of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Paediatr Drugs*. 2020;22(4):357–367. PMID: 32449138. <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00397-0>
14. Rameshkumar R, Satheesh P, Jain P, et al. Low-dose (0.05 Unit/kg/hour) vs standard-dose (0.1 Unit/kg/hour) insulin in the management of pediatric diabetic ketoacidosis: a randomized double-blind controlled trial. *Indian Pediatr*. 2021;58(7):617–623. PMID: 33612484.
15. Dunger DB, Sperling MA, Acerini GL, et al; European Society for Paediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;113(2):e133–e140. PMID: 14754983. <https://doi.org/10.1542/peds.113.2.e133>
16. Bradley P, Tobias JD. Serum glucose changes during insulin therapy in pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Ther*. 2007;14(3):265–268. PMID: 17515702. <https://doi.org/10.1097/01.mjt.0000209687.52571.65>
17. Kapellen T, Vogel C, Telleis D, Siekmeyer M, Kiess W. Treatment of diabetic ketoacidosis (DKA) with 2 different regimens regarding fluid substitution and insulin dosage (0.025 vs. 0.1 units/kg/h). *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120(5):273–276. PMID: 22328113. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299706>
18. Lim CY, In J. Randomization in clinical studies. *Korean J Anesthesiol*. 2019;72(3):221–232. Published correction appears in *Korean J Anesthesiol*. 2019;72(4):396. PMID: 30929415. PMCID: PMC6547231. <https://doi.org/10.4097/kja.19049>
19. Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. *Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями*. Практика; 2014.
- Dedov II, Peterkova VA, eds. *Federal Clinical Guidelines (Protocols) for Management of Endocrine Disorders in Children*. Praktika; 2014. (In Russ.).
20. Bajaj J, Yadav Y, Sharma D. Modifications of Glasgow Coma Scale—a systematic review. *Indian J Surg*. 2023;85(5):1023–1034. <https://doi.org/10.1007/s12262-023-03678-3>
21. Szymiel Ł, Kosiak W, Zorena K, Myśliwiec M. Optic nerve and cerebral edema in the course of diabetic ketoacidosis. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(8):784–791. PMID: 26915420. PMCID: PMC5333594. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666160225155151>
22. Al Hanshi S, Shann F. Insulin infused at 0.05 versus 0.1 units/kg/hr in children admitted to intensive care with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(2):137–140. PMID: 20473242. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181e2a21b>
23. Puttha R, Cooke D, Subbarayan A, et al; North West England Paediatric Diabetes Network. Low dose (0.05 units/kg/h) is comparable with standard dose (0.1 units/kg/h) intravenous insulin infusion for the initial treatment of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes—an observational study. *Pediatr Diabetes*. 2010;11(1):12–17. PMID: 19602154. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00536.x>
24. Nallasamy K, Jayashree M, Singhi S, Bansal A. Low-dose vs standard-dose insulin in pediatric diabetic ketoacidosis:

a randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*. 2014;168(11):999–1005. PMID: 25264948. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.1211>

25. Forestell B, Battaglia F, Sharif S, et al. Insulin infusion dosing in pediatric diabetic ketoacidosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Explor*. 2023;5(2):e0857. PMID: 36844374. PMCID: PMC9943979. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000857>

26. Rosenbloom AL. The management of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Ther*. 2010;1(2):103–120. PMID: 22127748. PMCID: PMC3138479. <https://doi.org/10.1007/s13300-010-0008-2>

27. Edge JA, Jakes RW, Roy Y, et al. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia*. 2006;49(9):2002–2009. PMID: 16847700. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0363-8>

28. Azova S, Rapaport R, Wolfsdorf J. Brain injury in children with diabetic ketoacidosis: review of the literature and a proposed pathophysiologic pathway for the development of cerebral edema. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(2):148–160. PMID: 33197066. PMCID: PMC10127934. <https://doi.org/10.1111/pedi.13152>

Сведения об авторах

Быков Юрий Витальевич, к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Обедин Александр Николаевич, д. м. н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>

Муравьева Алла Анатольевна, к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО,

Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4460-870X>

Зинченко Олег Васильевич, к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4729-5101>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Yuri V. Bykov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the Additional Professional Education Course, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Alexander N. Obedin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the Additional Professional Education Course, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>

Alla A. Muravyova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the Additional Professional Education Course, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4460-870X>

Oleg V. Zinchenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the Additional Professional Education Course, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4729-5101>

Conflict of interest: none declared.



Применение искусственного интеллекта в ультразвуковой диагностике пороков ЦНС плода в сроках гестации с 19 по 22 неделю беременности

©А.В. Поморцев^{1*}, А.Н. Редько¹, Е.А. Барсукова¹, М.А. Матосян¹, Ю.Ю. Дьяченко¹,
Р.А. Дьяченко², И.А. Белоглядова^{1,2}, М.В. Янаева², В.Т. Бабаян¹

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

²Кубанский государственный технологический университет, Краснодар, Россия

* А.В. Поморцев, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина 4, Pomor-av@mail.ru

Поступила в редакцию 26 октября 2023 г. Исправлена 9 января 2024 г. Принята к печати 14 февраля 2024 г.

Резюме

Введение: Актуальной проблемой медицинской визуализации остается применение современных технологий, в том числе искусственного интеллекта. Необходимым условием для внедрения данной информационной системы является стандартизация рентгенологических и ультразвуковых сканов исследуемой области. Важными задачами являются создание и применение искусственного интеллекта в ультразвуковой диагностике пороков развития центральной нервной системы плода для повышения качества дифференциального диагностического поиска.

Цель: Оценить диагностическую точность применения искусственного интеллекта в диагностике выявления патологии центральной нервной системы плода в сроках гестации с 19 по 22 неделю беременности.

Материалы и методы: Для оценки диагностической эффективности искусственного интеллекта в выявлении патологии центральной нервной системы плода в сроках гестации с 19 по 22 неделю беременности проводилось мультицентровое двух-этапное ультразвуковое исследование. На первом этапе было обследовано более 1500 беременных. Во время скринингового ультразвукового исследования головки плода в аксиальном сечении выводилось 5 анатомических ориентиров и далее на данном сечении осуществлялась 15-секундная запись в формате mp4 (видеоряд). На втором этапе осуществлялась опытная эксплуатация «системы принятия решений выявления патологии ЦНС плода» для определения диагностической точности разработанной информационной системы.

Результаты: Диагностическая точность разработанной программы «Формирования инструментального диагноза выявления пороков ЦНС у плода» в соотношении таких показателей, как «норма» и «не норма», составила 78,9%. При формировании конкретного инструментального диагноза диагностическая точность составила 74,4%.

Выводы: Внедренный искусственный интеллект в современную ультразвуковую дифференциальную диагностику пороков развития ЦНС плода в период гестации с 19 по 22 неделю позволит с высокой точностью формировать инструментальный диагноз по типу «норма» и «не норма» и может быть использован как дополнительная компьютерная технология при первичном скрининговом обследовании беременных.

Ключевые слова: искусственный интеллект, нейросеть, цифровизация в медицине, ультразвуковая диагностика, пороки развития плода

Цитировать: Поморцев А.В., Редько А.Н., Барсукова Е.А. и др. Применение искусственного интеллекта в ультразвуковой диагностике пороков ЦНС плода в сроках гестации с 19 по 22 неделю беременности. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(2):42–47. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-42-47>

Use of Artificial Intelligence in Ultrasound Diagnosis of Fetal Central Nervous System Anomalies Between 19 and 22 Weeks' Gestation

©Alexey V. Pomortsev^{1*}, Andrey N. Redko¹, Ekaterina A. Barsukova¹, Mariam A. Matosyan¹,
Julia Yu. Dyachenko¹, Roman A. Dyachenko², Irina A. Beloglyadova^{1,2},
Marina V. Yanaeva², Vartan T. Babayan¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

²Kuban State Technological University, Krasnodar, Russian Federation

* Alexey V. Pomortsev, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, Pomor-av@mail.ru

Received: October 26, 2023. Received in revised form: January 9, 2024. Accepted: February 14, 2024.

Abstract

Introduction: The use of modern technologies, including artificial intelligence (AI), in medical imaging is a current hot topic. Standardization of radiologic and ultrasound scans of the studied area is a prerequisite for implementation of this computer system. It is important to create and apply AI in ultrasound diagnosis of fetal central nervous system (CNS) anomalies in order to improve the quality of differential diagnosis.



Objective: To evaluate diagnostic accuracy of AI in detecting fetal CNS anomalies between 19 and 22 weeks' gestation.

Materials and methods: We conducted a multicenter 2-stage study to evaluate AI effectiveness in detecting fetal CNS anomalies between 19 and 22 weeks' gestation. At stage I, more than 1500 pregnant women underwent sonographic examination of the fetal head in the axial plane with 5 anatomical landmarks, and we recorded a 15-second video in the MP4 format (video sequence). At stage II, we tested "Decision-Making System for Detecting Fetal Central Nervous System Anomalies" to determine its diagnostic accuracy.

Results: The diagnostic accuracy of the developed software ("Formulation of an Imaging-Based Diagnosis of Fetal Central Nervous System Anomalies") in regard to such parameters as "normal findings" and "abnormal findings" was 78.9%. The diagnostic accuracy for formulation of a specific imaging-based diagnosis was 74.4%.

Conclusions: The AI implemented into modern ultrasound differential diagnosis of fetal CNS anomalies between 19 and 22 weeks' gestation will make it possible to formulate an imaging-based diagnosis ("normal findings"/"abnormal findings") with high accuracy and can be used as an additional computer technology in the primary screening of pregnant women.

Keywords: artificial intelligence, neural network, health care digitalization, ultrasound diagnosis, fetal anomalies

Cite this article as: Pomortsev AV, Redko AN, Barsukova EA, et al. Use of artificial intelligence in ultrasound diagnosis of fetal central nervous system anomalies between 19 and 22 weeks' gestation. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(2):42–47. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-42-47>

Введение

Одной из актуальных проблем медицинской визуализации является применение современных технологий обработки изображений для формирования инструментального диагноза. Разработка автоматизированных систем в практическом здравоохранении берет начало с середины 60-х гг. прошлого века и сегодня одним из наиболее значимых направлений автоматизации является применение искусственного интеллекта (ИИ), способного «логически рассуждать и принимать решения» [1].

В последние годы имеется большое количество публикаций, посвященных применению ИИ в медицинской визуализации. В частности, рассматриваются вопросы применения искусственного интеллекта для определения объема поражения легких при диффузных и очаговых заболеваниях, прогнозирование течения заболевания с учетом клинко-анамнестических данных [2]. Активно внедряется ИИ в диагностике инсульта, заболеваний органов грудной клетки, заболеваний органов брюшной полости.

Известно, что человеческий мозг в тандеме со зрительным анализатором может анализировать в среднем до 30 «картинок» в секунду. Применение ИИ для обработки эхографических срезов имеет неограниченные возможности. Важным условием внедрения ИИ является стандартизация рентгенологических и ультразвуковых (УЗ) срезов интересующей области, наличие «большой» верифицированной базы данных различных изображений исследуемого объекта [3–5]. Активное внедрение ИИ в рентгенологии было обусловлено соблюдением обозначенных принципов: выделение определенных анатомических ориентиров при проведении рентгенологического исследования и формирование архива «данных» для оценки динамики заболевания.

В УЗ диагностике получение анатомических «срезов» во многом зависит от конституциональных особенностей пациента, настроек УЗ оборудования и уровня квалификации специалиста в реализации мануальных навыков [6–8]. Все это создает колоссальные проблемы применения ИИ в ультразвуковой диагностике. Имеются единичные публикации применения

ИИ при проведении УЗ исследований в акушерстве и гинекологии. Как правило, «программное обеспечение» интегрировано в ультразвуковые сканеры и предназначено для автоматического и полуавтоматического выделения исследуемой анатомической области и расчета большого количества цифровых значений: подсчет количества и диаметр антральных фолликулов в скан-срезе, параметры сократительной активности сердца плода [9–12]. Некоторые варианты оценки биометрических параметров (измерение шейной складки у плода в 1 триместре беременности) требуют жесткого соблюдения стандарта исследования, что увеличивает временные затраты для специалиста, проводящего исследование [13, 14]. В связи с чем особую актуальность приобретает поиск методов и информационных технологий, позволяющих без увеличения временных затрат улучшить диагностическую точность в выявлении патологий различных органов и систем.

Цель исследования

Разработать и оценить диагностическую точность применения искусственного интеллекта в диагностике выявления патологии центральной нервной системы плода в сроках гестации с 19 по 22 неделю беременности.

Материалы и методы

С сентября 2021 г. и по настоящее время сотрудниками кафедры лучевой диагностики №1 ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета совместно с институтом компьютерных систем и информационной безопасности Кубанского государственного технологического университета разрабатывается программа «Интеллектуальная система поддержки принятия решения при формировании инструментального диагноза для выявления пороков ЦНС у плода на основе нейросетевых моделей». Данный проект является мультицентровым, поскольку в его реализации задействованы 2 региональных перинатальных центра с общим объемом до 20 тысяч исследований в год.

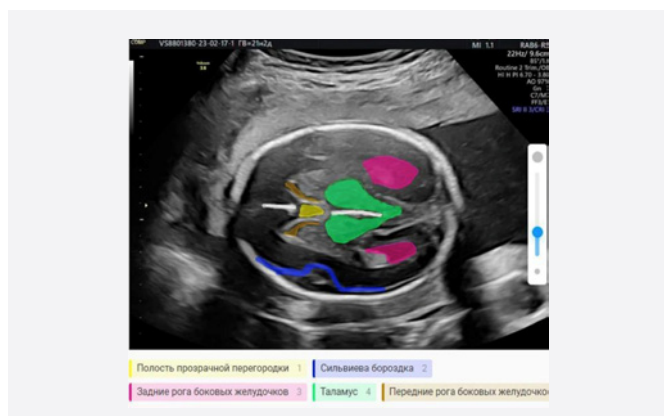


Рисунок 1. Эхограмма головного мозга плода в аксиальном срезе с выделением исследуемых 5 анатомических областей
Figure 1. An echogram of the fetal brain. Axial view. Five studied anatomical landmarks



Рисунок 2. Эхограмма головного мозга плода в парааксиальном срезе с выделением исследуемых 2-х анатомических областей
Figure 2. An echogram of the fetal brain. Paraaxial view. Two studied anatomical landmarks

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе было обследовано более 1500 беременных, а на втором этапе для определения диагностической точности разрабатываемой системы было обследовано 565 женщин в сроках гестации с 19 до 22 недели согласно приказу № 1130 Н от 20.10.2022 г. При проведении УЗИ плода (скрининговое исследование 2-го триместра) выводилась головка плода в аксиальном сечении с 5 анатомическими ориентирами (М-эхо, передние и задние рога боковых желудочков, полость прозрачной перегородки и сильвиева бороздка) и далее на данном сечении осуществлялась 15-секундная запись в формате mp4 (видеоряд). Затем записанный видеоряд передавался

на персональный компьютер и подвергался нейросетевому анализу на предмет выделения и наличия 5 анатомических ориентиров при первом аксиальном срезе: М-эхо, передние и задние рога боковых желудочков головного мозга, полость прозрачной перегородки и сильвиева бороздка (рис. 1). Все получаемые анатомические ориентиры четко визуализировались и были абсолютно симметричны. Далее из видеоряда выделялось второе сечение (парааксиальное). При данном сечении оценивались: мозжечок и задняя основная цистерна (рис. 2).

Далее ИИ сопоставлял обработанные эхограммы с имеющимся «архивом изображений» и формировался инструментальный диагноз (рис. 3).

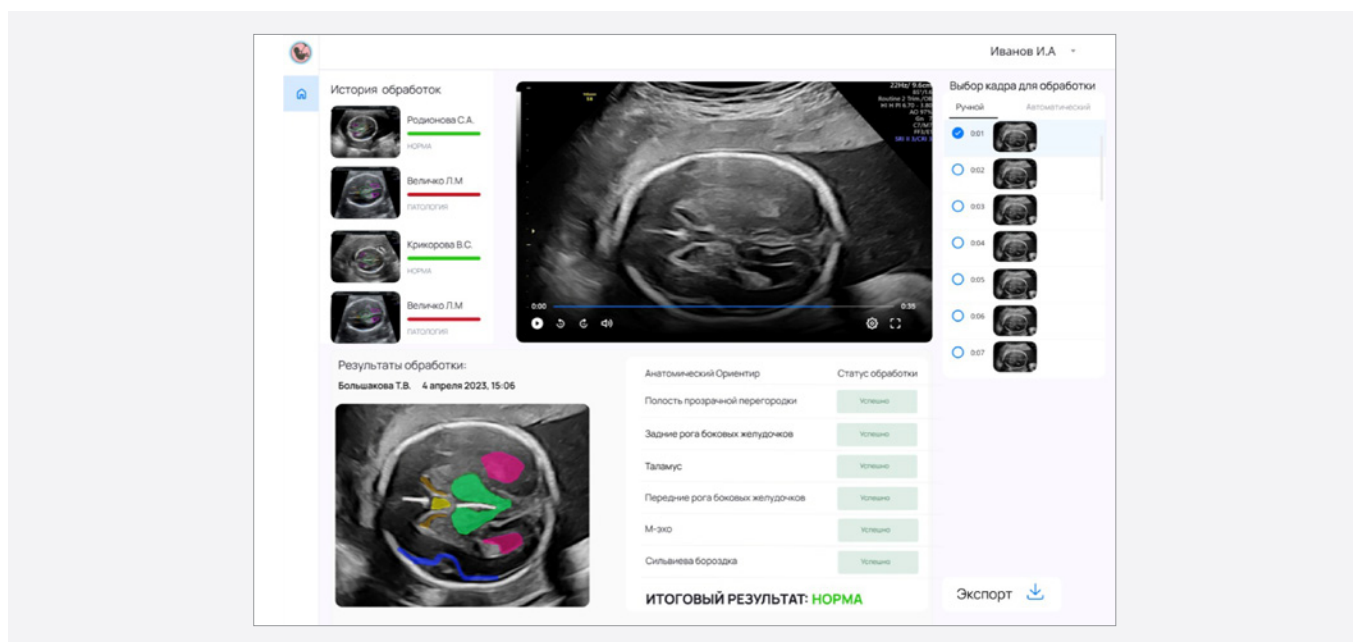


Рисунок 3. Экспериментальный вид интерфейса программы «Интеллектуальная система поддержки принятия решения при формировании инструментального диагноза для выявления пороков ЦНС у плода на основе нейросетевых моделей»
Figure 3. Experimental interface of “Intelligent Decision-Making System for Formulation of an Image-Based Diagnosis of Fetal Central Nervous System Anomalies Based on Neural Network Models”

Выделение двух «скан-срезов» из видеоряда позволяло выявлять значительную часть патологии головного мозга плода, определяемую тремя анатомическими отделами мозгового пузыря: передний, средний и задний.

На втором этапе осуществлялась опытная эксплуатация «системы принятия решений выявления патологии ЦНС плода» с целью определения диагностической точности.

Результаты и обсуждения

Основополагающим направлением развития современной диагностической медицины является применение ИИ. В основе данной технологии заложено получение качественных и информативных изображений. Важным вопросом является стандартизация изображения.

Преимуществом применения 15-секундного видеоряда является возможность получения информации практически всех анатомических структур головного мозга плода, поскольку в видеофайле имеется информация по всем эхографическим срезам. В нашем исследовании для анализа использовались два среза: «аксиальный» и «аксиальный через таламус» для получения информации по всем анатомическим областям головного мозга плода. По мере обучения ИИ появится возможность анализа большего количества анатомических срезов головного мозга плода, что несомненно повысит привлекательность данной программы в диагностике пороков ЦНС плода.

Главными задачами на первом этапе являлись анализ и подбор инструментальных средств для маркировки 5 анатомических ориентиров головного мозга плода, отбор конкретных методов и алгоритмов разметки, осуществлялась разработка модели «нейросети» по формированию инструментального диагноза выявления пороков ЦНС плода, подготовка основных выборок для обучения «нейросети».

Используемыми компьютерными технологиями являлись:

1. Предобработка (распознавание головки плода из видеоряда, выявление областей для исследования, выделение «нужного» среза по видеофрагменту): Python, PyTorch, OpenCV, Label Studio.
2. Клиентская часть – Vue.js.
3. Серверная часть: Kotlin, Spring Boot, Python, FastApi.
4. Нейросеть: Python, PyTorch.

Было обработано 1300 эхограмм головного мозга плода с «нормальной» анатомией и 200 эхограмм с различными вариантами патологии ЦНС плода. Неправильное развитие черепной коробки (анэнцефалия, акрания) отмечались у 10 (5%) плодов; различные варианты гидроцефалии – у 96 (48%); аномальное развитие переднего мозгового пузыря (голопроэнцефа-

лия) – у 23 (11,5%); патология полости прозрачной перегородки (агенезия мозолистого тела) – у 5 (2,5%); патология задней черепной ямки (синдром Денди-Уокера, Арнольда-Киари) – у 63 (31,5%), неправильное развитие силвиевой борозды (агирия) – у 3 (1,5%). Данные варианты патологии оценивались пренатальным консилиумом для решения вопроса о прерывании или пролонгировании беременности. В последующем выявленная патология верифицировалась с результатами нейросонографии или результатами патологоанатомического исследования.

Для оценки диагностической точности работы программы «Интеллектуальная система поддержки принятия решения при формировании инструментального диагноза для выявления пороков ЦНС у плода на основе нейросетевых моделей» было обследовано 565 беременных, при этом из них у 15 (2,6%) выявилась различная патология ЦНС плода. При этом у 12 (80%) плодов нейросеть выявила следующую патологию ЦНС плода: у 6 (50%) плодов – гидроцефалию различного генеза, у 3 (25%) – алобарную голопроэнцефалию и у 3 (25%) – агирию. У 3 (20%) плодов выявленная патология с помощью нейросети не совпадала с конкретным инструментальным диагнозом из-за различных вариантов сочетания: у 1-го плода – агирия с гидроцефалией, у 1-го – агенезия мозолистого тела с патологией задней черепной ямки и у 1-го – сосудистая мальформация со смещением М-эхо головного мозга плода.

В 4 (0,7%) случаях нейросеть не определяла патологию ЦНС плода. Пациенты с невыявленной патологией направлялись на пренатальный консилиум для уточнения инструментального диагноза. После его проведения было установлено, что в 2 (0,3%) случаях были выявлены кисты сосудистого сплетения без дилатации боковых желудочков головного мозга плода, и по 1 (0,2%) случаю – частичная агенезия мозолистого тела и сосудистая мальформация (аневризма Вены Галена) без смещения М-эхо головного мозга плода.

Диагностическая точность разработанной программы «Формирования инструментального диагноза выявления пороков ЦНС у плода» в соотношении таких показателей, как «норма» и «не норма», составила 78,9%. При формировании конкретного инструментального диагноза диагностическая точность составила 74,4%. Снижение диагностической точности формирования «конкретного» инструментального диагноза было связано с относительно небольшим количеством осмотренных плодов.

Выводы

Внедренный искусственный интеллект в современную ультразвуковую дифференциальную диагностику пороков развития ЦНС плода в период

гестации с 19 по 22 неделю позволит с высокой точностью формировать инструментальный диагноз по типу «норма» и «не норма» и может быть использован как дополнительная компьютерная технология при первичном скрининговом обследовании беременных. По мере формирования инструментальной базы данных (эхографических изображений) и «обучения искусственного интеллекта» на большой выборке наблюдений появятся новые возможности постановки инструментального диагноза пороков развития и нарушений конкретной анатомической области головного мозга плода.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: А.В. Поморцев,

А.Н. Редько, М.А. Матосян, Ю.Ю. Дьяченко

Написание статьи: А.В. Поморцев, А.Н. Редько,

Е.А. Барсукова

Проведение статистического анализа: Р.А. Дьяченко,

И.А. Белоглядова, М.В. Янаева

Исправление статьи: А.В. Поморцев, Е.А. Барсукова,

М.А. Матосян, Ю.Ю. Дьяченко, В.Т. Бабаян

Утверждение окончательной версии: все авторы

Author contributions

Concept and design: Pomortsev, Redko, Matosyan,

J.Yu. Dyachenko

Manuscript drafting: Pomortsev, Redko, Barsukova

Statistical analysis: R.A. Dyachenko, Beloglyadova, Yanaeva

Manuscript revising: Pomortsev, Barsukova, Matosyan,

J.Yu. Dyachenko, Babayan

Final approval of the version to be published: All authors

Литература/References

- Lin M, He X, Guo H, et al. Use of real-time artificial intelligence in detection of abnormal image patterns in standard sonographic reference planes in screening for fetal intracranial malformations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(3):304–316. PMID: 34940999. <https://doi.org/10.1002/uog.24843>
- Блохин И.А., Морозов С.П., Чернина В.Ю. и др. Использование искусственного интеллекта в здравоохранении: опыт валидации алгоритма искусственного интеллекта в медицинских организациях в условиях пандемии COVID-19. *Мониторинг общественного мнения: экономические и социальные перемены.* 2021;(1):271–282. <https://doi.org/10.14515/monitoring.2021.1.1736>
- Blokhin IA, Morozov SP, Chernina VYu, et al. Artificial intelligence in healthcare: validating an AI algorithm in health institutions in the COVID-19 pandemic (a use case). *Monitoring of Public Opinion: Economic and Social Changes.* 2021;(1):271–282. (In Russ.). <https://doi.org/10.14515/monitoring.2021.1.1736>
- Malani SN 4th, Shrivastava D, Raka MS. A comprehensive review of the role of artificial intelligence in obstetrics and gynecology. *Cureus.* 2023;15(2):e34891. PMID: 36925982. PMCID: PMC10013256. <https://doi.org/10.7759/cureus.34891>
- Xiao S, Zhang J, Zhu Y, et al. Application and progress of artificial intelligence in fetal ultrasound. *J Clin Med.* 2023;12(9):3298. PMID: 37176738. PMCID: PMC10179567. <https://doi.org/10.3390/jcm12093298>
- Drukker L, Noble JA, Papageorghiou AT. Introduction to artificial intelligence in ultrasound imaging in obstetrics and gynecology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(4):498–505.

PMID: 32530098. PMCID: PMC7702141. <https://doi.org/10.1002/uog.22122>

6. Safiullina ER, Rychkova EI, Mayorova IV, et al. Application of digital methods and artificial intelligence capabilities for diagnostics in obstetrics and gynecology. *Cardiometry.* 2023;(27):111–117. <https://doi.org/10.18137/cardiometry.2023.27.111117>

7. Ультразвуковое исследование центральной нервной системы плода: руководство по выполнению «базисного исследования» и «нейросонографии плода». Дата обращения: 20.10.2023. <https://www.isuog.org/static/uploaded/7343613c-b64f-4385-8a5e340582fd1a38.pdf>

Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the ‘basic examination’ and the ‘fetal neurosonogram. Accessed October 20, 2023. (In Russ.). <https://www.isuog.org/static/uploaded/7343613c-b64f-4385-8a5e340582fd1a38.pdf>

8. Пурискина Н.Л., Суханова Т.И., Гиргель Ю.С., Минайчева Л.И., Сеитова Г.Н. Структура врожденных пороков развития центральной нервной системы в пренатальном периоде. *Медицинская генетика.* 2022;21(8):35–39. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.08.35-39>

Puriskina NL, Suhanova TI, Giregel YS, Minaycheva LI, Seitova GN. The structure of congenital malformations of the central nervous system in the prenatal period. *Medical Genetics.* 2022;21(8):35–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.08.35-39>

9. Авачева Т.Г., Алмазова М.К., Зубцова Ю.В. Применение искусственного интеллекта в радиологии. В: *Информационный обмен в междисциплинарных исследованиях: Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Рязань, 18–20 октября 2022 года.* Рязанский государственный радиотехнический университет им. В.Ф. Уткина; 2022:67–72.

Avacheva TG, Almazova MK, Zubtsova YuV. Use of artificial intelligence in radiology. In: *Information Exchange in Interdisciplinary Studies: Proceedings of the Russian Scientific and Practical Conference With International Participation, Ryazan, October 18–20, 2022.* Ryazan State Radio Engineering University named after V.F. Utkin; 2022:67–72. (In Russ.).

10. Попов С.В., Красников А.В., Титова Л.А., Петросян С.Л., Попов И.В. Нейросетевое моделирование при эхографической оценке простатитов. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах.* 2023;22(1):107–115. <https://doi.org/10.36622/vstu.2023.22.1.015>

Popov SV, Krasnikov AV, Titova LA, Petrosyan SL, Popov IV. Neural network modeling in sonic assessment of prostatitis. *Sistemnyi analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh.* 2023;22(1):107–115. (In Russ.). <https://doi.org/10.36622/vstu.2023.22.1.015>

11. Karri K, Deole N, Engineer N. P15.07: Prenatally diagnosed central nervous system anomalies: a ten year experience. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2010;36(S1):224–225. <https://doi.org/10.1002/uog.8508>

12. Барсуков А.А., Панов М.Д., Крылов М.В., Ермолаева В.В. Искусственный интеллект в медицине. *Тенденции развития науки и образования.* 2022;(82–4):12–14. <https://doi.org/10.18411/trnio-02-2022-137>

Barsukov AA, Panov MD, Krylov MV, Ermolaeva VV. Artificial intelligence in medicine. *Tendentsii razvitiya nauki i obrazovaniya.* 2022;(82–4):12–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.18411/trnio-02-2022-137>

13. Давыдов А.И., Соколова И.И., Шахламова М.Н. Клиническая оценка ультразвуковых маркеров внематочных форм эктопической беременности: выбор метода оперативного пособия и принципы восстановительного лечения. *Вопросы*

гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020;19(4):178–183. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-4-178-183>

Davydov AI, Sokolova II, Shakhlamova MN. Clinical evaluation of ultrasound markers of extratubal forms of ectopic pregnancy: choice of surgical method and principles of rehabilitation treatment. *Voprosy ginekologii, akušerstva i perinatologii*. 2020;19(4):178–183. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-4-178-183>

14. Ившин А.А., Гусев А.В., Новицкий Р.Э. Искусственный интеллект: предиктивная аналитика перинатального риска. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(6):133–144. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-6-133-144>

Ivshin AA, Gusev AV, Novitskiy RE. Artificial intelligence: predictive analytics of perinatal risks. *Voprosy ginekologii, akušerstva i perinatologii*. 2020;19(6):133–144. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-6-133-144>

Сведения об авторах

Поморцев Алексей Викторович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4129-3930>

Редько Андрей Николаевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3454-1599>

Барсукова Екатерина Алексеевна, клинический ординатор кафедры лучевой диагностики № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0005-9684-4025>

Матосян Мариам Альбертовна, ассистент кафедры лучевой диагностики № 1 ФПК и ППС, врач ультразвуковой диагностики университетской клиники, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9576-6724>

Дьяченко Юлия Юрьевна, к. м. н., доцент кафедры лучевой диагностики № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2957-9100>

Дьяченко Роман Александрович, д. т. н., директор института компьютерных систем и информационной безопасности, Кубанский государственный технологический университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-1244-1228>

Белоглядова Ирина Александровна, ассистент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины, Кубанский государственный медицинский университет; аспирант, Кубанский государственный технологический университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8817-2787>

Янаева Марина Викторовна, к. т. н., заведующая кафедрой информационных систем и программирования,

Кубанский государственный технологический университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0004-4792-5622>

Бабаян Варган Тигранович, ассистент кафедры лучевой диагностики № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0007-0420-1466>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Alexey V. Pomortsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Diagnostic Radiology Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4129-3930>

Andrey N. Redko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Public Health, Health Care, and History of Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3454-1599>

Ekaterina A. Barsukova, Resident, Diagnostic Radiology Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0005-9684-4025>

Mariam A. Matosyan, Assistant Professor at the Diagnostic Radiology Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Ultrasonographer, University Clinic, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9576-6724>

Julia Yu. Dyachenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Diagnostic Radiology Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2957-9100>

Roman A. Dyachenko, Dr. Sci. (Tech.), Director, Institute of Computer Systems and Information Security, Kuban State Technological University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1244-1228>

Irina A. Beloglyadova, Assistant Professor at the Department of Public Health, Health Care, and History of Medicine, Kuban State Medical University; Postgraduate Student, Kuban State Technological University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8817-2787>

Marina V. Yanaeva, Cand. Sci. (Tech.), Head of the Department of Information Systems and Programming, Kuban State Technological University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0004-4792-5622>

Vartan T. Babayan, Assistant Professor at the Diagnostic Radiology Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0007-0420-1466>

Conflict of interest: none declared.



Сравнительный анализ способов лечения горизонтального расслоения менисков коленного сустава плазмой, обогащенной тромбоцитами

©М.П. Лисицын^{1,2}, Р.Я. Атлуханов^{1,2*}, А.М. Заремук^{1,2}

¹ Больница Центросоюза Российской Федерации, Москва, Россия

² Российский университет медицины Минздрава Российской Федерации, Москва, Россия

* Р.Я. Атлуханов, Больница Центросоюза Российской Федерации, 107150, Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр.1, ruslan.atl@mail.ru

Поступила в редакцию 12 декабря 2023 г. Исправлена 20 марта 2024 г. Принята к печати 26 марта 2024 г.

Резюме

Актуальность: Повреждения менисков коленного сустава остаются наиболее частыми причинами оперативного вмешательства в ортопедии. Также с улучшением возможностей МРТ увеличилось количество пациентов с диагностированным повреждением менисков без выхода на суставную поверхность. Если с полными разрывами мениска есть определенная ясность в способах лечения, то проблема лечения пациентов с повреждением мениска без выхода на суставную поверхность остается нерешенной.

Цель исследования: Определить наиболее оптимальный способ доставки обогащенной тромбоцитами плазмы в коленный сустав для лечения повреждений мениска без выхода на суставную поверхность, который улучшил бы состояние пациентов по клиническим шкалам, а также оказал влияние на мениск по результатам МРТ исследования.

Материалы и методы: Изучены результаты лечения 87 (50 мужчин и 37 женщин) больных. Пациенты были разделены на 2 группы. Больным 1-й группы вводили инъекцию PRP под УЗ-контролем непосредственно в область заднего рога, пациентам 2-й группы – стандартную внутрисуставную инъекцию PRP в коленный сустав через верхне-наружный доступ. Результаты эффективности лечения оценены по следующим шкалам: визуальная аналоговая шкала (ВАШ), индекс для оценки остеоартрита университета Западного Онтарио и Макмастера WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), шкала Lysholm, шкала оценки коленного сустава KSS (Knee Society Score). Также оценивались изменения МРТ спустя 6 и 12 мес. после лечения.

Результаты: Сравнительный анализ показал, что введение PRP в мениск под УЗ-контролем эффективно по результатам оценочных шкал и МРТ.

Заключение: Результаты данного исследования показали, что применение внутрименискального введения PRP – более эффективный и безопасный способ лечения повреждений мениска данного типа.

Ключевые слова: мениск, гонартроз, коленный сустав, артроскопия, обогащенная тромбоцитами плазма, резекция мениска, хондромалиция

Цитировать: Лисицын М.П., Атлуханов Р.Я., Заремук А.М. Сравнительный анализ способов лечения горизонтально-го расслоения менисков коленного сустава плазмой, обогащенной тромбоцитами. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(2):48–55. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-48-55>

Platelet-Rich Plasma Treatments of Horizontal Meniscal Tears: A Comparative Analysis

©Mihail P. Lisitsyn^{1,2}, Ruslan Ya. Atlukhanov^{1,2*}, Adam M. Zaremuk^{1,2}

¹ Hospital of the Centrosoyuz of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

* Ruslan Ya. Atlukhanov, Hospital of the Centrosoyuz of the Russian Federation, building 1, ulitsa Losinoostrovskaya 39, Moscow, 107150, Russian Federation, ruslan.atl@mail.ru

Received: December 12, 2023. Received in revised form: March 20, 2024. Accepted: March 26, 2024.

Abstract

Background: Meniscus injuries remain the most common indication for orthopedic surgery. Due to advances in magnetic resonance imaging (MRI), the number of patients diagnosed with meniscus injuries that do not extend into the articular surface has increased. Although treatments of complete meniscal tears are defined, treatment of meniscus injuries that do not extend into the articular surface is not clear yet.

Objective: To determine the most optimal way of delivering platelet-rich plasma (PRP) into the knee joint for treatment of meniscus injuries (not extending into the articular surface) so that patients would improve clinically, and it would have also an effect on the meniscus shown on MRI.



Materials and methods: We studied treatment results in 87 patients (50 men and 37 women). The patients were divided into 2 groups: group 1 received an ultrasound-guided PRP injection into the posterior horn, and group 2 received a standard intra-articular PRP injection via the superolateral approach. The treatment efficacy was assessed using visual analog scale (VAS), Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC) index, Lysholm score, and Knee Society Score (KSS). We also assessed changes on MRI 6 and 12 months after treatment.

Results: The comparative analysis demonstrated that based on the findings of scores and MRI the ultrasound-guided intrameniscal PRP injection is more effective.

Conclusions: Our results show that the intrameniscal PRP injection is a more effective and safe way to treat such meniscus injuries.

Keywords: meniscus, knee osteoarthritis, knee joint, arthroscopy, platelet-rich plasma, meniscal resection, chondromalacia

Cite this article as: Lisitsyn MP, Atlukhanov RYa, Zaremuk AM. Platelet-rich plasma treatments of horizontal meniscal tears: a comparative analysis. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(2):48–55. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-48-55>

Введение

Повреждение мениска коленного сустава – одна из самых частых ортопедических патологий, встречающихся на данный момент в мире. Ежегодно выполняется около 4 млн артроскопических операций по поводу повреждения мениска [1]. Большая часть таких операций проводятся пациентам, средний возраст которых превышает 45 лет, и чаще всего причиной этому является дегенеративное повреждение мениска, представляющее собой горизонтальное расщепление мениска с последующим полным разрывом. Одной из отличительных черт данного повреждения является бессимптомность его развития на раннем этапе заболевания. У 61% пациентов с повреждениями мениска без выхода на суставную поверхность отсутствуют классические симптомы повреждения, но в дальнейшем распространение повреждения мениска может приводить к усугублению ситуации и появлению классических признаков [2]. Это является стимулом для поиска способов лечения на дооперационном этапе, исключающих в дальнейшем применение оперативного лечения или сведение его к минимуму.

Растет число показаний к применению биологически активных агентов в ортопедии [3]. В настоящее время существует достаточное количество научных работ, подтверждающих положительный эффект применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, при лечении остеоартрозов [3]. Факторы роста, безусловно, играют ключевую роль в стимулировании обменных процессов в хрящевой ткани, образовании коллагена 2 типа, стимуляции кровообращения, ремоделировании внеклеточного матрикса, снижают воспаление и катаболические процессы. Представленные выше свойства дают возможность применять обогащенную тромбоцитами плазму при лечении дегенеративных повреждений менисков без выхода на суставные поверхности коленного сустава [4, 5]. Выполнение артроскопической резекции мениска при таких повреждениях не следует рассматривать в качестве одного из методов лечения. R.M. Biedert и соавт. (2000) сообщили о хороших краткосрочных результатах лечения пациентов с дегенеративным повреждением менисков без выхода на суставные поверхности путем

частичной артроскопической менискэктомии [6]. Надо помнить о том, что частичная менискэктомия увеличивает контактную нагрузку на суставные поверхности хряща и способствует увеличению скорости развития остеоартроза коленного сустава, и, как и любая операция, не лишена общехирургических осложнений [7–11]. Данные, приведенные рядом авторов, свидетельствуют о положительном влиянии сохранения мениска [12].

Проблема лечения пациентов с повреждением менисков без выхода на суставные поверхности остается нерешенной. Считается, что данный вид повреждения мениска может быть случайной находкой и, ввиду его бессимптомного течения у большинства пациентов, не заслуживает внимания. Однако есть пациенты с симптоматическим проявлением повреждения мениска без выхода на суставные поверхности [2]. На практике такие повреждения в дальнейшем могут приводить к распространению зоны повреждения с выходом на суставные поверхности. К сожалению, все исследования, проведенные на тему применения PRP при лечении повреждения мениска без выхода на суставные поверхности, отличает небольшое количество пациентов и незначительные сроки наблюдения, а также отсутствие групп сравнения по методу введения PRP в сустав, чтобы определить является ли это преимуществом лечения данной патологии или нет. В своей работе мы сравнили два наиболее оптимальных варианта введения PRP в сустав.

Цель настоящего исследования

Определить наиболее оптимальный способ доставки обогащенной тромбоцитами плазмы в коленный сустав для лечения повреждений мениска без выхода на суставную поверхность, который улучшил бы состояние пациентов по клиническим шкалам, а также оказал влияние на мениск по результатам MPT исследования.

Материалы и методы

Всего за период с 2018 по 2022 г. в отделении травматологии и ортопедии больницы Центросоюза РФ пролечено 87 пациентов (50 мужчин и 37 женщин) с повреждением менисков без выхода на суставную

поверхность с клинической симптоматикой и жалобами на боль в суставе. Пациенты пролечены с применением обогащенной тромбоцитами аутоплазмы (табл. 1).

Пациенты были разделены на две группы:

1-я группа (основная) – 45 человек, производилось введение обогащенной тромбоцитами плазмы под УЗ-контролем в мениск и в пременискальную зону;

2-я группа (сравнение) – 42 человека, производилось введение в коленный сустав обогащенной тромбоцитами плазмы через стандартный верхне-наружный доступ под контролем УЗ, чтобы снизить вероятность введения препарата не в сустав и тем самым исказить результаты исследования.

Критерии включения в обе исследуемые группы: возраст от 18 до 50 лет, 0–II стадия гонартроза по Келлгрону-Лоуренсу, наличие подтвержденного по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), повреждения мениска II степени по Stoller, отсутствие консервативного лечения в последние полгода, наличие болевого синдрома больше 6 мес.

Критерии исключения из групп исследования: возраст моложе 18 и старше 50 лет, наличие травмы в анамнезе, наличие предшествующего хирургического вмешательства на коленном суставе, III стадия и выше гонартроза по Келлгрону-Лоуренсу, генерализованный воспалительный артрит, полный разрыв мениска, системные заболевания, беременность, тяжелая инфекция, онкология, нарушения свертываемости крови или антикоагулянтная терапия, инъекция

кортикостероидов в коленный сустав, наличие спинальной симптоматики, избыточная масса тела (индекс массы тела больше 27,0 кг/м²).

В обеих группах пациенты получили три инъекции препарата обогащенной тромбоцитами плазмы с интервалом в неделю. Перед проведением процедуры у пациентов осуществлялся забор крови для исключения тромбоцитопении. У всех пациентов уровень тромбоцитов находился в пределах нормы. Количество введенного препарата в сустав было одинаковым в обеих группах (около 1 мл тромбоцитарной взвеси). Забор плазмы исключался или максимально минимализировался.

Для получения взвеси PRP использовали пробирку YCELLBIO-KIT. Преимуществами этой системы получения PRP являются простота, безопасность и высокая концентрация тромбоцитов по сравнению с аналогичными системами (около 1 млн кл/мкл). Все процедуры по получению тромбоцитарной взвеси проводились по протоколам, рекомендованным производителем [13].

Оценку эффективности лечения осуществляли по шкалам: ВАШ, индексу для оценки остеоартрита университетами Западного Онтарио и Макмастера WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), шкале Lysholm, шкале оценки коленного сустава (KSS). Оценка проводилась до начала лечения, спустя 6 и 12 мес. (табл. 2, 3). Также сравнивались МРТ снимки на этапе до лечения и спустя 6, 12 мес.

Таблица 1
Распределение пациентов по возрасту и полу
Table 1
Distribution of patients by age and gender

Пол	Распределение по возрасту, чел.					
	1-я группа (n = 45)			2-я группа (n = 42)		
	18–30 лет	31–40 лет	41–50 лет	18–30 лет	31–40 лет	41–50 лет
Мужчины	8 (17,8%)	11 (24,4%)	5 (11,1%)	8 (19,04%)	12 (28,6)	2 (4,8%)
Женщины	8 (17,8%)	9 (20,0%)	4 (8,9%)	7 (16,7%)	10 (23,8%)	3 (7,1%)

Таблица 2
Результаты лечения 1-й группы пациентов по исследуемым шкалам, изменения среднего показателя
Table 2
Treatment results of group 1 patients according to the scores used, changes in the average indicator

Оценочная шкала, баллы	Время проведения		
	до PRP-терапии	спустя 6 мес. после процедуры	спустя 12 мес. после процедуры
ВАШ	5,8	1,6	1,8
Индекс WOMAC	35,5	9,3	7,6
Шкала Lysholm	75,8	92,4	93,6
Шкала KSS	71,9	87,2	87,8

Таблица 3

Результаты лечения пациентов 2-й группы по исследуемым шкалам, изменения среднего показателя

Table 3

Treatment results of group 2 patients according to the scores used, changes in the average indicator

Оценочная шкала, баллы	Время проведения		
	до PRP-терапии	спустя 6 мес. после процедуры	спустя 12 мес. после процедуры
ВАШ	5,6	2,0	2,7
Индекс WOMAC	34,5	11,3	14,5
Шкала Lysholm	76,0	89,2	84,5
Шкала KSS	72,9	85,6	81,7

Таблица 4

Двухвыборочный t-тест с различными дисперсиями для групп сравнения (по шкалам KSS, Lysholm, WOMAC и VAS до и после 6 и 12 мес. наблюдения)

Table 4

Two-sample *t* test with unequal variances for comparison groups (KSS, Lysholm score, WOMAC, and VAS before follow-up and 6 and 12 months after)

	Шкала KSS		Шкала Lysholm		Шкала WOMAC		Шкала VAS	
Время показатель	После 6 мес.	После 12 мес.	После 6 мес.	После 12 мес.	После 6 мес.	После 12 мес.	После 6 мес.	После 12 мес.
Среднее	15,26666667	15,84444444	16,6	17,75555556	26,2	27,86666667	4,2	4
t-статистика	4,284098478	13,17220845	5,032730203	12,43033945	4,645873767	11,95868332	2,814353556	5,21822413
P (T <= t) двухстороннее (стат. значимость различий, <i>p</i>)	4,80899E-05 (<i>p</i> > 0,05)	7,76135E-22 (<i>p</i> > 0,05)	2,76183E-06 (<i>p</i> > 0,05)	1,48504E-20 (<i>p</i> > 0,05)	1,24159E-05 (<i>p</i> > 0,05)	7,97555E-20 (<i>p</i> > 0,05)	0,006277883 (<i>p</i> > 0,05)	1,30809E-06 (<i>p</i> > 0,05)

Результаты

Отмечается положительная динамика по всем исследуемым показателям. Также стоит отметить, что из 48 человек исследуемых, постоянно занимающихся фитнесом или иной физической (спортивной) активностью, все смогли вернуться к своим занятиям спортом. Все результаты лечения по исследуемым шкалам представлены в таблицах 2 и 3.

На МРТ сканах 2-й группы пациентов отсутствовали изменения в области заднего рога (рис. 1–3) медиального мениска в отличие от 1-й группы (рис. 4–6). Достоверно можно сказать, что на представленных МРТ снимках после проведенного лечения пациентов 1-й группы сигнал от повреждения заднего рога изменился, стал более дисперсным. Также можно отметить, что у многих пациентов сигнал исчез совсем (рис. 4–6). Дисперсный сигнал отличен от изначального сигнала поврежденного мениска, также он не соответствует здоровой ткани мениска. Судя по всему, образовавшаяся ткань отлична от здоровой ткани и поврежденной ткани мениска. Эти результаты свидетельствуют о положительном влиянии обогащенной тромбоцитами плазмы при ее введении непосредственно в зону повреждения.

Результаты, зафиксированные в ходе исследования, оценивались с применением статистических методик, соответствующих виду полученных данных. Данные обрабатывались с помощью пакета программного обеспечения Microsoft Office 2015 (Excel, Word, Power Point) и STATISTICA (v. 10.0, StatSoft, Inc.). Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$ и высокозначимыми при $p < 0,01$ (p вероятность возможной ошибки; 0,05 (0,01) величина уровня значимости, устанавливаемая произвольно). Все вариационные ряды продемонстрировали нормальное распределение. Статистическая значимость для различий количественных показателей определялась при помощи расчета *t*-критерия Стьюдента, при распределении данных близкому к нормальному распределению Гаусса. Также выполнялся расчет доверительных интервалов для вероятности 95%.

Доказано, что введение под УЗ-контролем имеет неоспоримые преимущества перед внутрисуставным введением. Преимущество выражалось как в оценочных шкалах, так и в результатах контрольных МРТ. Результаты статистического анализа, проведенного в сравнении по шкалам между группами, представлены в таблице 4.

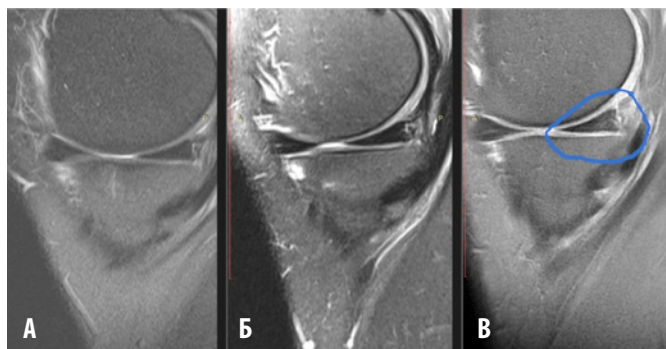


Рисунок 1. МРТ-сканы пациента К. 2-й группы до лечения (А), через 6 мес. (Б) и 12 мес. после лечения (В)
Figure 1. MRI scans of male patient K. (group 2): before treatment (A), 6 (B) and 12 months (B) after treatment

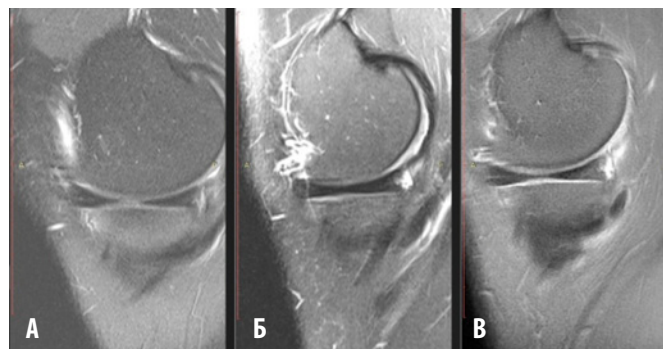


Рисунок 2. МРТ-сканы пациента К. 2-й группы до лечения (А), через 6 мес. (Б) и 12 мес. после лечения (В)
Figure 2. MRI scans of male patient K. (group 2): before treatment (A), 6 (B) and 12 months (B) after treatment

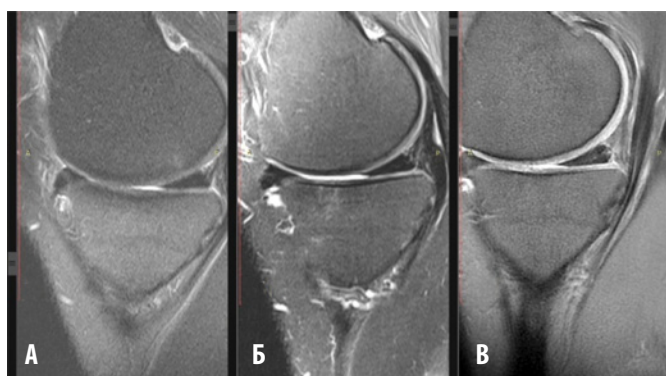


Рисунок 3. МРТ-сканы пациента К. 2-й группы до лечения (А), через 6 мес. (Б) и 12 мес. после лечения (В)
Figure 3. MRI scans of male patient K. (group 2): before treatment (A), 6 (B) and 12 months (B) after treatment

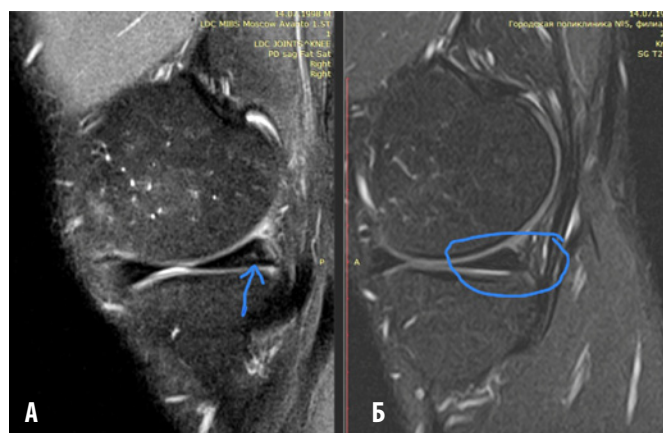
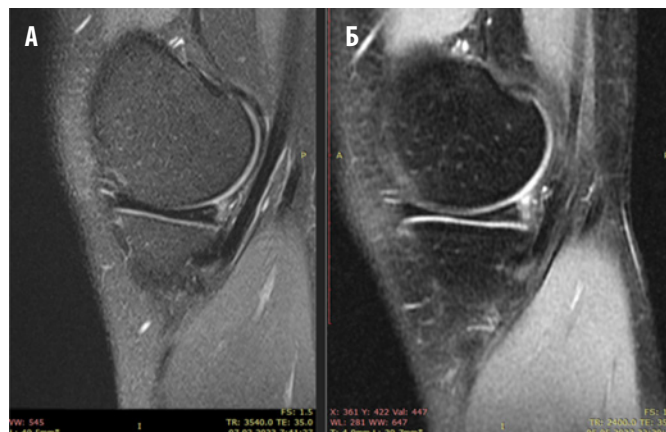
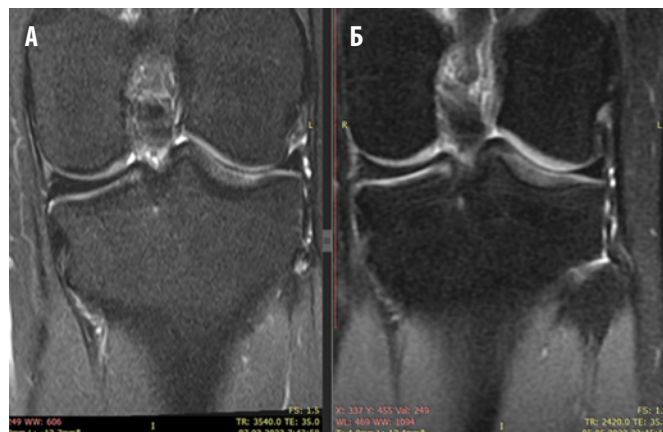


Рисунок 4. МРТ-сканы пациента Х. 1-й группы до (А) и после (Б) процедуры (через 6 мес.). Отмечено (синим) отсутствие сигнала на контрольном снимке (Б)
Figure 4. MRI scans of male patient H. (group 1): before (A) and after (B) the procedure (6 months later). The absence of signal on the comparison image (B) is marked in blue



Рисунки 5, 6. Пациентка С. 1-й группы спустя 12 мес. (А) и до (Б). В верхне-дорзальных отделах заднего рога медиального мениска сохраняется линейный участок повышенного МР сигнала, в нижних отделах на настоящий момент контур суставной поверхности мениска более четкий, ранее выявляемого участка умеренного повышения МР сигналов не отмечается

Figures 5, 6. Female patient S. (group 1) 12 months after (A) and before (B) treatment. In the upper dorsal sections of the posterior horn of the medial meniscus, a linear area of increased MR signal remains in the lower sections. The contour of the articular surface of the meniscus is clearer. A previously detected area of moderately increased MR signals is not observed



Обсуждение и заключение

Началом популяризации использования PRP при лечении повреждений менисков коленного сустава можно считать две работы, опубликованные еще в начале 21 века. К. Ishida и соавт. (2007) и А. Narita и соавт. (2012) публиковали данные о влиянии PRP на способность регенерации менисков у кроликов. Оба автора пришли к выводу, что применения PRP улучшает регенеративные способности мениска [14, 15]. Как правило, большинство повреждений менисков без выхода на суставную поверхность протекает бессимптомно [16–18]. Также довольно часто такие повреждения могут проявляться в виде болевого синдрома, особенно при физических нагрузках. Повреждения мениска без выхода на суставную поверхность можно рассматривать, как предстadium полного разрыва [2, 18, 19] с последующими негативными явлениями для сустава в целом.

R. Strümpfer и соавт. (2017) продемонстрировали, что внутрисуставная инъекция аутологичной кондиционированной сыворотки может быть эффективным вариантом лечения коленного сустава [20]. По результатам исследования установлено, что операции удалось избежать во время 6-месячного периода наблюдения. Также отмечено улучшение по шкале оценки коленного сустава Oxford Knee Score с 29,1 до 44,3 у 83% пациентов.

D. Guenoun и соавт. (2020) опубликовали данные применения PRP с интраменискальным введением 10 пациентам с дегенеративными повреждениями менисков коленного сустава. Пациенты были оценены по шкалам в начале исследования, а также через 3 и 6 мес. после интраменискального введения обогащенной тромбоцитами плазмы. Оценка проводилась на основе шкалы оценки исхода травмы и остеоартроза коленного сустава KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score), визуальной аналоговой шкалы боли и информации о возвращении к соревнованиям и тренировкам. Контрольное МРТ проводили через 6 мес. после введения PRP. У семи пациентов через 6 мес. на МРТ-сканах отсутствовало прогрессирование повреждения мениска аналогично оценкам по шкале Stoller [21].

Свои данные опубликовали O.N. Özyalvaç и соавт. (2019). По результатам наблюдения у 15 пациентов в течение 32 мес. после внутрименискального введения PRP под УЗ-контролем авторы отмечали улучшение показателей по исследуемым шкалам, а также, что самое важное, по результатам МРТ авторы подчеркнули, что степень повреждения мениска улучшилась со второй до первой по шкале Stoller [22].

B. Di Matteo и соавт. (2021) опубликовали результаты применения интраменискального введения PRP 12 пациентам. Коллеги также отметили улучшение клинической картины по всем исследуемым шкалам,

отсутствие побочных эффектов. Авторы сообщили об изменениях на контрольных МРТ, которые они на данном этапе не смогли интерпретировать ввиду отличия новой образовавшейся ткани от предыдущей [23].

Применение инъекционных форм при лечении повреждений менисков путем введения в сустав имеет существенный недостаток: распыление вводимого вещества по всему суставу, что снижает терапевтический эффект за счет малого попадания вещества в зону повреждения. Использование УЗ-контроля при инъекции позволяет наиболее точно и избирательно доставить биологически активное вещество (в данном случае PRP) в зону повреждения. Безопасность такого метода и достаточная простота подтверждена несколькими исследованиями [24, 25]. Исследования показали, что методика не требует специфического оборудования или особенных навыков.

В своем исследовании мы осуществляли интраменискальную и перикапсулярную инъекции только в медиальный мениск, так как это технически легче и безопаснее, чем пункция латерального мениска из-за его анатомических особенностей (высокая подвижность, расположение сосудисто-нервного пучка). Введение части обогащенной тромбоцитами плазмы в 1-й группе пациентов обосновано ангиостимулирующим действием данного биологически активного агента [26, 27]. Также доказанный эффект имеет трепанация мениска в области повреждения, которая возникает под действием иглы во время процедуры. Этот процесс инициирует кровотечение в области поражения мениска и стимулирует восстановление тканей. Есть свидетельства, что это воздействие также увеличивает скорость заживления мениска [5, 28–30]. Трепанционное воздействие на поврежденный мениск имеет меньший эффект по сравнению с введением PRP в зону повреждения [30].

Настоящее исследование подтвердило эффективность данного метода лечения, его безопасность, также показало положительные эффекты интраменискального введения обогащенной тромбоцитами плазмы перед внутрисуставным введением. Подход, направленный на лечение поврежденной ткани, а именно введение обогащенной тромбоцитами плазмы в зону повреждения мениска, а не непосредственно в сустав, обеспечивает поступление факторов роста именно туда, где это необходимо, т. е. в зону повреждения мениска. Это позволяет в полной мере использовать биологически активные компоненты с наибольшей эффективностью, исключая его рассеивание по суставу, тем самым снижая его концентрацию в зоне повреждения. Осложнений или повреждений сосудисто-нервного пучка при проведении лечения не отмечено, что еще раз доказывает безопасность методики.

Данный метод представляет собой эффективный способ консервативного лечения дегенеративного повреждения менисков без выхода на суставные поверхности на том этапе, когда применение хирургической техники не показано. При повреждении мениска без выхода на суставные поверхности консервативное лечение наиболее обосновано, так как способствует сохранению мениска и, если не предотвращает его полный дегенеративный разрыв, то, как минимум, существенно снижает его скорость развития.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования: все авторы

Написание статьи: Р.Я. Атлукханов

Проведение статистического анализа: Р.Я. Атлукханов

Исправление статьи: М.П. Лисицын, А.М. Заремук

Утверждение окончательной версии: М.П. Лисицын, А.М. Заремук

Author contributions

Concept and design: All authors

Manuscript drafting: Atlukhanov

Statistical analysis: Atlukhanov

Manuscript revising: Lisitsyn, Zaremuk

Final approval of the version to be published: Lisitsyn, Zaremuk

Литература/References

1. Hawker G, Guan J, Judge A, Dieppe P. Knee arthroscopy in England and Ontario: patterns of use, changes over time, and relationship to total knee replacement. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(11):2337–2345. PMID: 18978402. <https://doi.org/10.2106/JBJS.G.01671>
2. Englund M, Guermazi A, Gale D, et al. Incidental meniscal findings on knee MRI in middle-aged and elderly persons. *N Engl J Med*. 2008;359(11):1108–1115. PMID: 18784100. PMCID: PMC2897006. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0800777>
3. Kon E, Di Matteo B, Delgado D, et al. Platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis: an expert opinion and proposal for a novel classification and coding system. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(12):1447–1460. PMID: 32692595. <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1798925>
4. Liu F, Xu H, Huang H. A novel kartogenin-platelet-rich plasma gel enhances chondrogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells in vitro and promotes wounded meniscus healing in vivo. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):201. PMID: 31287023. PMCID: PMC6615105. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1314-x>
5. Ghazi Zadeh L, Chevrier A, Farr J, Rodeo SA, Buschmann MD. Augmentation techniques for meniscus repair. *J Knee Surg*. 2018;31(1):99–116. PMID: 28464195. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1602247>
6. Biedert RM. Treatment of intrasubstance meniscal lesions: a randomized prospective study of four different methods. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2000;8(2):104–108. PMID: 10795673. <https://doi.org/10.1007/s001670050195>
7. Papalia R, Del Buono A, Osti L, Denaro V, Maffulli N. Meniscectomy as a risk factor for knee osteoarthritis: a systematic review. *Br Med Bull*. 2011;99:89–106. PMID: 21247936. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldq043>
8. Roemer FW, Kwok CK, Hannon MJ, et al. Partial meniscectomy is associated with increased risk of incident radiographic osteoarthritis and worsening cartilage damage in the following year. *Eur Radiol*. 2017;27(1):404–413. PMID: 27121931. PMCID: PMC5083232. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4361-z>
9. Kinsella SD, Carey JL. Complications in brief: arthroscopic partial meniscectomy. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(5):1427–1432. PMID: 23229431. PMCID: PMC3613538. <https://doi.org/10.1007/s11999-012-2735-3>
10. Fairbank TJ. Knee joint changes after meniscectomy. *J Bone Joint Surg Br*. 1948;30B(4):664–670. PMID: 18894618.
11. Delos D, Rodeo SA. Enhancing meniscal repair through biology: platelet-rich plasma as an alternative strategy. *Instr Course Lect*. 2011;60:453–460. PMID: 21553791.
12. Paxton ES, Stock MV, Brophy RH. Meniscal repair versus partial meniscectomy: a systematic review comparing reoperation rates and clinical outcomes. *Arthroscopy*. 2011;27(9):1275–1288. PMID: 21820843. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2011.03.088>
13. Еремин П.С. Отчет о научно-исследовательской работе. Характеристика лейкоцитарной массы, полученной при выделении PRP с использованием системы «Пробирка стерильная для разделения крови с обогащенной тромбоцитами плазмой YCELLBIO-KIT» (Заключительный отчет). НМИЦ РК Минздрава России; 2023.
14. Eremin PS. Scientific Report. Characteristics of Leukocytes and Platelets Obtained by Isolating PRP Using the System “YCELLBIO-KIT Sterile Tube for Separating Blood With Platelet-Rich Plasma” (Final Report). NMIs RK Minzdrava Rossii; 2023. (In Russ.).
15. Ishida K, Kuroda R, Miwa M, et al. The regenerative effects of platelet-rich plasma on meniscal cells in vitro and its in vivo application with biodegradable gelatin hydrogel. *Tissue Eng*. 2007;13(5):1103–1112. PMID: 17348798. <https://doi.org/10.1089/ten.2006.0193>
16. Narita A, Takahara M, Sato D, et al. Biodegradable gelatin hydrogels incorporating fibroblast growth factor 2 promote healing of horizontal tears in rabbit meniscus. *Arthroscopy*. 2012;28(2):255–263. PMID: 22119291. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2011.08.294>
17. Low AK, Chia MR, Carmody DJ, Lucas P, Hale D. Clinical significance of intrasubstance meniscal lesions on MRI. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2008;52(3):227–230. PMID: 18477116. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1673.2008.01951.x>
18. Ding C, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, et al. Meniscal tear as an osteoarthritis risk factor in a largely non-osteoarthritic cohort: a cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2007;34(4):776–784. PMID: 17361984.
19. Blanke F, Vavken P, Haenle M, von Wehren L, Pagenstert G, Majewski M. Percutaneous injections of platelet rich plasma for treatment of intrasubstance meniscal lesions. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2015;5(3):162–166. PMID: 26605189. PMCID: PMC4617215. <https://doi.org/10.11138/mltj/2015.5.3.162>
20. Mlynarek RA, Kuhn AW, Bedi A. Platelet-rich plasma (PRP) in orthopedic sports medicine. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2016;45(5):290–326. PMID: 27552452.
21. Strümpfer R. Intra-articular injections of autologous conditioned serum to treat pain from meniscal lesions. *Sports Med Int Open*. 2017;1(6):E200–E205. PMID: 30539108. PMCID: PMC6259459. <https://doi.org/10.1055/s-0043-118625>
22. Guenoun D, Magalon J, de Torquemada I, et al. Treatment of degenerative meniscal tear with intrameniscal injection of platelets rich plasma. *Diagn Interv Imaging*. 2020;101(3):169–176. PMID: 31727602. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2019.10.003>
23. Özyalvaç ON, Tüzün T, Gürpınar T, Obut A, Acar B, Akman YE. Radiological and functional outcomes of ultrasound-guided PRP injections in intrasubstance meniscal degenerations. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2019;27(2):2309499019852779. PMID: 31204581. <https://doi.org/10.1177/2309499019852779>

23. Di Matteo B, Altomare D, Garibaldi R, La Porta A, Manca A, Kon E. Ultrasound-guided meniscal injection of autologous growth factors: a brief report. *Cartilage*. 2021;13(1_suppl):387S–391S. PMID: 34515536. PMCID: PMC8808951. <https://doi.org/10.1177/19476035211037390>
24. From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), Congress of Neurological Surgeons (CNS), European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT), European Society of Neuroradiology (ESNR), European Stroke Organization (ESO), Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), Society of Interventional Radiology (SIR), Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS), and World Stroke Organization (WSO), Sacks D, Baxter B, et al. Multisociety consensus quality improvement revised consensus statement for endovascular therapy of acute ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2018;13(6):612–632. PMID: 29786478. <https://doi.org/10.1177/1747493018778713>
25. Coll C, Coudreuse JM, Guenoun D, et al. Ultrasound-guided perimeniscal injections: anatomical description and feasibility study. *J Ultrasound Med*. 2022;41(1):217–224. PMID: 33788316. <https://doi.org/10.1002/jum.15700>
26. Mishra A, Harmon K, Woodall J, Vieira A. Sports medicine applications of platelet rich plasma. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(7):1185–1195. PMID: 21740373. <https://doi.org/10.2174/138920112800624283>
27. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998;85(6):638–646. PMID: 9638695. [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(98\)90029-4](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(98)90029-4)
28. Doral MN, Bilge O, Huri G, Turhan E, Verdonk R. Modern treatment of meniscal tears. *EFORT Open Rev*. 2018;3(5):260–268. PMID: 29951265. PMCID: PMC5994634. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.3.170067>
29. Fox JM, Rintz KG, Ferkel RD. Trephination of incomplete meniscal tears. *Arthroscopy*. 1993;9(4):451–455. PMID: 8216578. [https://doi.org/10.1016/s0749-8063\(05\)80321-4](https://doi.org/10.1016/s0749-8063(05)80321-4)
30. Kaminski R, Maksymowicz-Wleklik M, Kulinski K, Kozar-Kaminska K, Dabrowska-Thing A, Pomianowski S. Short-term outcomes of percutaneous trephination with a platelet rich plasma

intrameniscal injection for the repair of degenerative meniscal lesions. A prospective, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Int J Mol Sci*. 2019;20(4):856. PMID: 30781461. PMCID: PMC6412887. <https://doi.org/10.3390/ijms20040856>

Сведения об авторах

Лисицын Михаил Петрович, д. м. н., доцент, профессор кафедры эндоскопической хирургии ФДПО, Российский университет медицины; врач травматолог-ортопед, Больница Центросоюза Российской Федерации (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3417-6744>

Атлуханов Руслан Яверович, аспирант кафедры эндоскопической хирургии ФДПО, Российский университет медицины; врач травматолог-ортопед, заведующий отделением травматологии и ортопедии, Больница Центросоюза Российской Федерации (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9420-1003>

Заремук Адам Муратчиервич, к. м. н., доцент кафедры эндоскопической хирургии ФДПО, Российский университет медицины; врач травматолог-ортопед, Больница Центросоюза Российской Федерации (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6630-9735>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Mihail P. Lisitsyn, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor at the Endoscopic Surgery Department, Faculty of Additional Professional Education, Russian University of Medicine; Traumatologist-Orthopedist, Hospital of the Centrosyuz of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3417-6744>

Ruslan Ya. Atlukhanov, Postgraduate Student, Endoscopic Surgery Department, Faculty of Additional Professional Education, Russian University of Medicine; Traumatologist-Orthopedist, Head of the Traumatology and Orthopedics Unit, Hospital of the Centrosyuz of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9420-1003>

Adam M. Zaremuk, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Endoscopic Surgery Department, Faculty of Additional Professional Education, Russian University of Medicine; Traumatologist-Orthopedist, Hospital of the Centrosyuz of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6630-9735>

Conflict of interest: none declared.



Дифференциальная диагностика воспалительных заболеваний и функциональных нарушений толстого кишечника у детей на основе ультразвукового метода исследования

©Н.Ю. Неласов, Т.А. Каркошка*, О.Л. Ерошенко, М.Н. Моргунов, А.И. Паленый

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

* Т.А. Каркошка, Ростовский государственный медицинский университет, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, tatjana.karkoschka@yandex.ru

Поступила в редакцию 26 декабря 2023 г. Исправлена 20 января 2024 г. Принята к печати 10 февраля 2024 г.

Резюме

Цель: Изучить диагностическую эффективность (ДЭ) ультразвуковых (УЗ) признаков в разделении детей с воспалительными заболеваниями и функциональными нарушениями кишечника (ВЗК и ФНК) и создать оптимальную математическую модель дифференциальной диагностики указанной патологии с помощью комплексной оценки УЗ-признаков.

Материалы и методы: Обследовано 79 детей с клиническими проявлениями патологии толстого кишечника (ТК) и без них. Всем детям выполнено УЗИ кишечника с компрессионной эластографией (КЭ) и определен уровень фекального кальпротектина (ФК). Уровень ФК > 120 мкг/г принят в качестве оптимального положительного критерия разделения лиц с ВЗК и ФНК.

Результаты: Определены значения ДЭ УЗ признаков в верификации ВЗК и ФНК: толщина стенки ТК (ДЭ = 87%, $p < 0,0001$), слоистость стенки ТК (ДЭ = 93,1%, $p < 0,0001$), увеличение мезентериальных лимфоузлов (ДЭ = 53,4%, $p = 0,591$), наличие межпетлевого асцита (ДЭ = 98,3%, $p < 0,0001$), кровоток в стенке ТК (ДЭ = 98,3%, $p < 0,0001$), КЭ стенки ТК (ДЭ = 96,5%, ($p < 0,0001$). Разработана оптимальная модель дифференциальной диагностики ФНК и ВЗК с помощью анализа УЗ-признаков (ДЭ = 98,7%).

Выводы: УЗ-признаки: толщина стенки ТК, слоистость стенки ТК, наличие межпетлевого асцита, кровоток в стенке ТК, жесткий тип КЭ могут быть эффективно использованы для дифференциальной диагностики ФНК и ВЗК у детей. Создана математическая модель, позволяющая надежно разделять лиц с ФНК и ВЗК.

Ключевые слова: УЗИ кишечника, воспалительные заболевания кишечника и функциональные нарушения кишечника у детей, компрессионная эластография, фекальный кальпротектин

Цитировать: Неласов Н.Ю., Каркошка Т.А., Ерошенко О.Л., Моргунов М.Н., Паленый А.И. Дифференциальная диагностика воспалительных заболеваний и функциональных нарушений толстого кишечника у детей на основе ультразвукового метода исследования. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(2):56–63. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-56-63>

Differential Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorder in Children Based on Ultrasonography

©Nikolay J. Nelasov, Tatiana A. Karkoshka*, Olga L. Eroshenko, Maxim N. Morgunov, Andrey I. Paleniy

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

* Tatiana A. Karkoshka, Rostov State Medical University, pereulok Nakhichevanskii 29, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation, tatjana.karkoschka@yandex.ru

Received: December 26, 2023. Received in revised form: January 20, 2024. Accepted: February 10, 2024.

Abstract

Objective: To study the diagnostic efficiency (DE) of sonographic signs in differentiation of inflammatory bowel disease (IBD) and functional bowel disorder (FBD) in children and to develop an optimal mathematical model for differential diagnosis of IBD and FBD using comprehensive assessment of sonographic signs.

Material and methods: We examined 79 children with and without clinical signs of large-bowel disease. All the children underwent bowel ultrasonography with strain elastography. We also determined the level of fecal calprotectin (FC). The FC level > 120 μ g/g was a cutoff value to differentiate IBD from FBD.

Results: We determined the DE of sonographic signs in verification of IBD and FBD: large-bowel wall thickening (DE, 87%; $P < .0001$), large-bowel wall stratification (DE, 93.1%; $P < .0001$), enlarged mesenteric lymph nodes (DE, 53.4%; $P = .591$), inter-loop ascites (DE, 98.3%; $P < .0001$), Color Doppler findings in the large-bowel wall (DE, 98.3%; $P < .0001$), strain elastography findings in the large-bowel wall (DE, 96.5%; $P < .0001$). We developed an optimal model for differentiation of FBD and IBD using the analysis of sonographic signs (DE, 98.7%).



Conclusions: The sonographic signs (large-bowel wall thickening, large-bowel wall stratification, interloop ascites, color Doppler findings in the large-bowel wall, stiffness found on strain elastography) can be effectively used for differential diagnosis of FBD and IBD in children. The developed mathematical model enables to reliably differentiate children with FBD and IBD.

Keywords: bowel ultrasonography, inflammatory bowel disease, functional bowel disorder, children, strain elastography, fecal calprotectin

Cite this article as: Nelasov NJ, Karkoshka TA, Eroshenko OL, Morgunov MN, Paleniy AI. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease and functional bowel disorder in children based on ultrasonography. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(2):56–63. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-56-63>

Введение

Рост и широкое распространение воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у детей [1] с ранней манифестацией, большим сходством в клинических симптомах с функциональными нарушениями кишечника (ФНК) [2] на начальных этапах формирования заболевания, тяжестью течения с высокой резистивностью к терапии и ранними ургентными осложнениями [3] диктуют необходимость поиска эффективного метода диагностики этой патологии. При первичном обращении пациента к гастроэнтерологу перед врачом встает вопрос: связаны ли жалобы с функциональными нарушениями или вызваны патологией стенки кишечника, требующей специализированной помощи [4]? Для уточнения ситуации могут быть применены инструментальные и лабораторные методы диагностики, в том числе и визуализирующие методики (рентгенография с контрастированием, колоноскопия с применением прицельной биопсии, видеокапсульная эндоскопия, магнитно-резонансная энтерография). Однако последние имеют серьезные ограничения при использовании в педиатрии [5–8].

Ультразвуковой метод исследования (УЗИ) не имеет ограничений в применении у детей. Этот метод вполне доступен для детской диагностической практики и прост в использовании. Уже показано, что такие ультразвуковые (УЗ) признаки, как толщина стенки толстого кишечника (ТК), характер ее слоистости, степень выраженности кровотока в стенке, данные компрессионной эластографии (КЭ), увеличение мезентеральных лимфатических узлов и межпетлевой асцит могут быть применены для диагностики кишечной патологии [9]; однако вопрос диагностической информативности этих показателей в дифференциации ВЗК и ФНК пока остается малоизученным.

Что касается лабораторных показателей, то в гастроэнтерологической практике для диагностики ВЗК и определения тяжести патологии может быть эффективно использован анализ кала на фекальный кальпротектин (ФК) [10].

С учетом вышеизложенного в работе были поставлены задачи: изучить диагностическую значимость перечисленных выше УЗ-признаков для дифференциации ВЗК и ФНК у детей, создать оптимальную математическую модель дифференциации кишечной патологии, а также разработать алгоритм диагностической

маршрутизации детей с признаками кишечных нарушений, в зависимости от выявленной характерной скрининг-ультразвуковой картины.

Материалы и методы

Обследовано 79 детей в возрасте от 4 до 10 лет (средний возраст 5,1 лет; 95% ДИ 4,5–5,7 лет) с клиническими проявлениями патологии кишечника и без них.

У родителей во всех случаях было получено согласие на проведение исследования. Критериями включения в исследования были: отсутствие признаков острой кишечной инфекции, хирургической патологии, ригидной трубки, гематохезии, первичное обращение к гастроэнтерологу/педиатру с гастроэнтерологическими жалобами и возраст более 2-х лет.

Всем детям иммунофлюоресцентным методом был определен уровень ФК; этот показатель использован в нашем исследовании в качестве референсного. За норму принимали значение ниже 50 мкг/г [11]; также использованы еще два диапазона повышения ФК: от 50 до 120 мкг/г (небольшое повышение) и более 120 мкг/кг (значительное повышение). Последнее значение принято нами в качестве оптимального положительного критерия (ОПК, порог отсечения, cut-off) разделения лиц с ФНК и ВЗК.

Все обследованные, в зависимости от уровня ФК, были разделены на 4 подгруппы (табл. 1).

Всем детям проведено УЗИ ТК. В ходе УЗИ кишечной трубки применялись: а) В-шкала, б) цветовое доплеровское картирование (ЦДК) и в) КЭ в режиме реального времени (RTE). При УЗИ кишечника проводилась оценка изменений по следующим градациям признаков: 1) толщина стенки ТК: неизменная стенка до 3 мм/утолщение 3 мм и более; 2) слоистость (стратификация) стенки ТК: нормальная слоистость (пятислойная стенка)/незначительные изменения/значительные изменения; 3) наличие гиперплазированных (размером более 10 мм) мезентериальных лимфоузлов: не лоцируются/лоцируются; 4) наличие межпетлевого асцита: нет/есть; 5) данные ЦДК с использованием модифицированной классификации В. Limberg [12]: отсутствие цветных локусов/единичные локусы/множественные локусы; 6) данные КЭ с оценкой по классификации R.F. Havre и соавт. (2014) [13] в модификации А. Giannetti и соавт. (2014, 2017) [14, 15]: 1b тип – мягко-эластичный

Таблица 1
Характеристика исследованных подгрупп
Table 1
Characteristics of the studied subgroups

Номер подгруппы, значение ФК (мкг/г), кол-во детей (n)	Средний возраст, лет	Средний уровень ФК, мкг/г	Дополнительные сведения
	Доверит. интервал	Доверит. интервал	
№ 1, ФК < 50 (n = 21)	5,4 4,1–6,6	28,0 22,3–33,8	Здоровые дети. Отсутствие жалоб и клинических признаков патологии
№ 2, ФК < 50 (n = 25)	4,2 3,2–4,8	22,5 18,0–26,9	Клинические проявления функциональной патологии кишечника
№ 3, ФК = 50 – 120 (n = 24)	4,4 3,4–5,5	75,4 69,6–81,2	Функциональная/пограничная патология кишечника
№ 4, ФК > 120 (n = 9)	9,0 8,1–9,8	148,6 129,6–167,6	Наличие эндоскопических маркеров распространенного эрозивно-язвенного колита либо сегментарного эрозивно-язвенного поражения толстой кишки (признаки ВЗК) с морфологическим подтверждением

(норма)/2ab тип – жестко-эластичный (умеренное отклонение от нормы)/1a тип – жесткий тип (патология).

Для математического анализа был применен пакет статистики Statistica 10.0. При сравнении количественных признаков использован тест Колмогорова-Смирнова и Вилкоксона [16], качественных показателей – точный метод Фишера. При оценке диагностической значимости изученных признаков в разделении лиц с ФНК и ВЗК ориентировались на методику логистической регрессии, дискриминантного анализа и ROC анализа [17, 18]; при этом проанализированы показатели площади под кривой (ППК), чувствительности (Ч), специфичности (С) и диагностической эффективности (ДЭ).

При определении диагностической ценности УЗ признаков в дифференциации ВЗК и ФНК: а) в математический анализ не включали данные 1-й подгруппы (здоровые дети); б) проводили сравнение данных 4-й подгруппы с суммарными данными 2-й и 3-й подгрупп; в) для признаков «толщина стенки ТК, мезентериальные лимфоузлы, межпетлевой асцит» при сравнительном анализе учитывали данные распределения показателя по двум градациям признака, а для признаков «стратификация стенки ТК, ЦДК в стенке ТК, компрессионная эластография» – данные распределения показателя по 3-й градации признака и 1-й + 2-й градации суммарно.

Результаты исследования и их обсуждение

Характер распределения УЗ признаков по их градациям у детей изученных групп представлен на рисунке 1.

Как видно из рисунка 1а, у здоровых детей толщина стенки ТК в 100,0% случаев в пределах нормы. У детей 2-й и 3-й подгрупп толщина стенки ТК в большинстве

случаев нормальная (88,0 и 87,5%), а у лиц в подгруппе 4 в большинстве случаев стенка утолщена (88,8%).

Анализ рисунка 1б показывает, что в 1-й подгруппе нарушения стратификации стенки не встречались. Во 2-й и 3-й подгруппах нарушения слоистости стенки встречались в 12 и 83% соответственно. В подгруппе 4 нарушения слоистости стенки составили уже 88,8% случаев.

Рисунок 1в демонстрирует, что увеличенные мезентериальные лимфоузлы могут локализоваться во всех подгруппах детей (в 1-й – 4,7% случаев, во 2-й – 32,0%, в 3-й – 54,2%, в 4-й – 33,3%).

Как видно из рисунка 1г, в 1-й, 2-й и 3-й подгруппах межпетлевой асцит обнаружить не удалось ни в одном из случаев. Напротив, у детей с подозрением на ВЗК (подгруппа 4) межпетлевой асцит удалось диагностировать в 88,9%.

По данным рисунка 1д, у здоровых детей (1-я подгруппа) признаков усиления кровотока в кишечной стенке не отмечалось. Во 2-й подгруппе в 8,0% случаев можно обнаружить начальные признаки усиления кровотока, в 3-й подгруппе такое усиление кровотока выявляется уже в 91,7% случаев. В 4-й подгруппе, в отличие от всех остальных подгрупп, в 88,9% наблюдений определялось явное значительное усиление кровотока.

Следует отметить, что при проведении КЭ стенки ТК в нашем исследовании выявлялись только 3 типа картирования стенки кишки: 1b (зеленый), 2ab (зелено-синий) и 1a (синий). 1b тип – мягко-эластичный (норма), 2ab тип – жестко-эластичный (умеренное отклонение от нормы), 1a тип – жесткий (патология).

При анализе рисунка 1е обнаружилось, что в 1-й подгруппе всегда выявляется 1b тип картирования стенки ТК; у детей 2-й подгруппы преобладает

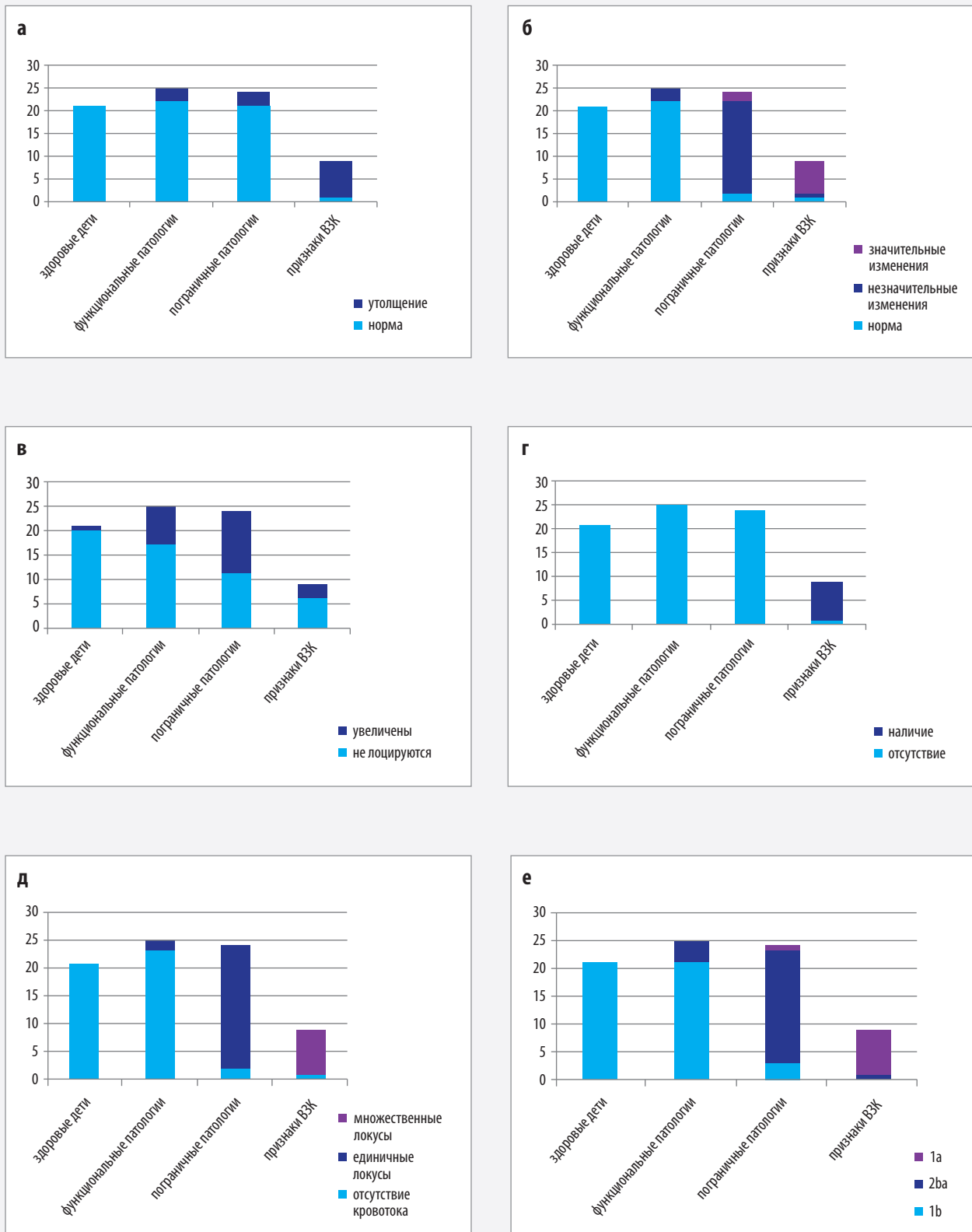


Рисунок 1. Характер распределения изученных УЗ-признаков по градациям у детей 4-х подгрупп: а) толщина стенки толстого кишечника; б) стратификация стенки толстого кишечника; в) увеличенные мезентериальные лимфоузлы; г) межпетлевой асцит; д) данные ЦДК в стенке толстого кишечника; е) данные компрессионной эластографии

Figure 1. Distribution of the studied sonographic signs by gradation in the children from 4 subgroups: а) large-bowel wall thickening; б) large-bowel wall stratification; в) enlarged mesenteric lymph nodes; г) interloop ascites; д) color Doppler findings in the large-bowel wall; е) strain elastography findings

Таблица 2

Площадь под кривой, чувствительность, специфичность, диагностическая эффективность изученных ультразвуковых признаков в выявлении детей с воспалительными заболеваниями кишечника

Table 2

Area under the curve, sensitivity, specificity, and diagnostic efficiency of the studied sonographic signs in identifying children with inflammatory bowel disease

Ультразвуковые признаки	Статистические данные				
	ППК	Ч, %	С, %	ДЭ, %	p
Утолщение стенки ТК	0,883	88,9	87,8	87,9	< 0,0001
Слоистость стенки ТК	0,868	77,8	95,9	93,1	< 0,0001
Межпетлевой асцит	0,944	88,9	100,0	98,3	< 0,0001
Усиление кровотока в стенке ТК	0,944	88,9	100,0	98,3	< 0,0001
1А тип эластографии (синий-жесткий тип)	0,934	88,9	97,9	96,5	< 0,0001
Увеличенные мезентериальные лимфоузлы	0,452	33,3	57,1	53,4	0,591

Прим.: ППК – площадь под кривой ROC анализа; Ч – чувствительность; С – специфичность; ДЭ – диагностическая эффективность

Note: ППК, area under the receiver operating characteristic curve; Ч, sensitivity; С, specificity; ДЭ, diagnostic efficiency

1b тип, но в 16,0% случаев появляется 2ab тип, у детей 3-й подгруппы частота обнаружения 2ab типа резко возрастает (83,3%), а в 4,1% случаев появляется 1a тип (жесткий тип). В то же время у детей 4-й подгруппы в большинстве случаев (88,9%) присутствует 1a тип картирования.

Данные о распределении значений шести УЗ-признаков по градациям легли в основу анализа их диагностической значимости в дифференциации ВЗК и ФНК у детей. В ходе проведения ROC-анализа получены следующие данные о диагностической ценности изученных признаков (табл. 2).

На основе анализа таблицы 1 можно прийти к следующему заключению: 5 верхних признаков могут быть эффективно использованы для дифференциальной диагностики ФНК и ВЗК. Признак «увеличенные мезентериальные лимфоузлы» малоинформативен в выявлении ВЗК. В то же время он имеет существенное значение в диагностике функциональной патологии.

Полученные нами данные совпадают с данными М.И. Пыкова и соавт. (2016, 2020) [19, 20], R. Ahmed и соавт. (2021) [21], М. Аллосса и соавт. (2021) [22] о достаточно высокой информативности УЗ-признаков в выявлении ВЗК.

Для проведения дифференциальной диагностики ВЗК и ФНК можно использовать простой перебор, один за другим, высокоинформативных ультразвуковых признаков. Однако более рациональным является разработка математической модели диагностики ВЗК.

Нами оценена возможность сочетанного применения изученных УЗ-признаков для повышения точности диагноза ВЗК. При использовании стандартной процедуры расчета (О.Ю. Реброва (2002) [23]) применена методика множественного дискриминантного анализа. Были проанализированы 22 различные

диагностические модели с применением одного, двух или нескольких УЗ-признаков. При этом градации качественных альтернативных или порядковых признаков обозначались в виде цифр (0, 1, 2 и т. д.).

Проведенный анализ позволил выделить оптимальную диагностическую модель выявления ВЗК на основе оценки ультразвуковых признаков. Она включает всего 2 признака (межпетлевой асцит и данные КЭ), но при этом значение лямбды Уилкса составляет всего 0,124, ДЭ достигает 98,7%, а величина ложноотрицательных ошибок составляет всего 1 случай из 9 (с верифицированным при колоноскопии ВЗК). Расчет диагностических значений (меток) для двух состояний (нет ВЗК или есть ВЗК) с укрупнением градаций признака КЭ (1 – нет категории 1a, 2 – есть категория 1a) и присвоением градациям признака межпетлевого асцита цифровых значений (1 – нет асцита, 2 – есть асцит) по оптимальной модели осуществляется следующим образом:

$$\begin{aligned}\text{Нет ВЗК} &= 1,1 \times \text{КЭ} + 85,5 \times \text{МА} - 43,4 \\ \text{Есть ВЗК} &= 0,0 \times \text{КЭ} + 163,6 \times \text{МА} - 156,7\end{aligned}$$

Конкретный пациент должен быть отнесен к той категории, для которой рассчитанное классификационное значение является максимальным.

Именно эта простая в выполнении, но эффективная по своим диагностическим возможностям модель и может быть рекомендована для применения в практическом здравоохранении.

Пример расчета у ребенка № 2:

$$\begin{aligned}\text{Нет ВЗК} &= 1,1 \times 1,0 + 85,5 \times 1,0 - 43,4 = \\ &= 1,1 + 85,5 - 43,4 = \mathbf{43,3} \\ \text{Есть ВЗК} &= 0,0 \times 1,0 + 163,6 \times 1,0 - 156,7 = \\ &= 0 + 163,6 - 156,7 = \mathbf{6,9}\end{aligned}$$

Результат: ребенок должен быть отнесен к категории «нет ВЗК».

Пример расчета у ребенка № 23:

$$\begin{aligned}\text{Нет ВЗК} &= 1,1 \times 2,0 + 85,5 \times 2,0 - 43,4 = \\ &= 2,2 + 171,0 - 43,4 = \mathbf{129,8} \\ \text{Есть ВЗК} &= 0,0 \times 2,0 + 163,6 \times 2,0 - 156,7 = \\ &= 0 + 327,2 - 156,7 = \mathbf{216,2}\end{aligned}$$

Результат: ребенок должен быть отнесен к категории «есть ВЗК».

В научной публикации Т.М. Goodsall и соавт. (2021) приводятся сведения о попытках создания математических моделей диагностики ВЗК

с применением УЗ данных [24]. Значения ДЭ этих моделей колеблются от 73 до 100%, при этом часто встречаются неопределенные результаты. В нашем же случае разработанная модель выявления ВЗК на основе оценки УЗ-признаков, с одной стороны, не дает неопределенных ответов, а с другой – имеет высокий показатель ДЭ, равный 98,7%, при количестве ложноотрицательных ошибок всего 1 на 79 наблюдений.

На основании полученных данных нами был разработан алгоритм диагностической маршрутизации детей с признаками кишечной патологии, в зависимости от выявленной характерной скрининг-ультразвуковой картины (рис. 2).

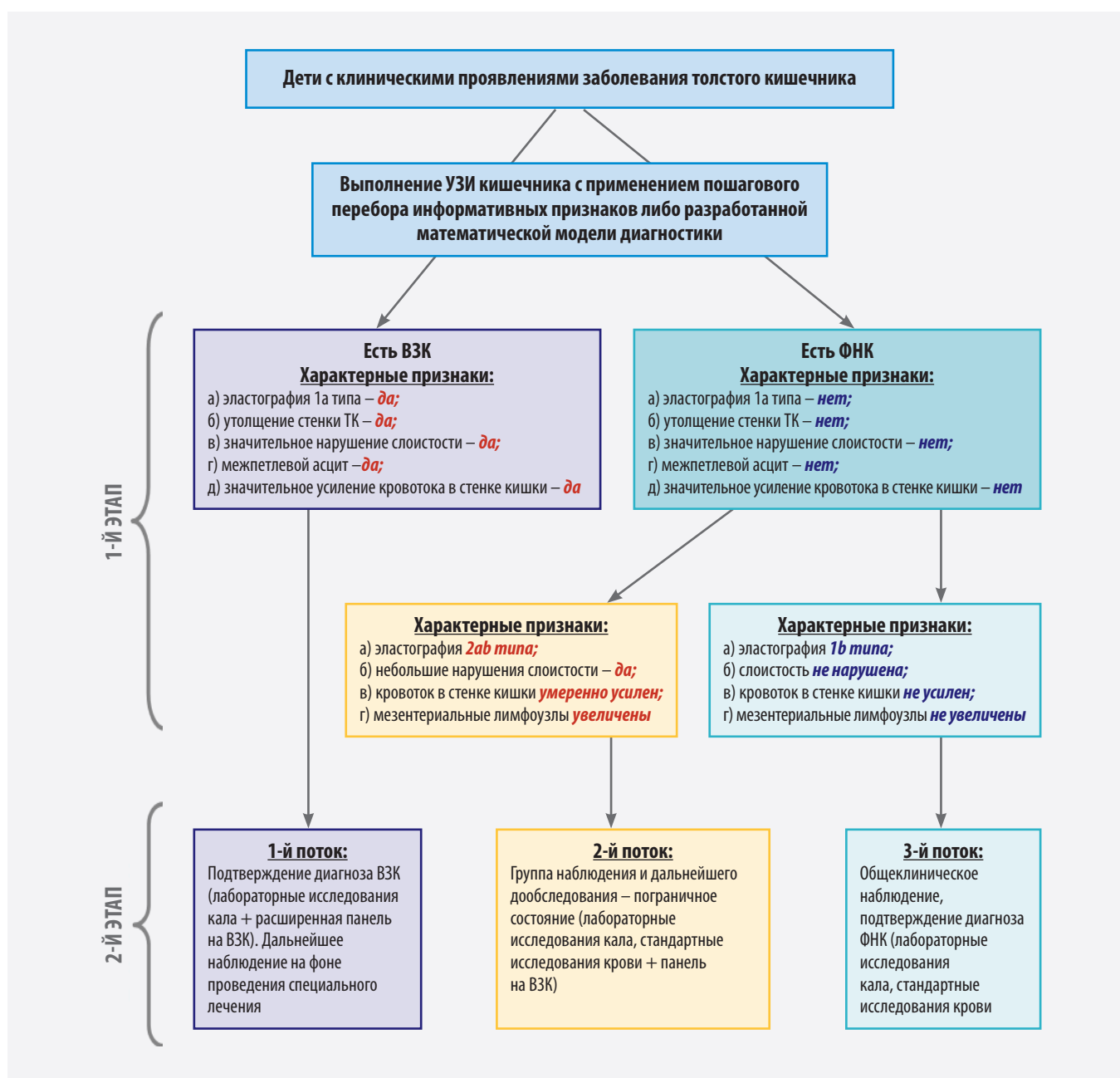


Рисунок 2. Алгоритм диагностической маршрутизации детей с признаками патологии толстой кишки
Figure 2. Algorithm of routing of children with signs of large-bowel disease

Алгоритм включает в себя два этапа: 1-й этап – разделение детей с патологией кишечника на две группы (ВЗК или ФНК) с помощью последовательного перебора информативных УЗ-признаков либо с использованием разработанной нами математической модели диагностики; 2-й этап – выделение с помощью УЗ-признаков потоков маршрутизации пациентов (1-й, 2-й и 3-й).

Выводы

На основании полученных данных можно прийти к следующим выводам:

1. Утолщение стенки ТК, нарушение слоистости стенки, наличие межпетлевого асцита, усиление кровотока в стенке ТК, жесткий тип эластографического картирования при КЭ могут быть эффективно использованы для дифференциации детей с ВЗК и ФНК.

2. Разработана оптимальная математическая модель дифференциальной диагностики ВЗК и ФНК у детей с помощью сочетанной оценки ультразвукового показателя серой шкалы (признаки межпетлевого асцита) и КЭ (картирование 1а типа стенки ТК) с ДЭ = 98,7%.

3. Предложен алгоритм диагностической маршрутизации детей с признаками патологии кишки, в зависимости от выявленной ультразвуковой картины. Применение алгоритма позволяет выделить три потока: поток детей с признаками ФНК, поток с признаками ВЗК и поток с пограничными нарушениями, которые требуют дальнейшего наблюдения.

Вышеизложенное позволяет рекомендовать УЗИ толстого кишечника как скрининг-метод для определения тактики ведения детей с патологией толстого кишечника.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Н.Ю. Неласов,

Т.А. Каркошка, О.Л. Ерошенко

Написание статьи: Н.Ю. Неласов, Т.А. Каркошка, А.И. Паленый

Проведение статистического анализа: Н.Ю. Неласов, Т.А. Каркошка

Исправление статьи: Н.Ю. Неласов, Т.А. Каркошка, М.Н. Моргунов

Утверждение окончательной версии: Н.Ю. Неласов, Т.А. Каркошка

Author contributions

Concept and design: Nelasov, Karkoshka, Eroshenko

Manuscript drafting: Nelasov, Karkoshka, Paleniy

Statistical analysis: Nelasov, Karkoshka

Manuscript revising: Nelasov, Karkoshka, Morgunov

Final approval of the version to be published: Nelasov, Karkoshka

Литература/References

1. Isa HM, Mohamed MS, Alahmed FA, Mohamed AM. Linear growth impairment in patients with pediatric inflammatory bowel disease. *Cureus*. 2022;14(7):e26562. PMID: 35967138. PMCID: PMC9362837. <https://doi.org/10.7759/cureus.26562>

2. Kim KO. Functional gastrointestinal disorders in patients with inflammatory bowel disease. *Korean J Gastroenterol*. 2022;79(1):4–11. (In Korean). PMID: 35086967. <https://doi.org/10.4166/kjg.2022.001>

3. Li QQ, Zhang HH, Dai SX. New insights and advances in pathogenesis and treatment of very early onset inflammatory bowel disease. *Front Pediatr*. 2022;10:714054. Published correction appears in *Front Pediatr*. 2022;10:894682. PMID: 35299671. PMCID: PMC8921506. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.714054>

4. Орлинская Н.Ю., Широкова Н.Ю., Шумилова О.В., Давыдова Д.А., Давыденко Д.В., Соколова И.Л. Значение морфологических исследований при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. *Медицинский альманах*. 2018;(3):31–35.

Orlinskaya NYu, Shirokova NYu, Shumilova OV, Davydova DA, Davydenko DV, Sokolova IL. The importance of morphological studies in case of inflammatory bowel diseases in children. *Medical Almanac*. 2018;(3):31–35. (In Russ.).

5. Михайлов А.Н. Фундаментальные рентгенологические исследования в дифференциальной диагностике функциональных и воспалительных заболеваний толстой кишки. *Медицинские новости*. 2013;(5):64–68.

Mikhailov AN. Basic radiological researches in differential diagnosis functional and inflammatory diseases of the colon. *Medit-sinskie novosti*. 2013;(5):64–68. (In Russ.).

6. Kellar A, Wilson S, Kaplan G, DeBruyn J, Tanyingoh D, Novak KL. The Simple Pediatric Activity Ultrasound Score (SPAUSS) for the accurate detection of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(1):e1–e6. PMID: 31232886. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002298>

7. Лохматов М.М., Будкина Т.Н., Олдаковский В.И., Дьяконова Е.Ю., Потапов А.С. Первый опыт применения у детей инновационной эндоскопической видеокапсульной системы с панорамным обзором. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(6):587–591. <https://doi.org/10.15690/pf.v13i6.1673>

Lokhmatov MM, Budkina TN, Oldakovsky VI, Dyakonova EY, Potapov AS. First tries of using innovative Capsule Endoscopy System in treating children. *Pediatric Pharmacology*. 2016;13(6):587–591. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/pf.v13i6.1673>

8. Mansour HH, Alajerami YS, Abushab KM, Najim AA, Quffa KM. Diagnostic accuracy of CT enterography correlated to histopathology in the diagnosis of small bowel Crohn's disease. *Ir J Med Sci*. 2022;191(6):2605–2610. PMID: 35000116. <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02917-4>

9. Пыков М.И., Колисниченко М.М., Горячева О.А., авторы; Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России), патентообладатель. Способ дифференциальной диагностики хронических воспалительных заболеваний кишечника у детей. Патент РФ № RU2556573C1. 10.07.2015.

Pykov MI, Kolisnichenko MM, Gorjacheva OA, inventors; Gosudarstvennoe bjudzhetnoe obrazovatel'noe uchrezhdenie dopolnitel'nogo professional'nogo obrazovaniya "Rossijskaja meditsinskaja akademija poslediplomnogo obrazovaniya" Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (GBOU DPO RMAPO Minzdrava Rossii), assignee. Differential diagnostic technique for chronic inflammatory intestinal diseases in children. Russian patent RU2556573C1. July 10, 2015.

10. Shi JT, Zhang Y, She Y, Goyal H, Wu ZQ, Xu HG. Diagnostic utility of non-invasive tests for inflammatory bowel disease: an umbrella review. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:920732.

PMID: 35911403. PMCID: PMC9337241. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.920732>

11. Mumolo MG, Bertani L, Ceccarelli L, et al. From bench to bedside: fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases clinical setting. *World J Gastroenterol*. 2018;24(33):3681–3694. PMID: 30197475. PMCID: PMC6127662. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i33.3681>

12. Limberg B. Diagnosis of chronic inflammatory bowel disease by ultrasonography. *Z Gastroenterol*. 1999;37(6):495–508. (In German). PMID: 10427656.

13. Havre RF, Leh S, Gilja OH, et al. Strain assessment in surgically resected inflammatory and neoplastic bowel lesions. *Ultraschall Med*. 2014; 35(2):149–158. PMID: 23154869. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1325535>

14. Giannetti A, Biscontri M, Matergi M. Feasibility of real-time strain elastography in colonic diseases. *J Ultrasound*. 2014;17(4):321–330. PMID: 25368693. PMCID: PMC4209217. <https://doi.org/10.1007/s40477-014-0124-3>

15. Giannetti A, Matergi M, Biscontri M, Tedone F, Falconi L, Franci L. Real-time elastography in Crohn's disease: feasibility in daily clinical practice. *J Ultrasound*. 2017;20(2):147–155. PMID: 28593005. PMCID: PMC5440335. <https://doi.org/10.1007/s40477-017-0243-8>

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

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

17. Петри А., Сэбин К. *Наглядная медицинская статистика: учебное пособие*. Пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. 3-е изд., перераб. и доп. ГЭОТАР-Медиа; 2015.

Petrie A, Sabin C. *Medical Statistics at a Glance: A Textbook*. Leonov VP, trans-ed. 3rd rev ed. GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.).

18. ROC Analysis: Online ROC Curve Calculator. Johns Hopkins University. Updated March 19, 2017. Accessed September 12, 2022. <http://www.rad.jhmi.edu/jeng/javarad/roc/JROCFIT.html>

19. Пыков М.И., Галкина Я.А., Демина А.М., Митькова М.Д. Возможности эхографии в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2016;(1):45–56.

Pykov MI, Galkina YaA, Demina AM, Mitkova MD. Ultrasound in diagnosis of inflammatory bowel diseases in children. *Ultrasound & Functional Diagnostics*. 2016;(1):45–56. (In Russ.).

20. Пыков М.И., Врублевская А.М. Возможности эхографии в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Детская хирургия*. 2020;24(2):101–107. <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-2-101-107>

Pykov MI, Vrublevskaya AM. Echography in the diagnostics of inflammatory bowel diseases in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2020;24(2):101–107. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-2-101-107>

21. Ahmed R, Debian H, Fawzi M, et al. Diagnosis of inflammatory bowel disease by abdominal ultrasound and color doppler techniques. *Curr Med Imaging*. 2021;17(9):1085–1093. PMID: 33397243. <https://doi.org/10.2174/1573405616666210104114536>

22. Allocca M, Furfaro F, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Point-of-care ultrasound in inflammatory bowel disease.

J Crohns Colitis. 2021;15(1):143–151. PMID: 32674146. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa151>

23. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*. МедиаСфера; 2002.

Rebrova OYu. *Statistical Analysis of Medical Data. Use of STATISTICA software package*. MediaSfera; 2002. (In Russ.).

24. Goodsall TM, Jairath V, Feagan BG, et al. Standardisation of intestinal ultrasound scoring in clinical trials for luminal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(8):873–886. PMID: 33641221. <https://doi.org/10.1111/apt.16288>

Сведения об авторах

Неласов Николай Юлианович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики, Ростовский государственный медицинский университет (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2208-8042>

Каркошка Татьяна Александровна, врач отделения ультразвуковой диагностики, Ростовский государственный медицинский университет (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6980-7257>

Ерошенко Ольга Леонидовна, к. м. н., доцент кафедры ультразвуковой диагностики, Ростовский государственный медицинский университет (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6501-0731>

Моргунов Максим Николаевич, к. м. н., доцент кафедры ультразвуковой диагностики, Ростовский государственный медицинский университет (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6238-9782>

Паленый Андрей Иванович, врач отделения ультразвуковой диагностики, ассистент кафедры ультразвуковой диагностики, Ростовский государственный медицинский университет (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9731-0800>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Nikolay J. Nelasov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Diagnostic Ultrasound Department, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2208-8042>

Tatiana A. Karkoshka, Sonographer, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6980-7257>

Olga L. Eroshenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Diagnostic Ultrasound Department, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6501-0731>

Maxim N. Morgunov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Diagnostic Ultrasound Department, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6238-9782>

Andrey I. Paleniy, Sonographer, Assistant Professor at the Diagnostic Ultrasound Department, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9731-0800>

Conflict of interest: none declared.



Актуальность применения ультразвуковой кавитации в комплексном лечении боевой хирургической травмы

©Д.С. Меркулов^{1*}, Э.Я. Фисталь^{2,3}, В.О. Демчук³

¹ООО «ЮНА Эстетик», Донецк, Россия

²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, Россия

³Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Россия

* Д.С. Меркулов, ООО «ЮНА Эстетик», 283017, Донецк, ул. Овнатаняна 29а, merkulovds@mail.ru

Поступила в редакцию 6 марта 2024 г. Исправлена 25 марта 2024 г. Принята к печати 27 марта 2024 г.

Резюме

Актуальность: История лечения огнестрельных ранений насчитывает уже несколько столетий. Тем не менее, каждая новая война или затяжной вооруженный конфликт вновь заставляют хирургов возвращаться к этой проблеме. В последние годы изменился и характер самих ранений – повреждения становятся более тяжелыми, с большим объемом поврежденных тканей. В структуре боевых санитарных потерь взрывные и осколочные повреждения превалируют над огнестрельными. Раны, наносимые подобным огнестрельным оружием, как правило, отличаются от ран, нанесенных оружием старого образца по масштабности, глубине и тяжести анатомических разрушений мягких тканей и костей.

Применение современных физических методов обработки ран и подготовки их к пластическому закрытию, таких как низкочастотный ультразвук, позволяет максимально радикально очистить раневую поверхность с минимальным повреждением жизнеспособных тканей и в ранние сроки выполнить операции по пластическому закрытию дефектов мягких тканей.

Цель: Совершенствование способов первичной хирургической обработки у пациентов с боевой хирургической травмой с применением низкочастотного ультразвука.

Материалы и методы: Нами были изучены результаты лечения 176 раненых и пострадавших, которые находились на стационарном лечении в ожоговом отделении и в отделении пластической хирургии и трансплантации клеток Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака с 2015 по 2023 г. Все больные были разделены на две группы. 1-ю группу (основную) составили 86 человек, для лечения которых во время хирургической обработки раны применяли УЗ-кавитацию. 2-ю группу составили 90 человек, которые были оперированы без использования ультразвуковой обработки ран. Группы больных между собой сопоставимы.

Результаты: После хирургической обработки раны основной пул клеточных элементов составили сегментоядерные нейтрофилы (78–68%). После ультразвуковой обработки количество детрита снизилось в 3,75 раза. В основной группе больных количество фибробластов в 1,88 раза превысило количество фибробластов в группе сравнения. На 4-е сут. удельная площадь грануляционной ткани в 1,7 раза в основной группе больных превышала удельную площадь грануляционной ткани у больных группы сравнения. При морфометрическом контроле было установлено: в основной группе больных количество капилляров в грануляционной ткани составило $31,3 \pm 2,5$ у.е. на 4-е сут., в группе сравнения – $20,0 \pm 1,12$ у.е.

Применение ультразвуковой кавитации ран способствует подавлению раневой инфекции на 4–5-е сут. лечения: у $82,2 \pm 5,7\%$ больных количество микробов в 1 грамме тканей снизилось ниже «критического числа», в группе сравнения этот показатель был достигнут у $28,9 \pm 6,7\%$.

По данным изучения лазерной доплеровской флоуметрии получен статистически значимый рост среднего значения потока крови (показателя М) в 1,22 раза через 24–48 ч после оперативного лечения.

В основной группе больных было зафиксировано $11,6 \pm 3,4\%$ осложнений, у больных группы сравнения – $24,5 \pm 4,4\%$, $p < 0,05$. Среднее количество операций на одного человека в основной группе больных составило $1,6 \pm 0,4$, у больных группы сравнения – $2,8 \pm 0,5$, $p < 0,05$. Средняя длительность стационарного лечения в основной группе больных составила $13,5 \pm 3,4$ сут., у больных группы сравнения средняя длительность лечения – $24,3 \pm 2,5$ сут., $p < 0,01$.

Выводы: Данное исследование позволяет сделать вывод о преимуществе применения ультразвуковой кавитации при первичной хирургической обработке огнестрельных ран с последующей первично или первично-отсроченной пластикой.

Ключевые слова: ультразвуковая кавитация, низкочастотный ультразвук, огнестрельные раны, боевая хирургическая травма

Цитировать: Меркулов Д.С., Фисталь Э.Я., Демчук В.О. Актуальность применения ультразвуковой кавитации в комплексном лечении боевой хирургической травмы. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(2):64–71. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-64-71>



Applicability of Ultrasonic Cavitation in Complex Treatment of Combat Surgical Trauma

©Danil S. Merkulov^{1*}, Emil Ya. Fistal^{2,3}, Vladislav O. Demchuk³

¹“YuNA Estetik” LLC, Donetsk, Russian Federation

²V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Donetsk, Russian Federation

³M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russian Federation

* Danil S. Merkulov, “YuNA Estetik” LLC, ulitsa Ovnatanyana 29a, Donetsk, 283017, Russian Federation, merkulovds@mail.ru

Received: March 6, 2024. Received in revised form: March 25, 2024. Accepted: March 27, 2024.

Abstract

Background: The history of gunshot wound treatment dates back several centuries. However, every new war or protracted armed conflict makes surgeons return to this issue. In recent years the nature of wounds changed: injuries become more severe, with a larger amount of damaged tissue. Among the wounded persons, blast and fragment injuries prevail over gunshot injuries. Gunshot wounds, as a rule, differ from wounds inflicted by old-style weapons in the scale, depth, and severity of anatomical destruction of soft tissue and bones.

Modern physical methods of wound management and preparation of wounds for plastic closure, such as low-frequency ultrasound, enable to debride the wound surface with minimal damage to viable tissues and perform plastic closure of soft tissue defects as radically and as early as could be.

Objective: To improve methods of primary surgical debridement in patients with combat surgical trauma using low-frequency ultrasound.

Materials and methods: We studied treatment results in 176 wounded and injured people hospitalized in the burn unit and the division of plastic surgery and cell transplantation at the V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery (Donetsk, Russian Federation) between 2015 and 2023. All the patients were divided into 2 groups. Group 1 (main) included 86 patients who underwent surgical wound debridement with ultrasonic cavitation. Group 2 consisted of 90 patients who were operated on without ultrasonic wound debridement. The groups of patients were comparable.

Results: After surgical wound debridement, segmented neutrophils (78%-68%) were the main type of blood cells. After ultrasonic wound debridement, the amount of detritus decreased by 3.75 times. In the main group, the number of fibroblasts was 1.88 times higher than that in the comparison group. On day 4, the specific area of the granulation tissue was 1.7 times higher in the main group compared with that in the comparison group. Results of the morphometric control revealed that on day 4 the number of capillaries in the granulation tissue was 31.3 ± 2.5 units in the main group and 20.0 ± 1.12 units in the comparison group.

Ultrasonic cavitation of wounds helps suppress wound infection by day 4-5 of treatment: in $82.2 \pm 5.7\%$ of the patients, the number of microorganisms per gram of tissue decreased below the “critical number”, whereas in the comparison group it was achieved in $28.9 \pm 6.7\%$ of the patients.

According to laser Doppler flowmetry findings, we obtained a statistically significant increase in the mean blood flow value (M index) by 1.22 times 24-48 hours after surgical treatment.

In the main group, $11.6 \pm 3.4\%$ of complications were reported, whereas in the comparison group it was $24.5 \pm 4.4\%$, $P < .05$. The mean number of operations per person was 1.6 ± 0.4 in the main group and 2.8 ± 0.5 in the comparison group, $P < .05$. The mean duration of inpatient treatment was 13.5 ± 3.4 days in the main group and 24.3 ± 2.5 days in the comparison group, $P < .01$.

Conclusions: We can conclude that ultrasonic cavitation is advantageous in routine surgical debridement of gunshot wounds followed by primary or delayed primary closure.

Keywords: ultrasonic cavitation, low-frequency ultrasound, gunshot wounds, combat surgical trauma

Cite this article as: Merkulov DS, Fistal EYa, Demchuk VO. Applicability of ultrasonic cavitation in complex treatment of combat surgical trauma. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(2):64–71. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-64-71>

Введение

Огнестрельные ранения отличаются специфическими и разнообразными картинами повреждений. Если стандартная техника проведения хирургических операций применима для лечения механических ран, то обработка боевых ран, причиненных высокоэнергетическим оружием, должна базироваться на понимании механизма пулевого ранения [1, 2]. Движущийся снаряд причиняет ранение вследствие переноса на тело кинетической энергии, которая разрушает и деформирует ткани. При попадании ранящего снаряда в ткани образуется раневой канал, состоящий из трех условных зон: зона узкого канала, зона временной полости и конечного узкого канала. Во время прохождения пули в ране образуются полости, которые наблюдаются во всех пулевых ранах, независимо

от энергии ранящего агента, характера его движения, а также на всем протяжении пулевого канала. Размер и характер повреждения тканей, окружающих полость, зависит от скорости и характера движения снаряда [3–5].

В ранах, вызванных высокоэнергетическими снарядами, происходит массивное перемещение тканей во всех направлениях, образуется временная полость с диаметром, превышающим диаметр пули в 10–15 раз. Почти полный вакуум, образующийся в полости, засасывает через входное отверстие (и через выходное, если ранение сквозное) воздух, инфицированные инородные тела и бактерии. Если временная полость образуется в момент выхода пули, то выходное отверстие превышает входное в несколько раз. В диагностике огнестрельных ранений важное место

занимает выявление тяжелых внутренних повреждений в результате образования полости при прохождении высокоэнергетических снарядов при достаточно длинном раневом канале и наличии небольшого входного и выходного отверстий [3–6].

Особое внимание в лечении огнестрельных ранений направлено на изучение вопроса о «зонах огнестрельной раны»: раневой канал, зона у травматического некроза и молекулярного сотрясения [7, 8], который не утратил своей актуальности и в настоящее время. В последние годы углубленные исследования морфофункциональных изменений позволили разделить ткани зоны молекулярного сотрясения по степени расстройств жизнеспособности [7, 9]. Специфичность зоны молекулярного сотрясения заключается в выраженном полиморфизме протекающих здесь процессов. В области огнестрельной раны имеет место совершенно особый механизм некробиоза. Он связан с последствиями кавитационного повреждения клеточных и субклеточных структур, создающего экстремальные условия для вегетативных процессов на биомолекулярном уровне. Это приводит к аутокаталитическому развитию вторичного некроза при содействии протеолитических факторов, освобождающихся в гибнущих тканях. Возникновение очагов вторичного некроза при этом может наблюдаться на значительном удалении от места первичного повреждения, например, в виде так называемых «дистанционных» очагов [10].

Также ряд авторов считают, что развитие вторичного некроза в тканях огнестрельной раны обусловлено ухудшением кровоснабжения вследствие спазма либо тромбоза артериол [11, 12]. Выраженные нарушения гемодинамики имеют место в огнестрельной ране в течение суток. При этом спазм артериол сопровождается снижением числа функциональных капилляров [13]. Большинство этих изменений носит временный характер. Так, оценивая функциональное состояние по клиренсу водорода, ряд авторов пришли к выводу, что через 24 ч после огнестрельного ранения имеется тенденция к восстановлению локального кровотока в тканях зоны молекулярного сотрясения. Полное восстановление отмечается к 3-м сут. [6]. Таким образом, морфофункциональные изменения в тканях зоны молекулярного сотрясения динамичны и имеют сложную архитектуру. Учитывая всю сложность патогенеза огнестрельных повреждений, основным и наиболее рациональным методом лечения является хирургическая обработка. Первичная хирургическая обработка рассматривается в качестве основного метода лечения огнестрельных ран различной этиологии. Профилактика инфекционных осложнений достигается за счет устранения ишемии тканей вследствие травматического отека (рассечение входного и выходного отверстий, широкая фасциотомия), удаления

субстрата раневой инфекции (содержимого раневого дефекта, нежизнеспособных тканей, составляющих зону первичного некроза, а также тканей с сомнительной жизнеспособностью из зоны вторичного некроза), гемостаза, дренирования раны [14, 10]. Однако по результатам морфологических исследований можно сделать вывод о том, что значительная часть изменений в зоне молекулярного сотрясения носит обратимый характер, а сложность патогенеза, отсутствие надежных критериев оценки состояния тканей не исключает возможности оставления в ране после обработки участков с пониженной жизнеспособностью [15]. Выполнение большинства этих требований стало возможным с внедрением в хирургическую практику современных физических методов воздействия. Отмечено, что при обработке ран ультразвуком повышается активность оксидоредуктаз, участвующих в бактерицидной системе нейтрофилов [12]. Низкочастотный ультразвук в озвучиваемой среде ускоряет очищение раны за счет кавитационного разрушения клеточных элементов отделяемого и выделения лизосомальных энзимов, хемотаксических факторов, бактерицидных катионных белков. Эти факторы усиливают протеолитическую активность экссудата, стимулируют фагоцитарную и антибактериальную активность нейтрофилов [14]. Некротизированные ткани более рыхлые, содержание жидкости в них больше, чем в здоровых, поэтому они легче и быстрее подвергаются ультразвуковому разрушению. Также доказано, что благодаря низкочастотному ультразвуку усиливается проникающая способность лекарственных средств в пораженные мышцы – до 9 мм. Было доказано наличие механического, термического и химического воздействия ультразвука на микроорганизмы, приводящее к разрушению клеточных мембран, инаktivации ферментов и распаду белковых субстанций. Также в исследованиях ряда авторов отмечается, что после ультразвуковой обработки происходит освобождение микрососудов от стазов, тромбов и усиление краевого стояния с миграцией лейкоцитов в ткань. Ультразвуковое воздействие на раневую поверхность в процессе операции позволяет дифференцировать границы нежизнеспособных тканей и тем самым определить объем первичной хирургической обработки.

Материалы и методы

Все больные были разделены на две группы. 1-ю группу (основную) составили 86 человек, для лечения которых во время хирургической обработки раны применяли УЗ-кавитацию. 2-ю группу составили 90 человек, которые были оперированы без использования ультразвуковой обработки ран. Группы больных были сопоставимы между собой. Поступившие пациенты являлись как военнослужащими,

так и гражданскими лицами. Летальные исходы в работе не учитывались. Летальность во всех группах колебалась в пределах 1,9–2,0%. Причинами смерти послужили травмы, несовместимые с жизнью, необратимый шок (ожоговый, травматический, геморрагический), крайне тяжелый сепсис. Критериями включения в исследования были: возраст больных от 20 до 60 лет; наличие боевой травмы; отсутствие системной сопутствующей патологии, которая могла бы повлиять на течение раневого процесса (рак, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, заболевания соединительной ткани, некорректируемая сердечно-легочная недостаточность, хроническая венозная недостаточность и т. д.); непроникающие ранения мягких тканей. Критериями исключения являлись: возраст до 20 лет и старше 60 лет; здоровые люди; бытовые травмы; наличие сопутствующей системной патологии; проникающие полостные ранения. Пациенты с проникающими ранениями черепа, грудной клетки, брюшной полости получали лечение в профильных хирургических стационарах. Методология исследования была построена на основе модели «случай-контроль». Этот метод предполагает сравнение двух относительно однородных выборок, различающихся по одному параметру. В данном исследовании группы имелись отличие по наличию/отсутствию ультразвуковой кавитации ран во время хирургической обработки. В работе была предпринята попытка осмыслить полученные результаты лечения больных в разных группах, вычленив наиболее значимые факторы, влияющие на исход заболевания, длительность лечения, количество выполненных операций.

Результаты

В исследуемых группах средний возраст больных составил $39,2 \pm 2,4$ лет. Подавляющее большинство пострадавших – мужчины – 170 человек ($96,6 \pm 1,4\%$), женщины – 6 ($3,4 \pm 1,4\%$); в основной группе больных мужчин – 83 ($96,5 \pm 2,0\%$), женщин – 3 ($3,5 \pm 2,0\%$), в группе сравнения мужчин – 87 ($96,7 \pm 1,9\%$), женщин – 3 ($3,3 \pm 1,9\%$).

Наблюдалось 102 случая ($57,9 \pm 3,7\%$) осложненного течения полученной травмы. В основной группе больных отягощающие последствия травмы составили 48 случаев ($55,8 \pm 5,3\%$), в группе сравнения – 54 случая ($60,0 \pm 5,1\%$).

Ультразвуковая кавитация ран применялась по следующей методике. Для обработки ран ультразвуковое озвучивание проводили при резонансной частоте 10–15 кГц и амплитуде 140/150 мкм на волноводе около 15 мм² – мощностью от 200–1000 мВ/мм² (волновода). На аппарате есть возможность регулировки только частоты, поэтому этот параметр является ключевым для мощности УЗ-кавитации. В качестве озвучиваемой среды использовали 0,9%-й NaCl (рис. 1, 2).

Таблица 1
Структура нозологических форм по группам сравнения, в % (абс./P ± m)

Table 1
Nosological entities by groups, % (abs./P ± m)

Нозологическая единица	Основная группа, n = 86	Группа сравнения, n = 90
Изолированные огнестрельные ранения (множественные осколочные, пулевые)	16/18,6 ± 4,2	18/20,0 ± 4,2
Раны (некротические, гранулирующие)	24/27,9 ± 4,8	32/35,5 ± 5,0
Минно-взрывная травма	46/53,5 ± 5,4	50/55,5 ± 5,2

Таблица 2
Оценка тяжести состояния пациентов при поступлении

Table 2
Assessment of severity of the patients' condition at the time of admission

Тяжесть состояния	Основная группа	Группа сравнения
Удовлетворительное	18 (21,0 ± 4,4%)	20 (22,2 ± 4,4%)
Средней тяжести	42 (48,8 ± 5,4%)	45 (50,0 ± 5,3%)
Тяжелое	26 (30,2 ± 4,9%)	25 (27,8 ± 4,7%)



Рисунок 1. Боевая хирургическая травма, множественные проникающие осколочные ранения лица, открытый перелом верхней челюсти с повреждением гайморовой пазухи, обширная рваная рана нижней челюсти и шеи с обнажением кости нижней челюсти

Figure 1. Combat surgical trauma. Multiple penetrating fragment wounds to the face, open fracture of the upper jaw with damage to the maxillary sinus, extensive laceration of the lower jaw and neck with exposure of the lower jaw bone



Рисунок 2. Ультразвуковая кавитация ран
Figure 2. Ultrasonic wound cavitation



Рисунок 3. а – комбинированная кожная пластика раневого дефекта с использованием надключичного лоскута; б – состояние больного на 10-е сут. с момента операции; в – состояние пациента спустя 2 года после получения травмы
Figure 3. a) Combined skin grafting of a wound defect using a supraclavicular flap; b) patient's condition on day 10 after the surgery; c) patient's condition 2 years after the injury

В зависимости от площади раневого дефекта выполнялась пластика местными тканями, аутодермотрансплантация, использование лоскутов на осевом кровообращении, а также комбинация перечисленных методик. Пластика раневого дефекта выполнялась либо одномоментно, либо следующим этапом после проведения повторной хирургической обработки с применением метода ультразвуковой кавитации ран (рис. 3).

Пациенты 2-й группы поступали в клинику спустя 3 сут. после получения травмы. Первичная хирургическая обработка либо не выполнялась и выполнялось консервативное лечение ран, либо же выполнялась не в полном объеме на этапах эвакуации.

Для решения диагностической задачи – определения глубины поражения кожи – у пострадавших в результате огнестрельных ранений проводилось исследование состояния микроциркуляторного русла

в огнестрельной ране при помощи лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). После регистрации ЛДФ-граммы проводилась компьютерная обработка данных, на выходе получали среднее значение потока крови (М), которое измерялось в перфузионных единицах. По данным изучения микроциркуляции получен статистически значимый рост среднего значения потока крови (показателя М) в 1,22 раза через 24–48 ч после оперативного лечения с применением УЗ-кавитации. В основной группе показатель М через сутки превышал нормальное значение ($2,36 \pm 1,12$ ПФ. ЕД.), у больных группы сравнения в эти же сроки показатель М только приблизился к показателю в точке контроля. Данный факт подтвердил, что выполнение ультразвуковой кавитации оказывает положительное влияние на восстановление микроциркуляции (рис. 4).

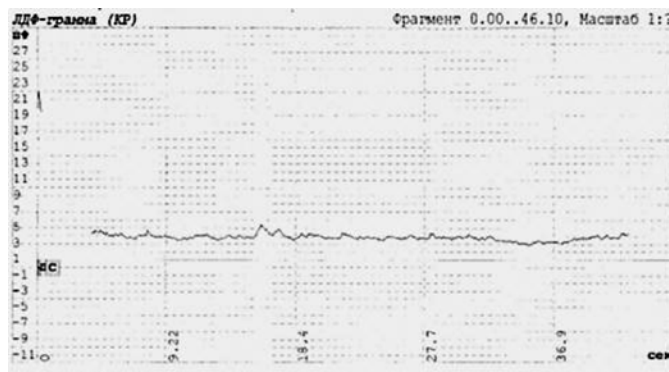


Рисунок 4. ЛДФ-грамма через 24 ч после первичной хирургической обработки, УЗ-кавитации и аутодермотрансплантации. Восстановление уровня микроциркуляции до нормальных значений, точка регистрации – латеральная лодыжка

Figure 4. Laser Doppler flowmetry 24 hours after primary surgical debridement, ultrasonic cavitation, and skin autografting. Restored normal microcirculation, the recording point is the lateral malleolus

Морфологическому исследованию подвергались биоптаты из дна и стенок раны перед оперативным лечением сразу после операции и, по возможности, на 4-е сут. после операции. У пациентов группы сравнения также контрольные биопсии были взяты на 4-е сут. Перед операцией в тканях полученных биоптатов краев раны у всех обследованных пациентов при микроскопическом исследовании наблюдалась сходная картина и в основном была представлена лейкоцитарно-некротическим детритом, идентифицированным по скоплению нейтрофилов, наличию некротически измененных пучков коллагеновых волокон, покрытых фибрином, выраженной лейкоцитарной инфильтрацией. В дне раны отмечалось наличие мелких участков некроза, мелких кровоизлияний, накопление толстого слоя фибрина с неравномерной инфильтрацией сегментоядерными лейкоцитами. В просвете капилляров, прилежащих к раневой поверхности, определялись белковые массы (фибрин). Характерной была краевая локализация лейкоцитарных инфильтратов, тогда как некротически измененные пучки коллагеновых волокон, покрытые фибрином, имели центральную локализацию в ране. В периваскулярной ткани встречались группы лимфоцитов, единичные макрофаги и плазмодиты. Сосуды микроциркуляторного русла практически отсутствовали в поверхностных слоях раны, также отсутствовали гидропические изменения основного аморфного вещества.

В основной группе больных после хирургической и ультразвуковой обработки сохранялись признаки гидропической трансформации дермы краев ран. Участков детрита не наблюдалось. Характерной была нейтрофильная инфильтрация в краях и на дне ран, где доминирующей популяцией были нейтрофилы.

Также было отмечено наличие фибробластов и плазматических клеток.

У больных группы сравнения после хирургической обработки раны наблюдалось уменьшение отека тканей. Очаги некроза стали более плотными, по-прежнему пропитаны сегментоядерными нейтрофилами и микробами. Каждый очаг некроза уменьшился в размере, был окружен широким лейкоцитарным валом. Среди лейкоцитов преобладали сегментоядерные нейтрофилы, присутствовали дистрофически измененные лейкоциты, встречались палочкоядерные нейтрофилы. В то же время наблюдалось статистически значимое уменьшение количества детрита: после ультразвуковой обработки количество детрита снизилось в 3,75 раза.

На 4-е сут. после операции биопсия краев и дна раны была повторена. У больных основной группы в препаратах отмечалось постепенное созревание грануляционной ткани, наблюдалось наличие большого количества сосудов капиллярного типа строения. Среди клеток инфильтрата увеличилось количество фибробластов, появились тонкие волокна коллагена. У больных группы сравнения среди нейтрофилов преобладали палочкоядерные, значительно уменьшилось количество дегенеративных лейкоцитов, появились единичные фибробласты. В препаратах наблюдалось много капилляров, уплощенный эпителий. Воспалительная инфильтрация в различных участках была неравномерной. Также обратило на себя внимание количество фибробластов: в основной группе количество фибробластов в 1,88 раза превысило количество фибробластов в группе сравнения.

Был проведен сравнительный анализ удельной площади грануляционной ткани по группам больных. На 4-е сут. удельная площадь грануляционной ткани в 1,7 раза в основной группе превышала удельную площадь грануляционной ткани у больных группы сравнения. При проведении морфометрических исследований были отмечены достоверные различия в основной группе больных и в группе сравнения. Это связано с формированием новой сосудистой сети, ускорением кровотока в дне и стенках раны, улучшением тканевого обмена. Подсчет количества сосудов в группе сравнения показал, что на 4-е сут. их количество в среднем составило $20,0 \pm 1,2$ у.е. В основной группе больных на 4-е сут. в основной группе пациентов количество сосудов в грануляционной ткани возросло до $31,3 \pm 2,5$ у.е. Эти данные могут свидетельствовать о повышенной пролиферативной активности эндотелия после проведения УЗ-кавитации.

Бактериологическое исследование раневого отделяемого было проведено 90 пациентам: 45 больным основной группы и 45 больным группы сравнения. Бактериологическое исследование проводилось до операции, сразу после оперативного лечения, на 4-е и 8-е сут. после операции в тех случаях, когда экссудация

из раны сохранялась. Во всех случаях исходное количество бактерий в тканях раны до хирургической обработки превышало «критическое число» и составляло 10^6 – 10^8 на 1 г ткани. У 24 больных ($26,7 \pm 4,7\%$) была высеяна монокультура, представленная золотистым стафилококком, зеленым стрептококком и эпидермальным стафилококком. У 66 больных ($73,3 \pm 4,7\%$) микрофлора была представлена микробным ассоциациями, среди которых выделяли: золотистый стафилококк и кишечную палочку, золотистый стафилококк и протей, зеленый стрептококк и кишечную палочку. Второй посев производился у раненых сразу после операции. Микробная обсемененность ран у больных основной группы существенно снизилась на 1–2 порядка (35 больных ($77,8 \pm 6,2\%$)), а у 10 больных ($22,2 \pm 6,2\%$) микробная обсемененность оказалась ниже «критического числа». У больных группы сравнения этот результат был достигнут только в 1 случае ($2,2 \pm 2,2\%$). На 4-е сут. лечения в основной группе больных у 37 пациентов ($82,2 \pm 5,7\%$) количество микробов в 1 грамме тканей снизилось ниже «критического числа», в группе сравнения этот показатель был достигнут у 13 пациентов ($28,9 \pm 6,7\%$).

Обсуждение

Большинство пострадавших поступили с минно-взрывной травмой – 96 пациентов ($54,5 \pm 3,7\%$). Изолированные огнестрельные ранения были зафиксированы у 34 раненых ($19,3 \pm 3,0\%$). Раны различной этиологии на этапах лечения были зафиксированы у 56 больных ($31,8 \pm 3,0\%$). В относительно удовлетворительном состоянии поступило 38 пациентов ($21,6 \pm 3,1\%$); наибольшее количество больных поступило в состоянии средней тяжести – 87 пациентов ($49,4 \pm 3,8\%$); в тяжелом и крайне тяжелом состоянии – 51 больной ($29,0 \pm 3,4\%$).

По данным изучения лазерной доплеровской флоуметрии получен статистически значимый рост среднего значения потока крови в $1,22$ раза через 24 – 48 ч после оперативного лечения.

После хирургической обработки раны основной пул клеточных элементов составили сегментоядерные нейтрофилы (78 – 68%). Наблюдалось уменьшение количества детрита в $3,75$ раза после ультразвуковой обработки. В основной группе больных количество фибробластов в $1,88$ раза превысило количество фибробластов в группе сравнения. На 4-е сут. удельная площадь грануляционной ткани в $1,7$ раза в основной группе превышала удельную площадь грануляционной ткани у больных группы сравнения. При морфометрическом контроле было установлено: в основной группе количество капилляров в грануляционной ткани составило $31,3 \pm 2,5$ у.е. на 4-е сут., в группе сравнения – $20,0 \pm 1,12$ у.е. Применение ультразвуковой кавитации ран способствует

подавлению раневой инфекции на 4–5-е сут. лечения: у $82,2 \pm 5,7\%$ больных количество микробов в 1 грамме тканей снизилось ниже «критического числа», в группе сравнения этот показатель был достигнут у $28,9 \pm 6,7\%$.

В основной группе больных было зафиксировано $11,6 \pm 3,4\%$ осложнений, у больных группы сравнения – $24,5 \pm 4,4\%$, $p < 0,05$. Среднее количество операций на одного человека в основной группе больных составило $1,6 \pm 0,4$, в группе сравнения – $2,8 \pm 0,5$, $p < 0,05$. Средняя длительность стационарного лечения в основной группе составила $13,5 \pm 3,4$ сут., у больных группы сравнения – $24,3 \pm 2,5$ сут., $p < 0,01$.

Заключение

Основным методом ранней специализированной хирургической помощи при боевой травме является рациональная первичная хирургическая обработка. Применение таких современных физических методов, как ультразвуковая кавитация в хирургическом лечении больных с боевой хирургической травмой позволяет не только максимально тщательно выполнить первичную хирургическую обработку, но и дает возможность выполнить ее максимально атравматично, что, учитывая тяжесть состояния больных, является важным условием в выборе способа лечения на ранних сроках после получения травмы. Также данный метод позволяет сократить вероятность возникновения ишемических осложнений и инфицирования ран, что способствует выполнению закрытия ран в ранние сроки.

Ультразвуковая кавитация в комплексном хирургическом лечении огнестрельных ран являются перспективным направлением и требует дальнейших научных исследований.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Э.Я. Фисталь

Написание статьи: Д.С. Меркулов

Проведение статистического анализа: Д.С. Меркулов, О.В. Демчук

Исправление статьи: Э.Я. Фисталь

Утверждение окончательной версии: Э.Я. Фисталь

Author contributions

Concept and design: Fistal

Manuscript drafting: Merkulov

Statistical analysis: Merkulov, Demchuk

Manuscript revising: Fistal

Final approval of the version to be published: Fistal

Литература/References

1. Миннуллин И.П., Суровкин Д.М. *Лечение огнестрельных и взрывных ранений*. МОПСАР АВ; 2001.
Minnullin IP, Surovikin DM. *Treatment of Gunshot and Explosive Injuries*. MORSAR AV; 2001. (In Russ.).
2. Нечаев Э.А., Тутухел А.К., Грицанов А.И., Косачев И.Д. Хирургические аспекты уроков войны в Афганистане. *Военно-медицинский журнал*. 1991;(8):7–12. PMID: 1755234.

Nechaev EA, Tutokhel AK, Gritsanov AI, Kosachev ID. The surgical aspects of the lessons of the war in Afghanistan. *Voen Med Zh.* 1991;(8):7–12. (In Russ.). PMID: 1755234.

3. Бодулин В.В., Хералов А.К., Воротников А.А. Хирургические аспекты огнестрельных ранений конечностей. В: *Материалы Юбилейной научной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора М.С. Макарова*. Ставропольский государственный медицинский университет; 1998:120–123.

Bodulin VV, Kheralov AK, Vorotnikov AA. Surgical aspects of gunshot injuries to the extremities. In: *Proceedings of the Anniversary Scientific Conference Dedicated to the 90th Anniversary of the Birth of Professor M.S. Makarov*. Stavropol State Medical University; 1998:120–123. (In Russ.).

4. Богданов С.Б. *Виды кожных аутопластик. Атлас: Руководство для врачей*. ООО «КЛУБ ПЕЧАТИ»; 2018.

Bogdanov SB. *Types of Skin Autografting. Atlas: A Guide for Physicians*. ООО «КЛУБ ПЕЧАТИ»; 2018. (In Russ.).

5. Соколов Г.Е., Рязанцев В.П., Баширов Р.С. Новые аспекты патогенеза и главные направления в лечении огнестрельных ран. В: *Огнестрельная рана и раневая инфекция*. ВМедА; 1991:104–105.

Sokolovich GE, Ryazantsev VP, Bashirov RS. New aspects of pathogenesis and main directions in the treatment of gunshot wounds. In: *Gunshot Wound and Wound Infection*. VMedA; 1991:104–105. (In Russ.).

6. Фисталь Э.Я., Бассов О.И., Долгошапко О.Н., Фисталь Н.Н., Соболев Д.В. *Военно-полевая медицина (часть 1): учебное пособие*. Восточный издательский дом; 2015.

Fistal EYa, Bassov OI, Dolgoshapko ON, Fistal NN, Sobolev DV. *Battlefield Medicine (Part 1): A Textbook*. Vostochnyi izdatelskii dom; 2015. (In Russ.).

7. Нечаев Э.А., Грицанов А.И., Фомин Н.Ф., Миннуллин И.П. *Минно-взрывная травма*. Альд; 1994.

Nechaev EA, Gritsanov AI, Fomin NF, Minnullin IP. *Mine Blast Injuries*. Ald; 1994. (In Russ.).

8. Шапошников Ю.Г., Рудаков Б.Я. Актуальные вопросы хирургической обработки огнестрельных ран. *Военно-медицинский журнал*. 1983;(3):12–16.

Shaposhnikov YuG, Rudakov BYa. Current issues in the surgical treatment of gunshot wounds. *Voen Med Zh.* 1983;(3):12–16. (In Russ.).

9. Лежнев К.К. *Сравнительная оценка методов определения жизнеспособности тканей при огнестрельных повреждениях*. Автореф. дис. канд. мед. наук. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 1990.

Lezhnev KK. *Sravnitel'naya otsenka metodov opredeleniya zhiznesposobnosti tkanei pri ognestrel'nykh povrezhdeniyakh*. Dissertation abstract. S.M. Kirov Military Medical Academy; 1990. (In Russ.).

10. Лисицин К.М., Шапошников Ю.Г., Рудаков Б.Я. Особенности современной раневой баллистики, определяющие характер и объем хирургической обработки раны. *Вестник Академии медицинских наук СССР*. 1979;(3):47–51. PMID: 442796.

Lisitsyn KM, Shaposhnikov IuG, Rudakov BIa. Features of current wound ballistics which determine the character and extent of surgical treatment of gunshot wounds. *Vestn Akad Med Nauk SSSR*. 1979;(3):47–51. (In Russ.). PMID: 442796.

11. Колесников И.С., Лыткин М.И., Чепчерук Г.С. Предупреждение и лечение гнойных осложнений после ранений груди. *Военно-медицинский журнал*. 1982;(12):39–41.

Kolesnikov IS, Lytkin MI, Chepcheruk GS. Prevention and treatment of purulent complications after chest wounds. *Voen Med Zh.* 1982;(12):39–41. (In Russ.).

12. Дедушкин В.С., Артемьев А.А. Всегда ли нужна хирургическая обработка огнестрельных переломов?. В: *Огнестрельная рана и раневая инфекция*. ВМедА; 1991:131–133.

Dedushkin VS, Artemyev AA. Is surgical debridement of gunshot fractures always necessary?. In: *Gunshot Wound and Wound Infection*. VMedA; 1991:131–133. (In Russ.).

13. Жианну К., Балдан М. *Военно-полевая хирургия: Работа хирургов в условиях ограниченности ресурсов во время вооруженных конфликтов и других ситуаций насилия: в 2-х т.* МККК; 2010.

Giannou C, Baldan M. *War Surgery: Working With Limited Resources in Armed Conflict and Other Situations of Violence: in 2 Volumes*. ICRC; 2010. (In Russ.).

14. Stein M, Hirshberg A. Medical consequences of terrorism. The conventional weapon threat. *Surg Clin North Am.* 1999;79(6):1537–1552. PMID: 10625992. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(05\)70091-8](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(05)70091-8)

15. Самохвалов И.М., Ляшедко П.П., Тынянкин Н.А. Хирургическое лечение огнестрельных ран. В: Под ред. А.Н. Бельских, И.М. Самохвалов. *Указания по военно-полевой хирургии*. Министерство обороны Российской Федерации; 2013:42–51.

Samokhvalov IM, Lyashedko PP, Tynyankin NA. Surgical treatment of gunshot wounds. In: Belskikh AN, Samokhvalov IM, eds. *Instructions for Battlefield Surgery*. Ministry of Defense of the Russian Federation; 2013:42–51. (In Russ.).

Сведения об авторах

Меркулов Данил Сергеевич, врач – пластический хирург, руководитель многопрофильного медицинского центра, ООО «ЮНА Эстетик» (Донецк, Россия). <https://orcid.org/0009-0003-8881-6871>

Фисталь Эмиль Яковлевич, д. м. н., профессор кафедры термических повреждений и пластической хирургии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького; врач пластический хирург, президент, Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (Донецк, Россия). <https://orcid.org/0009-0005-4052-7848>

Демчук Владислав Олегович, врач – пластический хирург, ассистент кафедры скорой медицинской помощи, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, Россия). <https://orcid.org/0009-0001-0621-2106>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Danil S. Merkulov, Plastic Surgeon, Head of the Multidisciplinary Medical Center, “YuNA Estetik” LLC (Donetsk, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0003-8881-6871>

Emil Ya. Fistal, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Thermal Injuries and Plastic Surgery, M. Gorky Donetsk National Medical University; Plastic Surgeon, President, V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery (Donetsk, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0005-4052-7848>

Vladislav O. Demchuk, Plastic Surgeon, Assistant Professor at the Department of Emergency Medicine, M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0001-0621-2106>

Conflict of interest: none declared.



Возможности новой методики определения остаточной мочи у женщин после операции синтетического слинга

©В.В. Данилов^{1,4}, И.Ю. Вольных^{1,2*}, В.В. Данилов¹, В.В. Данилов^{3,4}

¹Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

²Клиническая больница «РЖД-Медицина», Владивосток, Россия

³Дальневосточный федеральный университет, остров Русский, Россия

⁴«Центр «Патология мочеиспускания», Владивосток, Россия

* И.Ю. Вольных, Клиническая больница «РЖД-Медицина», 690003, Владивосток, ул. Верхнепортовая, 25, volnykh_igor@mail.ru

Поступила в редакцию 2 февраля 2024 г. Исправлена 22 февраля 2024 г. Принята к печати 20 марта 2024 г.

Резюме

Актуальность: Операции синтетического слинга за последнюю четверть века стали весьма популярным методом лечения недержания мочи при напряжении. Эффективность устранения симптома непроизвольной потери мочи разными авторами оценивается от 70 до 95%, но при этом нередко формируются расстройства мочеиспускания, которые отсутствовали до оперативного вмешательства. В ряде случаев появляются условия для неполного опорожнения мочевого пузыря. Кроме этого, иногда возникает клиническая симптоматика императивных расстройств мочеиспускания, которая носит общее название *de novo*, и представляет собой проходящие нарушения микционного цикла в форме поллакиурии, императивных позывов и ургентного недержания мочи. Из литературы известно, что обструктивное мочеиспускание у пациенток также не является исключением, при котором проводят операцию синтетического слинга.

Цели и задачи: Оценить частоту возникновения обструктивного мочеиспускания и формирования неполного опорожнения мочевого пузыря у пациенток, оперированных методом установки синтетической ленты под уретрой.

Материалы и методы: Под наблюдением находилась группа пациенток, проходивших обследование в центре «Патологии мочеиспускания» г. Владивостока в связи с недержанием мочи при напряжении. Средний возраст в группе (40 случаев) составил $53,4 \pm 4,2$ года (от 35 до 68 лет). Всем больным была выполнена операция троакарного синтетического слинга. Домашняя урофлоуметрия проводилась перед операцией и затем в течение 3 мес. после выписки из стационара.

Результаты: Установлено, что после операции синтетического слинга увеличивается обструктивность мочеиспускания, растет вероятность формирования остаточной мочи. При этом связь между обструктивностью перед операцией и затрудненностью после установки синтетической ленты оказывается слабой. Вычисление неполного опорожнения проводилось с помощью новой методики – оригинальной отечественной разработки УФМ «Сигма».

Выводы: Исходя из полученных в ходе исследования данных, появились основания для широкого использования новой методики неинвазивной уродинамики для определения остаточной мочи. Использование 2-датчиковой модели урофлоуметра с оригинальным алгоритмом обработки записей потока мочи является принципиально новым инструментом оценки функционального состояния нижних мочевых путей, который, с вероятностью 0,95, позволяет выявлять случаи остаточной мочи и тем самым решить достаточно сложную клиническую задачу.

Ключевые слова: обструктивное мочеиспускание, недержание мочи, операция синтетического слинга, урофлоуметрия

Цитировать: Данилов В.В., Вольных И.Ю., Данилов В.В., Данилов В.В. Возможности новой методики определения остаточной мочи у женщин после операции синтетического слинга. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(2):72–77. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-72-77>

Possibilities of a New Technique for Determining Residual Urine in Women After Synthetic Sling Surgery

©Vitaliy V. Danilov^{1,4}, Igor Yu. Volnykh^{1,2*}, Vadim V. Danilov¹, Valeriy V. Danilov^{3,4}

¹Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

²Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine", Vladivostok, Russian Federation

³Far Eastern Federal University, Russky Island, Russian Federation

⁴Center for "Urination Pathology", Vladivostok, Russian Federation

* Igor Yu. Volnykh, Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine", ulitsa Verkhneportovaya 25, Vladivostok, 690003, Russian Federation, volnykh_igor@mail.ru

Received: February 2, 2024. Received in revised form: February 22, 2024. Accepted: March 20, 2024.

Abstract

Background: Synthetic sling surgery has become quite a popular method for stress urinary incontinence treatment over the past quarter century. The effectiveness of eliminating urinary incontinence is estimated by various authors from 70% to 95%; however, urinary disorders often develop after surgery. In some cases, conditions underlying incomplete bladder emptying occur. In addition, clinical symptoms



of imperative urination disorders appear. They are generally known as de novo and manifest with urinary frequency, imperative urges, and urge incontinence. Literature shows that obstructed urination in women is also common, and synthetic sling surgery is indicated.

Objective: To assess the incidence of obstructed urination and development of incomplete bladder emptying in female patients with synthetic tapes placed under the urethra.

Material and methods: We observed a group of female patients examined at the Center for "Urination Pathology" (Vladivostok, Russian Federation) for stress urinary incontinence. The mean age in the group (40 cases) was 53.4 ± 4.2 years (range, 35-68 years). All the patients underwent trocar synthetic sling surgery. Home uroflowmetry was performed before surgery and within 3 months after discharge.

Results: After synthetic sling surgery, the urination obstruction and probability of residual urine formation were found to increase. At the same time, there was a weak association between preoperative obstruction and difficulty after synthetic tape placement. We measured incomplete bladder emptying using a new technique: by original Russian UFM "SIGMA" uroflowmeter.

Conclusions: The study data support the need for widespread use of a new technique of noninvasive urodynamics for residual urine determination. The use of a 2-sensor uroflowmeter with an original algorithm for processing urine flow records is a fundamentally new tool for assessing the functional state of the lower urinary tract that can detect residual urine with a probability of 0.95 and help solve a rather complex clinical problem.

Keywords: obstructed urination, urinary incontinence, synthetic sling surgery, uroflowmetry

Cite this article as: Danilov VV, Volnykh IYu, Danilov VV, Danilov VV. Possibilities of a new technique for determining residual urine in women after synthetic sling surgery. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(2):72–77. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-72-77>

Введение

Операции синтетического слинга за последнюю четверть века стали весьма популярными при лечении недержания мочи при напряжении [1–4]. Эффективность устранения симптома непроизвольной потери мочи разными авторами оценивается от 70 до 95%, но при этом нередко формируются расстройства мочеиспускания, отсутствовавшие до оперативного вмешательства [5, 6]. Такая симптоматика носит общее название de novo и представляет собой проходящие нарушения микционного цикла в форме поллакиурии, императивных позывов и ургентного недержания мочи. Не редкостью являются случаи формирования обструктивного мочеиспускания и неполного опорожнения мочевого пузыря [5, 6]. В большинстве случаев такая симптоматика исчезает через несколько недель, но снижение потоков мочи при этом носит более длительный характер и может оставаться надолго. Регистрация такого типа нарушений, как правило, строится на основе табличной системы, а уродинамические методики применяются крайне редко [7–10], поэтому оценка носит часто субъективный характер и не отражает существующее функциональное состояние нижних мочевых путей.

Использование уродинамической техники в большинстве случаев ограничивается методикой «давление-поток», но ввиду сложности и трудоемкости, этот способ не получил широкого распространения и более того, основываясь на данных литературы, далеко не всегда результативен. Необходимость наличия достаточно дорогой специализированной техники и подготовленного медперсонала для проведения обследования делает все это направление малоперспективным.

В связи с этим метод домашней урофлоуметрии представляется более привлекательным по причине неинвазивности и безопасности. Однако, как известно, результаты урофлоуметрии в своем обычном исполнении, например, в условиях лаборатории уродинамики существенно

отличаются от данных, полученных в домашних условиях. На основе опубликованной в литературе информации можно сделать вывод о том, что какая-либо более или менее надежная связь между клинической симптоматикой, результатами уродинамической диагностики и остаточной мочой отсутствует [10]. Кроме того, нам не удалось обнаружить работ, в которых применение методики УФМ было направлено на определение остаточной мочи. Решение задачи неинвазивной и простой верификации остаточной мочи с помощью урофлоуметрии позволило бы объективно и просто оценивать результаты оперативного и консервативного лечения.

Цели и задачи

Оценить частоту возникновения обструктивного мочеиспускания и формирования неполного опорожнения мочевого пузыря у пациенток, оперированных методом установки синтетической ленты под уретрой.

Материалы и методы

Под наблюдением находилась группа пациенток, проходивших обследование в центре «Патологии мочеиспускания» г. Владивостока в связи с недержанием мочи при напряжении. Средний возраст в группе (40 случаев) составил $53,4 \pm 4,2$ года (от 35 до 68 лет). Всем пациенткам была выполнена операция троакарного синтетического слинга (ТСС). Домашняя урофлоуметрия проводилась перед операцией и затем в течение 3 мес. после выписки из стационара. Объем предварительного обследования включал: оценку клинической симптоматики с помощью таблиц оценки функции мочевого пузыря [6]. Урофлоуметрию выполняли с помощью УФМ «Сигма» (регистрационное удостоверение РЗН № 2020/11522 от 5 августа 2020 г., производитель ООО «Уровест», г. Владивосток), ультразвуковое обследование мочевой системы дополняло комплекс диагностики.

Результаты

Показатель обструктивности мочеиспускания вычислялся с помощью программы УРОВЕСТ 8.1 на основании полученных данных в каждой записи отдельно с использованием значения зависимости показателя объемной скорости от выпущенного объема (показатель КХ – это показатель нелинейной зависимости скорости опорожнения от объема заполнения мочевого пузыря, вычисляется встроенным программным обеспечением). Кроме этого показателя, по результатам урофлоуметрического мониторинга были вычислены значения минимальных, средних и максимальных емкостей (табл. 1–5).

Как следует из полученных данных, коэффициент корреляции 0,318 указывает на слабую связь между случаями неполного опорожнения мочевого пузыря и показателем обструктивности. Последний в данном случае всего лишь отражает относительное уменьшение потоков мочи при росте объемов (табл. 1). Исходно усредненный максимальный поток в группе составлял 29,7 мл/сек, а после установки синтетической ленты под уретрой уменьшился до 22,18. Следует отметить, что произошли изменения среднеэффективной емкости мочеиспускания с 187 мл исходно до 195 мл после операции. Однако считаем важным отметить, что средний показатель случаев остаточной мочи также изменился с 0,425 до 0,8 (табл. 3).

Как видно из таблицы 3, недостоверные изменения отмечены в значениях минимальных и средних объемов. Наиболее выраженные изменения отражены

в показателе максимальной объемной скорости, что вполне естественно, поскольку установленная лента ограничивает потоки. Но что более важно, нами не отмечено достоверных изменений случаев неполного опорожнения.

Обращает на себя внимание, что если исходно показатель обструктивности мочеиспускания (ОМИ) (показатель ОМИ, вычисляемый программой УРОВЕСТ 8.1) в среднем составлял 0,019 в группе, то после операции стал 0,094. Рост показателя в 4 раза обусловлен в первую очередь тем, что после установки синтетической ленты под уретрой происходит непропорциональный прирост выпущенных объемов по отношению к увеличению объемной скорости, а в ряде случаев уменьшение скорости опорожнения. Так, в частности, нами отмечен рост средних выпущенных объемов со 187 до 195 мл, при этом зарегистрировано снижение показателей максимальной объемной скорости в среднем с 29 до 22 мл в сек. Непосредственно никакой жесткой инфравезикальной обструкции (ИВО) не было ни в одном случае. Через сутки после операции катетер был удален из мочевого пузыря и пациентки начинали мочиться самостоятельно.

Сам по себе показатель обструктивности ОМИ не является аналогом понятия «инфравезикальная обструкция», поскольку фактически отражает взаимосвязь потоков относительно выпущенных объемов. Так, в частности, показатель 0,25 является нижней границей начала обструктивности, показатель 0,5

Таблица 1

Неполное опорожнение мочевого пузыря и обструктивность мочеиспускания у женщин после операции ТСС

Table 1

Incomplete bladder emptying and urination obstruction in women after trocar synthetic sling surgery

	До	После	Корреляция	Достоверность
Среднее	0,080 ± 0,308	0,094 ± 0,018	0,318	0,013

Таблица 2

Показатели обструктивности мочеиспускания у женщин до и после операции ТСС

Table 2

Urinary obstruction indicators in women before and after trocar synthetic sling surgery

	До	После	Корреляция	Достоверность
Среднее	0,019 ± 0,007	0,094 ± 0,018	0,049	0,0002

Таблица 3

Показатели мочеиспускания до и после операции ТСС

Table 3

Urination indicators before and after trocar synthetic sling surgery

Показатель	Исходно перед ТСС	После ТСС	Корреляция	Достоверность
Qmax	29,7 ± 2,27	22,18 ± 1,56	0,28	0,001
MIN VOL	39,55 ± 6,49	47 ± 5,53	0,46	0,12
MID VOL	187,13 ± 14,1	195,2 ± 12,26	0,45	0,28
MAX VOL	475,86 ± 31,73	420,3 ± 27,68	0,38	0,05
Случаи ост. мочи	0,425 ± 0,14	0,8 ± 0,31	0,08	0,13

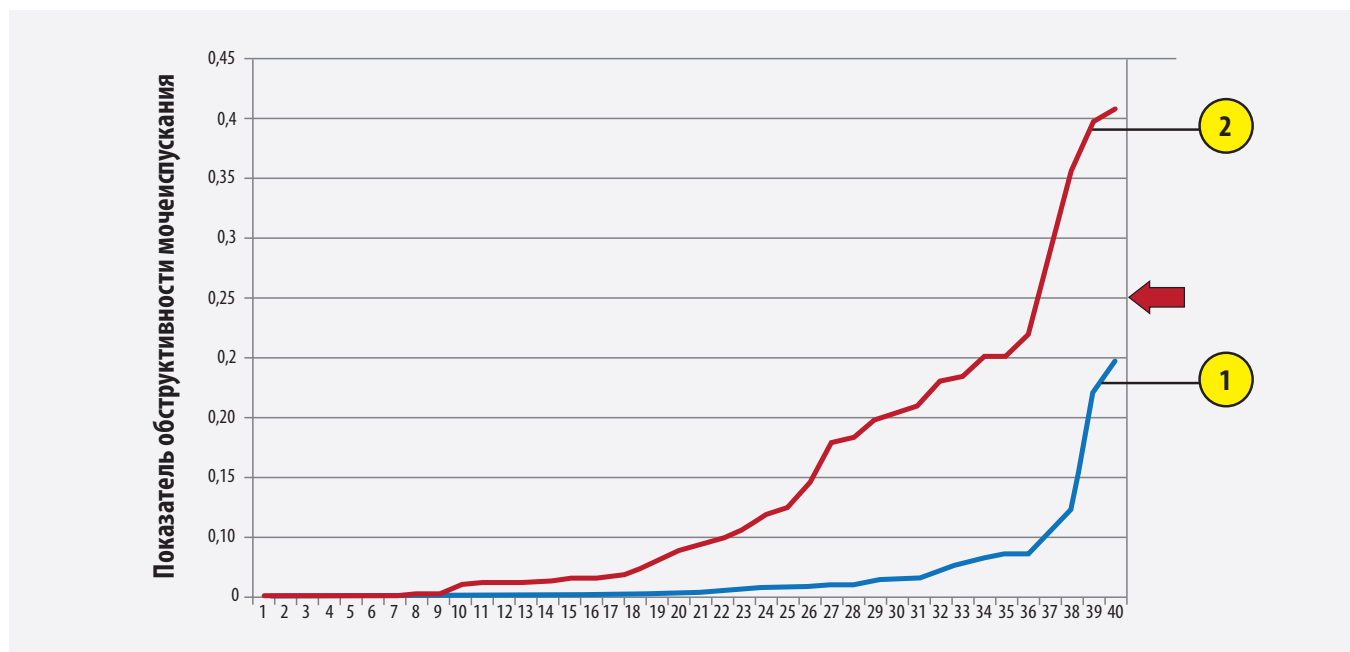


Рисунок 1. Обструктивность мочеиспускания в группе пациенток. На рисунке цифрами обозначены: 1 – перед операцией синтетического слинга (ОСС), 2 – после оперативного вмешательства

Figure 1. Obstructed urination in the patient group. The numbers indicate the following: 1, before synthetic sling surgery; 2, after surgery

отражает значимое снижение потоков мочи, а показатель, близкий к 1, свидетельствует о полном прекращении самостоятельного опорожнения мочевого пузыря. В нашем исследовании показатель 0,409 был получен однократно. В целом по группе наблюдения среднее значение составило всего 0,094 (невыраженная обструктивность мочеиспускания, малозначимое нарушение мочеиспускания).

Перед выполнением операции в 9 случаях из 40 были получены данные о неполном опорожнении (23%), при этом в 6 из 9 случаях не более, чем по 1 эпизоду за 2-е сут. наблюдения. После операции в течение первых 3 мес. остаточная моча была получена в 17 случаях, из них в 13 случаях – однократно.

Результаты корреляционного анализа приведены в таблицах 4 и 5. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что случаи остаточной мочи оказываются связанными с потоками мочи и обструктивностью мочеиспускания, при этом отмечается высокая достоверность гипотезы, проистекающей из нейрофизиологической модели [6]. Согласно этой гипотезе, при уменьшении афферентации с так называемых флор-рецепторов уретры, уменьшается сократительная способность детрузора и, соответственно, происходит прерывание мочеиспускания с формированием остаточной мочи. В этом случае, даже при отсутствии жесткой ИВО, сказывается эта физиологическая рефлекторная особенность нижних мочевых путей. Корреляция оказывается на уровне средних значений из-за того, что на формирование остаточной мочи оказывает влияние не только снижение потоков мочи,

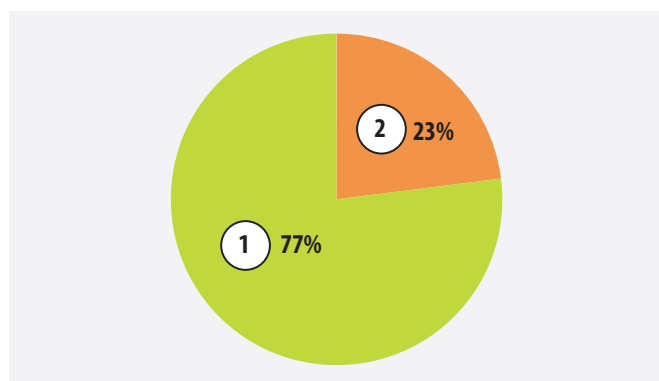


Рисунок 2. Случаи остаточной мочи исходно перед оперативным вмешательством

Figure 2. Baseline cases of residual urine before surgery

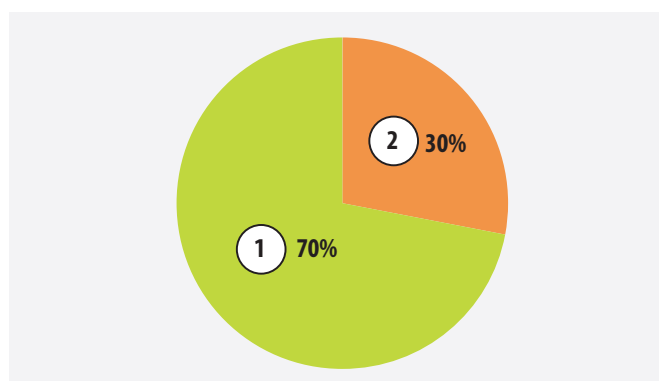


Рисунок 3. Случаи неполного опорожнения после операции синтетического слинга

Figure 3. Cases of incomplete emptying after synthetic sling surgery

Таблица 4

Обструктивность и остаточная моча у пациенток, прооперированных методом ТСС

Table 4

Obstruction and residual urine in patients who underwent trocar synthetic sling surgery

Макс. поток	Ост. моча	Корреляция	Достоверность
22,18 ± 1,56	0,425 ± 0,14	0,52	0,00000000000000012

Таблица 5

Максимальный поток и остаточная моча у пациенток, прооперированных методом ТСС

Table 5

Maximum flow and residual urine in patients who underwent trocar synthetic sling surgery

Обструктивность	Ост. моча	Корреляция	Достоверность
0,094 ± 0,018	0,425 ± 0,14	0,54	0,000018

но и нарушения самого рефлекторного механизма. Именно поэтому назначение альфа1-адреноблокаторов приводит, с одной стороны, к росту потоков, с другой, к уменьшению влияния миелоишемии поясничного утолщения спинного мозга [4].

Обсуждение

Методика определения случаев неполного опорожнения мочевого пузыря с помощью урофлоуметрии до настоящего времени не находила своей практической реализации. В работе использовалась абсолютно новая отечественная разработка уникального двухдатчикового урофлоуметра (патенты РФ № 2615721, № 2303397 и № 2598055). Оригинальная конструкция, предусматривающая программное взаимодействие двух датчиков, обеспечивает высокоточное измерение динамических характеристик потока и при этом эффективно подавлять помеху, что позволяет вычислять с высокой вероятностью ($p > 0,95$) случаи формирования остаточной мочи. Кроме того, встроенное программное обеспечение измерителя содержит алгоритмы дискриминации такой помехи как WAG-эффект, в результате вычисления удается получить действительные значения показателей мочеиспускания и вместе с этим количественно определить степень обструктивности мочеиспускания. Математический аппарат неинвазивного вычисления остаточной мочи был разработан с участием математиков и программистов и основан на анализе более чем 120 тыс. отдельных записей. Встроенное непосредственно в сам измеритель оригинальное программное обеспечение позволяет проводить измерения без участия медперсонала, имея абсолютно уникальный алгоритм математической обработки самих урофлоуграм. В результате устройство позволяет не только измерять общепринятые показатели мочеиспускания, но также с очень высокой степенью достоверности определять случаи неполного опорожнения.

Как известно, любой из существующих или известных, ранее выпускавшихся урофлоуметров, имел всегда только один датчик, тензометрический, ротационный и т. д. Создание принципиально новой конструкции

обусловлено необходимостью получения данных, позволяющих решить целый ряд клинических задач, одной из которых и является определение как самих случаев неполного опорожнения, так и непосредственно объемов остаточной мочи. Концепция аппаратной реализации этого уникального устройства основана на описанной ранее авторами нейрофизиологической модели.

Обычно принято считать, что остаточная моча (ОМ) возникает вследствие снижения сократительной способности детрузора, ИВО и т. д. Этот подход к объяснению причин формирования ОМ обусловлен в основном механистическими представлениями об уродинамике нижних мочевых путей и соответственно объяснение таких случаев неполного опорожнения не всегда можно считать удовлетворительным. В.В. Данилов и соавт. (2019) объяснили причины ОМ нарушением рефлекторного механизма. Сама по себе ИВО не является причиной ОМ, а тем более в таких случаях, когда симптом проявляется не постоянно или только в определенные часы суток [6].

Остаточная моча после ТСС имеет клиническое значение как осложнение. В этом случае объективно создаются условия для инфекции мочевой системы, а в дальнейшем мочекаменной болезни и т. д. Кроме того, проблема состоит в том, что ОМ может существовать и без субъективного ощущения неполного опорожнения, а следовательно, оставаться долгое время нераспознанной. Именно поэтому само по себе определение ОМ имеет значение не только как факт настоящего состояния, но оказывается существенным для прогноза течения заболевания и в итоге сказывается на катamnестической эффективности.

В случае выполнения операции в связи с недержанием при напряжении при условии установки ленты под уретрой «свободной от натяжения», обструктивность мочеиспускания вполне закономерно увеличивается, но это не приводит к формированию остаточной мочи, и связь между этими явлениями слабая. С позиции нейрофизиологической модели, это вполне объяснимо, поскольку нарушение опорожнения происходит вследствие нарушения микционных

рефлексов, и, в частности, из-за 9, 10, и 11 микционных рефлексов [6], напрямую связанных со скоростью движения мочи по уретре, а не из-за сдавливания уретры лентой. Следовательно, если потоки мочи по какой-то причине снизятся, то, весьма вероятно, появление остаточной мочи, вне зависимости от того, есть ли выраженное натяжение ленты или нет.

Выводы

На основе полученных в ходе исследования данных появляются основания для широкого использования новой методики неинвазивной уродинамики для определения остаточной мочи. Использование 2-датчиковой модели урофлоуметра с оригинальным алгоритмом обработки записей потока мочи является принципиально новым инструментом оценки функционального состояния нижних мочевых путей, который с высокой степенью достоверности позволяет выявлять случаи ОМ и тем самым решить достаточно сложную клиническую задачу.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: В.В. Данилов, В.В. Данилов, И.Ю. Вольных
Проведение статистического анализа: В.В. Данилов
Написание статьи: И.Ю. Вольных, В.В. Данилов
Исправление статьи: все авторы
Утверждение окончательной версии: все авторы

Author contributions

Concept and design: V.V. Danilov, V.V. Danilov, Volnykh
Statistical analysis: V.V. Danilov
Manuscript drafting: Volnykh, V.V. Danilov
Manuscript revising: All authors
Final approval of the version to be published: All authors

Литература/References

1. Вишневский Е.Л., Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б., Данилов В.В., Вишневский А.Е. *Урофлоуметрия*. Печатный город; 2004.
 Vishnevskii EL, Pushkar DYU, Loran OB, Danilov VV, Vishnevskii AE. *Uroflowmetry*. Pechatnyi gorod; 2004. (In Russ.).
2. Bai F, Chen J, Zhang Z, et al. Adjustable single-incision minislings (Ajust®) versus other slings in surgical management of female stress urinary incontinence: a meta-analysis of effectiveness and complications. *BMC Urol*. 2018;18(1):44. PMID: 29776405. PMCID: PMC5960193. <https://doi.org/10.1186/s12894-018-0357-0>
3. Monti M, Fischetti M, Santangelo G, et al. Urinary incontinence in women: state of the art and medical treatment. *Minerva Obstet Gynecol*. 2021;73(2):135–139. PMID: 32744453. <https://doi.org/10.23736/S2724-606X.20.04635-3>
4. Falah-Hassani K, Reeves J, Shiri R, Hickling D, McLean L. The pathophysiology of stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*. 2021;32(3):501–552. Published correction appears in *Int Urogynecol J*. 2021;32(6):1607. PMID: 33416968. PMCID: PMC8053188. <https://doi.org/10.1007/s00192-020-04622-9>
5. Пушкарь Ю.Д., Касян Г.Р. *Ошибки и осложнения в урогинекологии*. ГЭОТАР-Медиа; 2017.

Pushkar YuD, Kasyan GR. *Errors and Indications in Urogynecology*. GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.).

6. Данилов В.В., Данилов В.В. *Нейроурология: в 3 т.* Т. 1. Клуб Директоров; 2019.

Danilov VV, Danilov VV. *Neurourology: In 3 Volumes*. Vol 1. Klub Direktorov; 2019. (In Russ.).

7. Ballstaedt L, Woodbury B. *Bladder Post Void Residual Volume*. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. PMID: 30969661.

8. Serlin DC, Heidelbaugh JJ, Stoffel JT. Urinary retention in adults: evaluation and initial management. *Am Fam Physician*. 2018;98(8):496–503. PMID: 30277739.

9. Aldamanhori R. Lower urinary tract symptoms and feeling of incomplete emptying in Saudi Arabian men and its correlation with postvoid residual urine. *Urol Ann*. 2019;11(2):132–134. PMID: 31040595. PMCID: PMC6476222. https://doi.org/10.4103/UA.UA_133_18

10. Uzun H, Kadioglu ME, Metin NO, Akca G. The association of postvoiding residual volume, uroflowmetry parameters and bladder sensation. *Urol J*. 2019;16(4):403–406. PMID: 30882173. <https://doi.org/10.22037/uj.v0i0.4368>

Сведения об авторах

Данилов Виталий Вадимович, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; врач-эндокринолог, Центр «Патология мочеиспускания» (Владивосток, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-7947-2873>

Вольных Игорь Юрьевич, к. м. н., доцент института хирургии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; руководитель Центра урологии и литотрипсии, Клиническая больница «РЖД-Медицина» (Владивосток, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6151-2953>

Данилов Вадим Валериевич, д. м. н., профессор института хирургии, Тихоокеанский государственный медицинский университет (Владивосток, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6119-6439>

Данилов Валерий Вадимович, к. м. н., доцент школы биомедицины, Дальневосточный федеральный университет; врач-невролог, Центр «Патология мочеиспускания» (Владивосток, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2320-1406>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Vitaliy V. Danilov, Assistant Professor at the Department of General and Clinical Pharmacology, Pacific State Medical University; Endocrinologist, Center for “Urination Pathology” (Vladivostok, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-7947-2873>

Igor Yu. Volnykh, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Institute of Surgery, Pacific State Medical University; Head of the Urology and Lithotripsy Center, Clinical Hospital “Russian Railways-Medicine” (Vladivostok, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6151-2953>

Vadim V. Danilov, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Institute of Surgery, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6119-6439>

Valeriy V. Danilov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; Neurologist, Center for “Urination Pathology” (Vladivostok, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2320-1406>

Conflict of interest: none declared.



Комплексная оценка эффективности раневых покрытий на основе хитозана в комбинации с различными антисептиками

©С.Е. Гуменюк¹, О.А. Качанова¹, Д.И. Ушмаров¹, А.С. Гуменюк¹, О.Ю. Шокель^{1*}, Д.Р. Исянова²,
Е.А. Шевченко¹, Е.В. Журавлева³, А.А. Веревкин³, К.И. Мелконян¹

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

²Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

³Специализированная клиническая инфекционная больница, Краснодар, Россия

* О.Ю. Шокель, Кубанский государственный медицинский университет, 350016, Краснодар, ул. М. Седина, 4, solga2108@mail.ru

Поступила в редакцию 3 марта 2024 г. Исправлена 15 марта 2024 г. Принята к печати 20 марта 2024 г.

Резюме

Актуальность: Актуальной проблемой современной гнойной хирургии является увеличение числа штаммов микроорганизмов, обладающих антибиотикорезистентностью. Одной из стратегий решения этой проблемы является разработка новых раневых покрытий (РП) с инкорпорированными антисептиками, которые могут предотвратить или снизить риск инфицирования ран без использования антибиотиков.

Цель: Провести сравнительную оценку эффективности РП на основе хитозана с иммобилизованными антисептиками и их комбинациями в эксперименте *in vitro* и *in vivo*.

Материалы и методы: Проведено многоэтапное рандомизированное контролируемое исследование *in vitro* и *in vivo*. Объектом исследования послужили образцы РП на основе хитозана с инкорпорированными антисептиками: полигексанидом, октенидина дигидрохлоридом, повидон-йодом и комбинацией полигексанида и октенидина в международных концентрациях и в разведении. Оценка противомикробной активности антисептиков *in vitro* проводилась микродиффузионным и диско-диффузионным методами. В качестве тест-культур использовали культуры *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Для исследований *in vivo* у лабораторных животных (крысы-самцы массой 300 ± 50 гр.) по собственной методике формировали экспериментальные гнойные раны мягких тканей с дальнейшим лечением путем применения исследуемых РП. Оценку динамики раневого процесса проводили путем анализа клинических и цитологических данных, а также с помощью прижизненной УЗ диагностики.

Результаты: В зависимости от пролонгации сроков поддержания эффективной концентрации в ране и минимального раздражающего влияния на ткани, установлен следующий рейтинг антисептических средств: полигексанид>октенидин>повидон-йод. Комбинация полигексанида и октенидина не продемонстрировала искомого эффекта синергизма, однако также оказывала положительное лечебное действие в ране, сопоставимое с действием отдельно взятых антисептиков. При комплексной оценке раневого процесса наилучший ранозаживляющий и антисептический эффекты продемонстрировали РП с иммобилизованным полигексанидом: достоверные признаки заживления раны наблюдались уже к 7-м сут. с дальнейшей положительной динамикой, что оказалось почти в 2 раза быстрее, чем при применении других опытных образцов.

Заключение: Хитозан является перспективным материалом при использовании в качестве химически инертной матрицы для программируемой доставки в раневую среду лекарственных препаратов различного, в том числе антимикробного типа действия. Исследуемые РП с иммобилизованными антисептиками не проявили выраженного цитотоксического действия и угнетающего влияния на процессы ремоделирования мягких тканей, и, напротив, существенно сократили сроки перехода раны в пролиферативную фазу.

Ключевые слова: лечение раны, гнойная рана, раневое покрытие, хитозан, полигексанид, октенидина дигидрохлорид, повидон-йод.

Цитировать: Гуменюк С.Е., Качанова О.А., Ушмаров Д.И. и др. Комплексная оценка эффективности раневых покрытий на основе хитозана в комбинации с различными антисептиками. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(2):78–86. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-78-86>



Comprehensive Assessment of the Efficacy of Chitosan-Based Wound Dressings in Combination With Various Antiseptics

©Sergey E. Gumenyuk¹, Olga A. Kachanova¹, Denis I. Ushmarov¹, Alexander S. Gumenyuk¹,
Olga Yu. Shokel^{1*}, Diana R. Isyanova², Elizaveta A. Shevchenko¹, Elena V. Zhuravleva³,
Aleksandr A. Verevkin¹, Karina I. Melkonian¹

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky, Moscow, Russian Federation

³ Specialized Clinical Infectious Diseases Hospital, Krasnodar, Russian Federation

* Olga Yu. Shokel, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350016, Russian Federation, solga2108@mail.ru

Received: March 3, 2024. Received in revised form: March 15, 2024. Accepted: March 20, 2024.

Abstract

Background: A pressing issue in modern purulent surgery is the growing number of microbial strains resistant to antibiotics. One of the strategies to address this issue is to develop novel wound dressings (WD) with incorporation of antiseptics that can prevent or reduce infection without conventional antibiotics.

Objective: To compare the efficacy of chitosan-based WD with immobilized antiseptics and their combinations in in vitro and in vivo experiments.

Materials and methods: We conducted a multistage randomized controlled in vitro and in vivo study investigating samples of chitosan-based WD with incorporated antiseptics (polyhexanide, octenidine dihydrochloride, povidone-iodine, and a combination of polyhexanide and octenidine) in international concentrations and diluted. The antimicrobial activity of antiseptics was evaluated in vitro by broth microdilution and disk diffusion methods. *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* were used as reference cultures. For in vivo experiments, we formed experimental purulent wounds of soft tissues in laboratory animals (male rats weighing 300±50 g) according to our own method and treated the wounds with the investigated WD. The dynamics of the wound process was assessed by clinical and cytological data, as well as intravital ultrasonography findings.

Results: Depending on the prolongation of time to maintain an effective concentration in the wound and minimal irritating effect on the tissue, we ranked antiseptic agents as follows: polyhexanide > octenidine > povidone-iodine. The combination of polyhexanide and octenidine did not demonstrate the expected synergistic effect; however, it had a positive therapeutic effect on the wound comparable to that of other antiseptics used alone. The comprehensive assessment of the wound process showed that WD with immobilized polyhexanide demonstrated the best wound healing and antiseptic effect. Reliable signs of wound healing with further positive dynamics were observed by day 7. It was almost 2 times faster compared with other experimental samples.

Conclusions: Chitosan is a promising material to be used as a chemically inert matrix for programmed delivery of various drugs, including antimicrobial drugs, into the wound. The studied WD with immobilized antiseptics did not demonstrate a pronounced cytotoxic and depressing effect on processes of soft tissue remodeling and, on the contrary, significantly reduced the time of wound transition to the proliferation phase.

Keywords: wound treatment, purulent wound, wound dressing, chitosan, polyhexanide, octenidine dihydrochloride, povidone-iodine.

Cite this article as: Gumenyuk SE, Kachanova OA, Ushmarov DI, et al. Comprehensive assessment of the efficacy of chitosan-based wound dressings in combination with various antiseptics. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(2):78–86. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-78-86>

Актуальность

Прогрессивное увеличение бытового, производственного и дорожно-транспортного травматизма, локальные военные конфликты способствуют сохранению значительного числа пациентов с ранами и гнойно-септической патологией мягких тканей среди обратившихся за хирургической помощью. Вместе с тем, происходит увеличение числа штаммов микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам, что требует разработки новых раневых покрытий (РП) с инкорпорированными антисептиками, способными предотвратить или нивелировать уже протекающий инфекционный процесс без использования антибиотиков [1, 2]. Таким образом, проблема эффективной терапии ран и раневой инфекции в современной медицине не теряет своей актуальности.

Разработка новых композиций РП позволит определить оптимальные сочетания компонентов с реализацией персонифицированного подхода в лечении инфицированных ран с учетом особенностей каждого

случая. Тем самым, применение таких РП может снизить длительность стационарного лечения, что сократит финансовые расходы и ускорит процесс реабилитации пациентов [3].

Цель исследования

Провести сравнительную оценку эффективности РП на основе хитозана с иммобилизованными антисептиками и их комбинациями в эксперименте in vitro и in vivo.

Материалы и методы

В качестве объектов исследования были выбраны РП на основе хитозана в роли полимерного носителя и антисептики, применяемые в современной медицинской практике: полигексанид в международной рабочей концентрации 0,1% (1000 мкг/мл) (Пронтосан, Б. Браун, Швейцария) – (РН), октенидина дигидрохлорид в концентрации 1,6% (1600 мкг/мл) (октенисепт, Шульке и Майер ГмбХ, Германия) – (ОСТ),

повидон-йод в концентрации 0,1% (1000 мкг/мл) (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) – (PVP-I), а также комбинация полигексанида с октенидином в международных концентрациях и в разведениях в соотношении 1:1 (РН/ОСТ).

Образец РП, использованный в качестве матрицы-носителя и условно обозначенный как «Chitosan-soft» (Ch-S), обладал следующими параметрами: степень пористости 98%, толщина стенок 600–1200 нм, размер пор 70–200 мкм, деформация при сжатии 50,14%, модуль текучести – 0,369 МПа, условный предел текучести – 24,15 кПа. Эффективность данной лекарственной формы была экспериментально подтверждена в ходе предшествующих доклинических испытаний по разработке биополимерных РП на основе хитозана [4, 5]. Выбранные для исследования антисептики отличались механизмом противомикробного действия и избирательностью влияния на различные компоненты бактериальной клетки. Так, повидон-йод был способен ковалентно связываться с аминокислотами белков микробных клеток, что приводило к нарушению функционирования энергетических систем клетки, полигексанид нарушал целостность цитоплазматической мембраны бактериальной клетки, октенидин повышал проницаемость бактериальных мембран, связываясь с глицерофосфатами [6–8]. Основная задача, поставленная в данном исследовании, заключалась в изучении клинической эффективности разработанного принципиально нового РП на основе хитозана, обладающего способностью к биодegradации в сроки до 7 сут. и обеспечению пролонгированного противомикробного действия в ране за счет иммобилизованных антисептиков. Также, изучить возможность получения эффекта синергизма при одновременном использовании антисептиков с различным механизмом действия, не вступающих друг с другом в химическое взаимодействие на примере комбинации полигексанида и октенидина. Стоит отметить, что за счет большого числа дезацетилированных групп полимерные материалы на основе хитозана имеют высокую химическую совместимость с вводимыми в их структуру веществами без изменения наноконфигурации молекул полимера [9]. Исследование противомикробной активности проводилось в 2 этапа: *in vitro* и *in vivo*.

Изучена противомикробная активность антисептиков с использованием методов: микроразведений в бульоне (микродиффузионного) и диско-диффузионного. В качестве тест-культур в микробиологических испытаниях использовали культуры *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ATCC 6538P и *Escherichia coli* (*E. coli*) ATCC 25922, выращенные на агаре в течение 18–20 ч при 36 °С, из которых готовили взвесь на забуференном физиологическом растворе с концентрацией 10^5 в 1 мл. Концентрацию микробной взвеси определяли при помощи денситометра Vitek (Китай).

При выполнении микродиффузионного метода каждую из 96 лунок титровальной пластины добавляли 100 мкл суспензии тестового организма и 100 мкл антисептического раствора нужного разведения. Через 24 и 48 ч проводилась оценка мутности в качестве индикатора бактериального роста. Антисептики разбавлялись в воде стандартизированной жесткости до достижения конечных концентраций. Для определения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и минимальной бактерицидной концентрации (МБК) готовили растворы препаратов в концентрациях от 0,25 до 4096 мг/л. Для определения МБК образцы из лунок после 24 ч с результатами в пределах порога мутности переносили на кровяной агар и оценивали рост колоний через 24 ч.

При проведении диско-диффузионного метода (ДДМ) в качестве матрицы для иммобилизации антисептиков применяли образцы Ch-S. Непосредственно перед испытаниями на Ch-S-диски (диаметром 8 мм и высотой 1 мм) и стандартные диски из фильтровальной бумаги в асептических условиях при помощи автоматической пипетки наносили по 0,1 мл растворов антисептиков: РН, ОСТ, PVP-I в международной рабочей концентрации, а также в разведении 1:2, 1:10, 1:100.

Оценку антимикробного действия хитозана осуществляли по зоне задержки роста культур *S. aureus* и *E. coli* на среде АГВ (Производитель: АО «НПО «Микро-ген» Минздрава РФ), которую предварительно засеивали газонем взвесями микроорганизмов не позднее 15 мин после их приготовления, а затем инкубировали при 37 °С в течение 18–20 ч. Зоны задержки роста при диффузии исследуемых антисептиков из носителей в АГВ измеряли с помощью линейки-лекала (HiMedia Laboratories Pvt. Limited).

Второй этап представлял собой рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование *in vivo* с участием 360 особей линейных крыс-самцов породы Вистар массой 300 ± 50 г. Все экспериментальные процедуры с животными проводились с соблюдением правил гуманного обращения с животными: «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (1986 г.), ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утвержден Приказом Федерального агентства по тех. регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.) и иными нормативно-правовыми актами. Исследование одобрено ЛЭК ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ № 63 от 21 мая 2018 г.

Для воспроизведения стандартизированной модели гнойно-септической раны мягких тканей использовали собственную методику (Патент РФ № 2703709). Сроки формирования раневой полости составляли 6–7 дней, после чего животные были рандомизированы и разделены на 6 групп ($n = 60$): 5 опытных

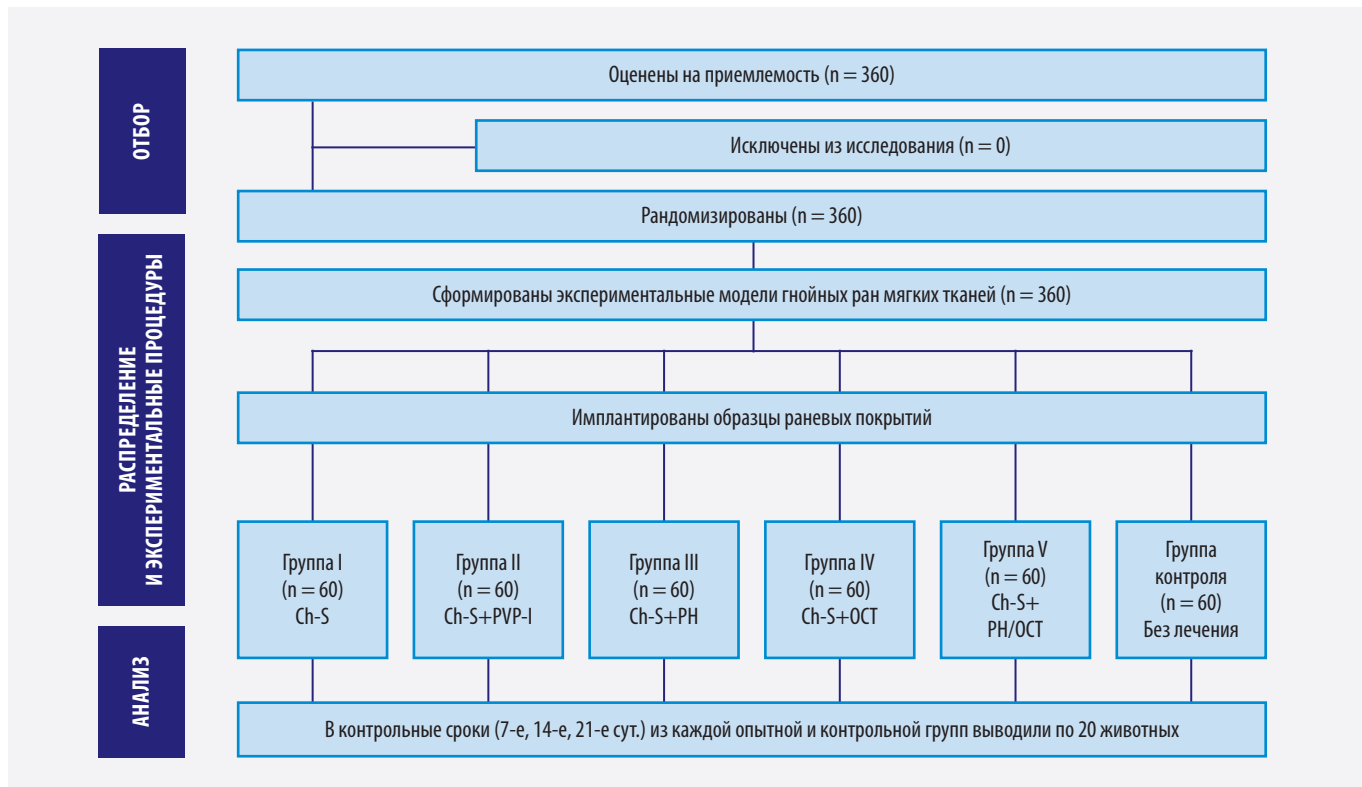


Рисунок 1. Схема описания проведения эксперимента *in vivo*

Прим.: Ch-S – Chitosan-Soft, PVP-I – повидон-йод, PH – полигексанид, OCT – октенидина дигидрохлорид, PH/OCT – комбинация полигексанида и октенидина дигидрохлорида

Figure 1. Schematic representation of the *in vivo* experiment

Note: Ch-S, Chitosan-Soft; PVP-I, povidone-iodine; PH, polyhexanide; OCT, octenidine dihydrochloride; PH/OCT, combination of polyhexanide and octenidine dihydrochloride

и 1 контрольную для дальнейшей имплантации исследуемых РП. Введение антисептиков в структуру РП осуществлялось на этапе химического синтеза путем их сочетания в установленных в экспериментах *in vitro* оптимальных эффективных концентрациях. Дизайн экспериментального исследования *in vivo* представлен на рисунке 1.

Анализ эффективности имплантированных образцов РП проводили путем клинической оценки динамики раневого процесса, а также цитологического анализа раны. Для этого методом пункционной биопсии осуществлялся забор материала с последующей фиксацией и окрашиванием гематоксилином и эозином. Изучение микропрепаратов проводили на микроскопе Olympus CX41 (Япония).

Для неинвазивной оценки заживления ран применяли методику УЗИ на ультразвуковом портативном сканере Mindray M7 Premium высокоплотным линейным датчиком в режиме «серой» шкалы, энергетического доплера (ЭД) и цветового доплеровского картирования (ЦДК) кровотока интраоперационно и на 7-е, 14-е, 21-е сут. после имплантации образцов. Сканирование проводилось в режиме реального времени.

Статистический анализ данных выполняли на персональном компьютере в операционной системе Windows

10 с помощью программ STATISTICA 6.1 (StatSoft, Inc., США) и Excel (Microsoft Office 2010). Статистическую значимость полученных данных определяли с помощью расчета критериев Шапиро-Уилка, U-критерия Манна-Уитни, критерия Крускала-Уоллеса. Критерием уровня статистической значимости рассматривалось значение, равное $p < 0,05$. В качестве меры центральной тенденции использовали расчет среднего арифметического (m), в качестве меры вариативности использовали стандартную ошибку среднего.

Результаты

Исследование антибактериальной активности *in vitro*

С использованием метода микроразведений установлены МИК спустя 24 и 48 ч испытаний (МИК₂₄ и МИК₄₈ соответственно) и МБК на тест-штаммах микроорганизмов в мг/л. Результаты эксперимента отражены на рисунках 2А, В.

Из полученных данных следует, что OCT и PH продемонстрировали наиболее высокую активность в микродиффузионном тесте даже при низких концентрациях: в отношении *E. coli* были установлены сравнимые концентрации МИК₂₄ и МБК – в пределах 8 мг/л, *S. aureus* оказался чувствительным к PH

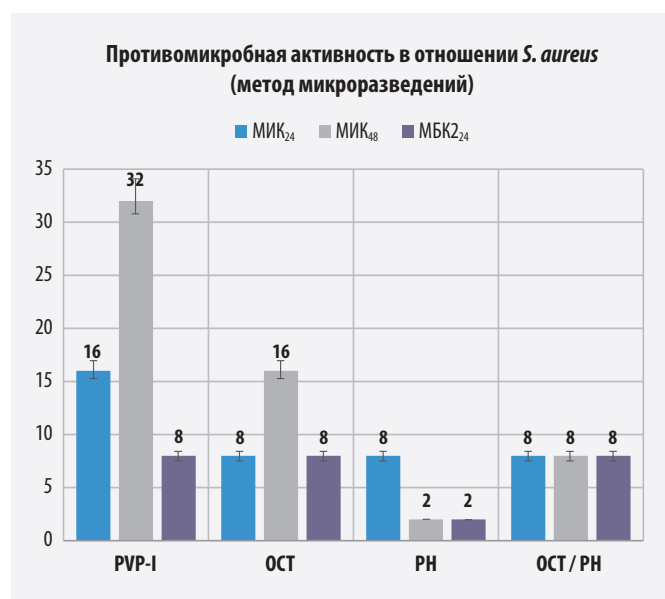


Рисунок 2А. Результаты антимикробной активности антисептиков в отношении *S. aureus* (в мг/л)

Figure 2A. Antimicrobial activity of the antiseptics against *S. aureus* (mg/L)

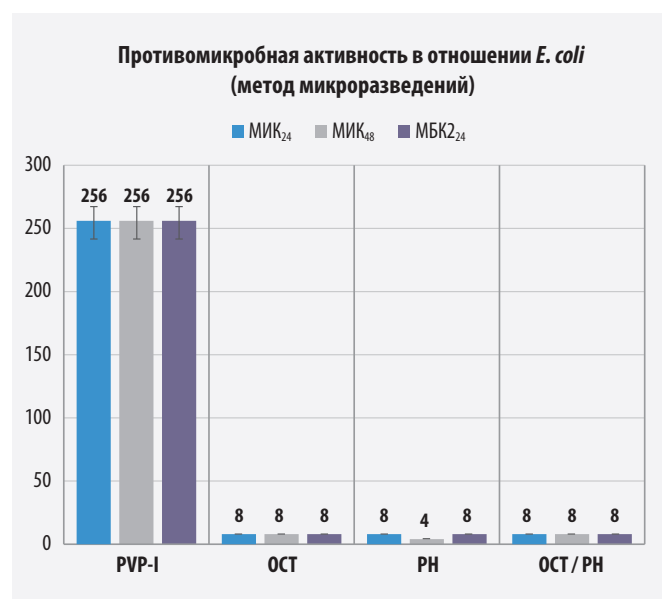


Рисунок 2В. Результаты антимикробной активности антисептиков в отношении *E. coli* (в мг/л)

Figure 2B. Antimicrobial activity of the antiseptics against *E. coli* (mg/L)

Прим.: испытуемые группы различались по степени антибактериальной активности – критерий значимости отличий Крускала-Уоллеса между группами соответствовал $p \leq 0,05$. МИК – минимальная ингибирующая концентрация, МБК – минимальная бактерицидная концентрация, PVP-I – повидон-йод, PH – полигексанид, OCT – октенидина дигидрохлорид, PH/OCT – комбинация полигексанида и октенидина дигидрохлорида

Note: the test groups differed in the degree of antibacterial activity; the Kruskal-Wallis test corresponded to $P \leq .05$. МИК, minimum inhibitory concentration; МБК, minimum bactericidal concentration; PVP-I, povidone-iodine; PH, polyhexanide; OCT, octenidine dihydrochloride; PH/OCT, combination of polyhexanide and octenidine dihydrochloride

при более низкой концентрации – 2 мг/л. Для PVP-I максимальные значения МИК были значительно выше, однако при тестировании *S. aureus* МБК определялась на уровне 8 мг/л, что аналогично результатам OCT. При сравнении МИК₂₄ и МИК₄₈ внутри каждой группы при тестировании чувствительности *S. aureus*: МИК₄₈ > МИК₂₄ для OCT и PVP-I, МИК₄₈ < МИК₂₄ для PH, в группах с *E. coli* МИК₄₈ = МИК₂₄.

Комбинация PH/OCT в пропорции 1:1 продемонстрировала нейтральные результаты, сопоставимые с активностью каждого компонента по отдельности.

Результаты изучения спектра противомикробной активности исследуемых РП с помощью ДДМ в отношении тест-штаммов микроорганизмов систематизировали на категории по зонам задержки роста: высокая активность (+++) – более 25 мм; умеренная активность (++) – 16–25 мм; малая активность (+) – 10–15 мм; нет активности (0) – менее 10 мм или сплошной рост культуры. Данные приведены в таблице: для каждой серии выполнены наблюдения в количестве 5 ($n = 5$) и представлено среднее арифметическое (m).

Все антисептики показали высокую противомикробную активность в исходной концентрации. При разведении $\frac{1}{2}$ для колоний *E. coli* распределение по чувствительности было следующим: PH > PVP-I =

OCT для колоний *S. aureus*: PH = OCT > PVP-I. В разведении 1/10 колонии *S. aureus* оказались мало чувствительными ко всем антисептикам, колонии *E. coli* были минимально чувствительны к действию PH и OCT и практически нечувствительны к PVP-I. В разведении 1/100 не обнаружена антибактериальная активность. Дополнительно было отмечено: антисептические препараты свободно диффундировали из образцов хитозана в агаровую среду – не выявлено различий с группой, в которой применяли стандартные диски фильтровальной бумаги.

Клиническая оценка ранозаживляющей активности *in vivo*

Наибольшую эффективность проявили образцы Ch-S+PH, где уже на 7-е сут. были отмечены достоверные признаки начальных процессов эпителизации раны. В эти сроки РП трансформировалось в гидрогель. На 14-е сут. воспалительные изменения не определялись, наблюдалась высокая степень эпителизации. Образцы Ch-S+OCT, Ch-S+PVP-I и Ch-S+OCT/PH продемонстрировали сходную положительную динамику репарации, однако сроки перехода раны в активную пролиферативную фазу были несколько пролонгированы (до 14 сут.). Использование комбинации Ch-S+OCT/PH

Таблица
Результаты антимикробной активности по зонам задержки роста в мм (ДДМ)
Table
Antimicrobial activity by growth retardation zones in mm (disk diffusion method)

Исследуемые антисептики		Зоны задержки роста, n = 5, m в мм			
		<i>S. aureus</i> ATCC 6538P		<i>E. coli</i> ATCC 25922	
		Диск – хитозан	Диск – фильтровальная бумага	Диск – хитозан	Диск – фильтровальная бумага
Повидон-йод (PVP-I)	исходная концентрация	+++ (m = 28)	+++ (m = 29)	+++ (m = 27)	+++ (m = 27)
	разведение 1/2	++ (m = 21)	++ (m = 20)	++ (m = 20)	++ (m = 19)
	разведение 1/10	+ (m = 10)	+ (m = 11)	0 (m = 9)	0 (m = 8)
	разведение 1/100	0	0	0	0
Октенидин (ОСТ)	исходная концентрация	+++ (m = 29)	+++ (m = 28)	+++ (m = 30)	+++ (m = 30)
	разведение 1/2	+++ (m=28)	+++ (m=26)	++ (m=23)	++ (m=24)
	разведение 1/10	+ (m = 12)	+ (m = 13)	+ (m = 10)	+ (m = 10)
	разведение 1/100	0	0	0	0
Полигексанид (PH)	исходная концентрация	+++ (m = 31)	+++ (m = 32)	+++ (m = 29)	+++ (m = 30)
	разведение 1/2	+++ (m = 30)	+++ (m = 30)	+++ (m = 26)	+++ (m = 27)
	разведение 1/10	+ (m = 15)	+ (m = 15)	+ (m = 11)	+ (m = 12)
	разведение 1/100	0	0	0	0

позволило добиться наиболее полного нивелирования воспалительной реакции и, соответственно, более ранней эпителизации. Во всех опытных группах клиническое заживление раны с завершившейся организацией рубца наступало к 21-м сут.

В контрольной группе животных отмечалось стойкое прогрессирование воспалительной реакции с переходом в распространенную флегмону, при этом к концу периода наблюдения (на 21-е сут.) в живых оставалось 7 животных (летальность составила 88,3%).

Ультразвуковая оценка ранозаживляющей активности *in vivo*

Интраоперационная УЗ-визуализация: отек подкожной клетчатки в виде утолщения и неоднородности эхоструктуры; полость анэхогенной структуры размерами 20×30×20 мм с гиперэхогенной капсулой; инфильтрат нечеткой структуры размерами от 30 до 34 мм и единичные локусы кровотока (в режимах ЦДК и ЭД) по периферии капсулы.

УЗ-визуализация на 7-е сут.: умеренная отечность подкожной клетчатки с полнокровием в области линии послеоперационного шва, раневая полость со следовым объемом жидкости регрессировала до 15×23×13 мм, ее капсула гиперэхогенна с инфильтратом по периферии до 25–28 мм. Биodeградация раневого покрытия в тканях до 14% от начального объема (рис. 3).

УЗ-визуализация на 14-е сут.: после имплантации Ch-S, Ch-S+PVP-I, Ch-S+ОСТ и комбинации Ch-S+PH/ОСТ размеры раневой полости регрессировали до 9×16×11 мм, размеры инфильтрата – до 12 мм.

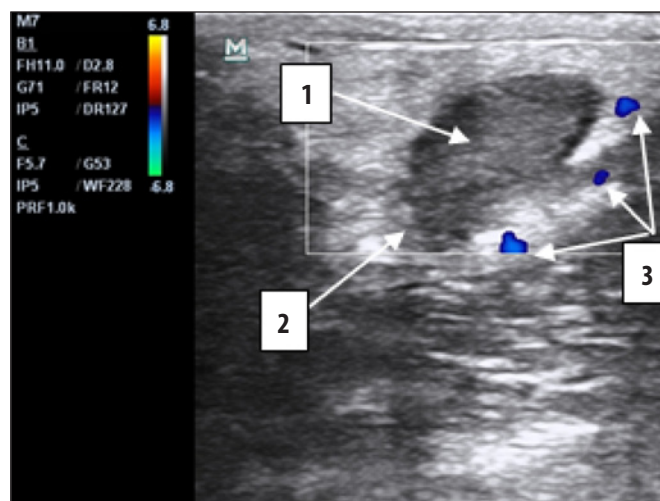


Рисунок 3. УЗ-визуализация раневой полости на 7-е сут. после имплантации образцов Ch-S+PH. 1 – остаточный объем раны, полная биodeградация образца; 2 – пиогенная капсула, 3 – единичные локусы кровотока

Figure 3. Ultrasonography: wound cavity on day 7 after Ch-S+PH samples implantation. 1, residual wound volume, complete biodegradation of the sample; 2, pyogenic capsule; 3, single loci of blood flow

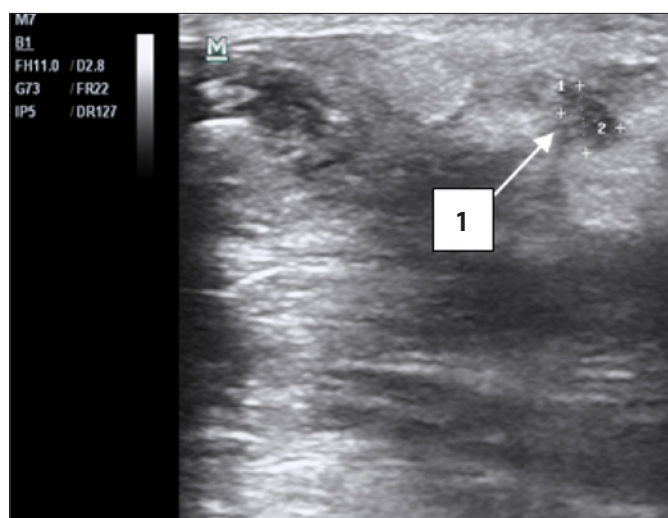


Рисунок 4. УЗ-визуализация раневой зоны на 21-е сут. после имплантации образцов Ch-S+PH. 1 – объем минимальной остаточной раневой полости

Figure 4. Ultrasonography: area of the wound on day 21 after Ch-S+PH samples implantation. 1, volume of minimal residual wound cavity

Раневая полость гетерогенной структуры, свободной жидкости не наблюдалось. При имплантации Ch-S+PH размеры раневой полости регрессировали до $1,3 \times 4 \times 1$ мм, инфильтрат не определялся. Гиперэхогенность раневой полости обусловлена ее заполнением грануляционной тканью.

УЗ-визуализация на 21-е сут.: в зоне имплантации Ch-S+PH раневая полость и инфильтрат не визуализировались, в раневой зоне единичные участки гиперэхогенной структуры (рис. 4). При имплантации образцов Ch-S+PVP-I и Ch-S+OCT определялась минимальная остаточная полость размерами $0,2 \times 1,1 \times 0,3$ мм, инфильтрат не определялся. В области введения Ch-S и Ch-S+PH/OCT визуализировались диффузные локусы гиперэхогенной структуры в межлопаточной области при мозаичной умеренной инфильтрации мягких тканей.

УЗ-визуализация в контрольной группе (с нативным заживлением раны): была зафиксирована УЗ-картина, характерная для прогрессирующего разлитого гнойно-воспалительного процесса. В мышечном слое на 7-е сут. выявлен инфильтрат неоднородной структуры овально-округлой формы с нечеткими контурами размером от 45 до 51 мм в диаметре с прогрессированием до 75–82 мм к 14-м сут. Мышечные волокна резко гипозоногенны, окружающие мягкие ткани полнокровны.

Цитологическая оценка ранозаживляющей и антимикробной активности *in vivo*

На 1-е сут.: цитологическая картина во всех опытных и контрольной группах была идентична и соответствовала фазе активного гнойного воспаления с выраженной нейтрофильной инфильтрацией.

На 7-е сут.: в группах с имплантированными Ch-S, Ch-S+OCT, Ch-S+PVP-I, Ch-S+PH/OCT уменьшилось процентное содержание нейтрофильных гранулоцитов (61 ± 3 в п/зр), усилилась миграция в очаг воспаления фибробластов (10 ± 2 в п/зр) и макрофагов (10 ± 5 в п/зр). В группе животных с Ch-S+PH – выраженная миграция фибробластов (25 ± 5 в п/зр) свидетельствовала о переходе раны в стадию пролиферации.

На 14-е сут.: во всех опытных группах преобладала макрофагально-лимфоцитарная инфильтрация с усиленной миграцией фибробластов (41 ± 7 в п/зр), что свидетельствовало о нивелировании воспаления и активном течении пролиферативных процессов. Стоит отметить, что в группе с имплантированными Ch-S+PH в цитогамме обнаруживались неизмененные эритроциты, что свидетельствовало о реваскуляризации раневой зоны.

На 21-е сут.: во всех опытных группах наблюдалась картина, характерная для завершающейся фазы пролиферации с преобладанием фибробластов.

Обсуждение

Исследование антимикробной активности *in vitro*

По результатам исследования PH оказывал наиболее сильное антибактериальное действие по сравнению с другими антисептиками в микродилуционном тесте и ДДМ. Кроме того, его активность увеличивалась с течением времени ($МИК_{48} < МИК_{24}$). В отличие от этого, для OCT и PVP-I спустя 48 ч требовались более высокие эффективные концентрации, что свидетельствовало о постепенном снижении их активности. PVP-I был менее активен в микродилуционном тесте, однако результаты при проведении ДДМ были сопоставимы с OCT (в исходной концентрации и при разведении 1/2). Такие расхождения могут быть трактованы особенностями методик: микродилуционный тест проводился в питательной среде с более высокой бионагрузкой по сравнению с ДДМ. Антимикробная активность PVP-I наступала быстро, но заметно снижалась в присутствии органического субстрата (например, крови), что согласуется с данными литературы [4]. Комбинация PH/OCT не продемонстрировала искомого эффекта синергизма.

Все фармакологические препараты были способны пролонгированно и дозированно высвобождаться из Ch-S и диффундировать из них в агар, создавая необходимый градиент концентрации.

Исследование ранозаживляющей и антимикробной активности *in vivo*

При использовании Ch-S+PH по сравнению с другими опытными образцами снижение активности местной воспалительной реакции было достигнуто практически в 1,5 раза быстрее. РП Ch-S+PVP-I

и Ch-S+OCT также оказались эффективными, но стоит отметить, что их эффект был пролонгированным: этап перехода раны в устойчивую пролиферативную фазу был несколько отсрочен и регистрировался позднее 14-х сут. Подобный эффект может быть связан с длительным сохранением субклинически протекающего воспалительного процесса вследствие более кратковременной антимикробной активности повидон-йода и октенидина.

Комбинация антисептиков Ch-S+PH/OCT искомого ускорения подавления воспалительной реакции комбинация не продемонстрировала, однако общеклинический ранозаживляющий эффект по срокам и выраженности коррелировал с описанным выше эффектом отдельно взятых антисептиков.

Выводы

Хитозан является перспективным материалом для разработки РП с программируемыми свойствами. Для клинических состояний, при которых требуется пролонгация эффективной концентрации с минимальным раздражающим влиянием на ткани, был установлен следующий рейтинг антисептических средств: полигексанид > октенидин > повидон-йод. В комбинации полигексанида и октенидина не установлено достоверных признаков потенцирования их антисептического эффекта. Однако в эксперименте подтверждено их высокое ранозаживляющее действие, присущее каждому из препаратов по отдельности. Исследуемые РП с иммобилизованными антисептиками не проявили выраженного цитотоксического действия и негативно влияния на процессы репаративного гистогенеза.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: С.Е. Гуменюк, О.А. Качанова, Д.И. Ушмаров
Написание статьи: все авторы
Проведение статистического анализа: О.Ю. Шокель, Д.Р. Исянова, Е.А. Шевченко
Исправление статьи: С.Е. Гуменюк, О.А. Качанова, Д.И. Ушмаров, О.Ю. Шокель, Д.Р. Исянова
Утверждение окончательной версии: С.Е. Гуменюк, О.А. Качанова, Д.И. Ушмаров

Author contributions

Concept and design: S.E. Gumenyuk, Kachanova, Ushmarov
Manuscript drafting: All authors
Statistical analysis: Shokel, Isyanova, Shevchenko
Manuscript revising: S.E. Gumenyuk, Kachanova, Ushmarov, Shokel, Isyanova
Final approval of the version to be published: S.E. Gumenyuk, Kachanova, Ushmarov

Литература/References

1. Kramer A, Dissemond J, Kim S, et al. Consensus on wound antiseptics: update 2018. *Skin Pharmacol Physiol*. 2018;31(1):28–58. PMID: 29262416. <https://doi.org/10.1159/000481545>

2. Sandoz H. An overview of the prevention and management of wound infection. *Nurs Stand*. 2022;37(10):75–82. PMID: 36039670. <https://doi.org/10.7748/ns.2022.e11889>

3. Nuutila K, Eriksson E. Moist wound healing with commonly available dressings. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2021;10(12):685–698. PMID: 32870777. PMID: PMC8568799. <https://doi.org/10.1089/wound.2020.1232>

4. Ushmarov D, Gumenyuk S, Gumenyuk A, et al. Preclinical trials for advanced chitosan-based coatings in treating purulent wounds. *Archiv EuroMedica*. 2021;11(2):63–71. <https://doi.org/10.35630/2199-885x/2021/11/2/16>

5. Ушмаров Д.И., Гуменюк С.Е., Гуменюк А.С. и др. Сравнительная оценка многофункциональных раневых покрытий на основе хитозана: многоэтапное рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021;28(3):78–96. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-3-78-96>

Ushmarov DI, Gumenyuk SE, Gumenyuk AS, et al. Comparative evaluation of chitosan-based multifunctional wound dressings: a multistage randomised controlled experimental trial. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2021;28(3):78–96. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-3-78-96>

6. Lepelletier D, Maillard JY, Pozzetto B, Simon A. Povidone iodine: properties, mechanisms of action, and role in infection control and *Staphylococcus aureus* decolonization. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(9):e00682–20. PMID: 32571829. PMID: PMC7449185. <https://doi.org/10.12968/jowc.2023.32.1.5>

7. Rippon MG, Rogers AA, Ousey K. Polyhexamethylene biguanide and its antimicrobial role in wound healing: a narrative review. *J Wound Care*. 2023;32(1):5–20. PMID: 36630111. <https://doi.org/10.12968/jowc.2023.32.1.5>

8. Huang J, Fan Q, Guo M, et al. Octenidine dihydrochloride treatment of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm-infected mouse wound. *J Wound Care*. 2021;30(2):106–114. PMID: 33573482. <https://doi.org/10.12968/jowc.2021.30.2.106>

9. Абилова Г.К., Махаева Д.Н., Ирмухаметова Г.С., Хutoryanskiy В.В. Гидрогели на основе хитозана и их применение в медицине. *Вестник Казахского национального университета. Серия химическая*. 2020;97(2):16–28. <https://doi.org/10.15328/cb1100>

Abilova GK, Makhayeva DN, Irmukhametova GS, Khutoryanskiy VV. Chitosan based hydrogels and their use in medicine. *Chemical Bulletin of Kazakh National University*. 2020;97(2):16–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.15328/cb1100>

Сведения об авторах

Гуменюк Сергей Евгеньевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4197-2207>

Качанова Ольга Анатольевна, к. б. н., доцент кафедры микробиологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5097-7907>

Ушмаров Денис Игоревич, ассистент кафедры хирургических болезней, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3665-3906>

Гуменюк Александр Сергеевич, ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2294-0808>

Шокель Ольга Юрьевна, студентка 6-го курса педиатрического факультета, Кубанский государственный медицинский

университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4793-783X>

Исянова Диана Ринатовна, ординатор кафедры лучевой диагностики, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия). <https://orcid.org/0009-0005-6321-3825>

Шевченко Елизавета Александровна, аспирант кафедры хирургических болезней, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0005-1549-3631>

Журавлева Елена Владимировна, заведующая бактериологической лабораторией, Специализированная клиническая инфекционная больница (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0357-6131>

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

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>

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта № МФИ-20.1/71.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Sergey E. Gumenyuk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgical Diseases, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4197-2207>

Olga A. Kachanova, Cand. Sci. (Bio.), Associate Professor at the Microbiology Department, Kuban State Medical University

(Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5097-7907>

Denis I. Ushmarov, Assistant Professor at the Department of Surgical Diseases, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3665-3906>

Alexander S. Gumenyuk, Assistant Professor at the Department of Surgical Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2294-0808>

Olga Yu. Shokel, 6th Year Student, Faculty of Pediatrics, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4793-783X>

Diana R. Isyanova, Resident, Department of Diagnostic Radiology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0005-6321-3825>

Elizaveta A. Shevchenko, Postgraduate Student, Department of Surgical Diseases, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0005-1549-3631>

Elena V. Zhuravleva, Head of the Laboratory of Bacteriology, Specialized Clinical Infectious Diseases Hospital (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0357-6131>

Aleksandr A. Verevkin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Histology and Embryology, Associate Professor at the Department of Anatomic Pathology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4159-2618>

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>

Funding:

The study was funded by the Kuban Science Foundation under scientific project No. МФИ-20.1/71.

Conflict of interest: none declared.



Cytomegalovirus Colitis: A Case Report

©Grigorii V. Tishchenko*, Iryna P. Hlavatskaya

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

* Grigorii V. Tishchenko, Gomel State Medical University, ulitsa Lange 5, Gomel, 246050, Republic of Belarus, mail@gtishchenko.ru

Received: March 1, 2024. Received in revised form: April 2, 2024. Accepted: April 14, 2024.

Abstract

We report a case of cytomegalovirus (CMV) colitis. The patient (a woman with a provisional diagnosis of Crohn disease) presented with severe abdominal pain, diarrhea, and weight loss. Despite difficulties in differential diagnosis, we were able to make the correct diagnosis based on findings of the histological examination of the biopsy specimens obtained during colonoscopy: intranuclear inclusions characteristic of CMV and specific CMV-associated changes in the intestinal mucosa.

This case highlights the importance of histopathological examination in differential diagnosis of inflammatory diseases of the gastrointestinal tract.

Keywords: cytomegalovirus, cytomegalovirus colitis, immunosuppression, pathology

Cite this article as: Tishchenko GV, Hlavatskaya IP. Cytomegalovirus colitis: a case report. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(2):87–92. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-87-92>

Цитомегаловирусный колит (клинический случай)

©Г.В. Тищенко*, И.П. Главацкая

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

* Г.В. Тищенко, Гомельский государственный медицинский университет, 246050, Гомель, ул. Ланге, 5, Республика Беларусь, mail@gtishchenko.ru

Поступила в редакцию 1 марта 2024 г. Исправлена 2 апреля 2024 г. Принята к печати 14 апреля 2024 г.

Резюме

В данной статье представлен клинический случай цитомегаловирусного колита. У пациентки – молодой женщины с предварительным диагнозом «болезнь Крона» – наблюдались сильная боль в животе, диарея и потеря веса. Несмотря на трудности дифференциальной диагностики, удалось поставить правильный диагноз по результатам гистологического исследования биоптата, полученного при колоноскопии: наличие внутриядерных включений, характерных для цитомегаловируса, и специфические изменения слизистой оболочки кишки, связанные с цитомегаловирусом.

Данный клинический случай подчеркивает важность патогистологического исследования в дифференциальной диагностике воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: цитомегаловирус, цитомегаловирусный колит, иммуносупрессия, патология

Цитировать: Тищенко Г.В., Главацкая И.П. Цитомегаловирусный колит (клинический случай). *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(2):87–92. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-87-92>

Introduction

Human cytomegalovirus (CMV) is a widespread DNA virus and member of the Herpesviridae family (herpesviruses). CMV infection can be asymptomatic, manifest as local lesions (most commonly as sialadenitis), or have a generalized nature, including life-threatening damage to the liver, adrenal glands, and kidneys.^{1,2}

The routes of CMV transmission are airborne, contact, sexual, transplacental (intrauterine), and via transfusion of blood or its products and organ transplantation.³

There are 3 different types of CMV infection: primary infection (infection in individuals who have never encountered the virus before) with an asymptomatic or mildly symptomatic course in immunocompetent individuals, although the virus remains indefinitely in the

genome; CMV reactivation due to the compromised immune system and emergence of T-cell immune response; superinfection, ie, infection of CMV-seropositive individuals.⁴

In 1881, changes characteristic of CMV infection were first observed by Hugo Ribbert, German pathologist. In 1956, 75 years later, Margaret Gladys Smith, American pathologist, discovered and described the virus, which is called *Human herpesvirus 5* and has an affinity for salivary gland tissue.^{5,6}

The virus has tropism for various types of epithelial cells, particularly salivary glands and renal tubules, alveolar cells, vascular endothelium, blood cells, and fibroblasts. Once inside the human body, CMV persists indefinitely, with a possibility of superinfection.⁷



The broad tissue tropism of CMV accounts for the polymorphism of the clinical course of the infection and high probability of secondary immunosuppression.^{1,8}

During CMV replication, it acts cytopathically, forming giant cells with characteristic intranuclear and cytoplasmic inclusions. Tissue reactions in CMV infection have a fairly uniform 2-component nature, consisting of cytomegalic cell transformation and interstitial lymphohistiocytic infiltration. Nodular infiltrates are usually found in cases of acute onset of the disease and rapid fatal outcome. In the localized form of CMV infection, changes are detected in the salivary glands, predominantly parotid, less commonly submandibular and sublingual glands. In its generalized form, specific morphological changes are observed: “owl’s eye” (characteristic changes in the nuclei of epithelial cells) in the epithelium of many organs and systems.^{9,10}

According to epidemiological data in the UK and the USA, 40% to 60% of the adult population with a middle and high socioeconomic status and up to 80% of the population with a low socioeconomic status are CMV-seropositive. In developing countries, the prevalence of CMV infection is even higher: up to 80% in children and 100% in adults.¹¹

CMV infection of the gastrointestinal tract is a relatively common manifestation among patients receiving immunosuppressive therapy, HIV-infected patients, or organ and tissue recipients.² However, in some cases, CMV infection with intestinal mucosa involvement may also develop in immunocompetent individuals. Recent studies identified a potential link between CMV colitis and various forms of chronic inflammatory bowel diseases (IBD). Two diseases, Crohn disease and ulcerative colitis, fall into the IBD category.³ Patients with IBD are at risk of CMV infection for several reasons as they often receive immunosuppressive therapy (corticosteroids, azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine A, or methotrexate).^{3,12} Moreover, inflammation itself is a predisposing factor as CMV has a clear tropism for proliferating cells and granulation tissue due to pronounced neoangiogenesis with endotheliocyte proliferation in the focus of inflammation.^{13,14}

The clinical course of CMV infection involving the colon is generally nonspecific. CMV colitis can have a wide range of symptoms of varying severity, including diarrhea, fever, weight loss, abdominal pain, rectal bleeding, and colonic perforation. The average duration of CMV colitis symptom manifestation is 13 days.^{14,15}

Based on complete blood cell count findings, patients with CMV colitis typically have low levels of hemoglobin and albumin, leukocytopenia, and thrombocytopenia associated with immunodeficiency.¹⁶

In patients with IBD, symptoms of CMV colitis tend to mimic the corresponding intestinal disease, thus complicating the differential diagnosis.^{2,3,14} Also, CMV is the most likely cause of steroid resistance in IBD, with the resistance

rate reaching 70% in CMV-positive IBD patients compared with 35% in CMV-negative IBD patients.¹⁷

Objective

To describe a variant of CMV colitis course and features of its pathomorphology based on a case from our clinical practice.

Methods

We studied 6 biopsy specimens from the ileum, colon (ascending, transverse, descending, and sigmoid), and rectum of a female patient.

The raw material was fixed in 10% neutral formalin solution and dehydrated through ascending concentrations of alcohol. The tissues were embedded in paraffin blocks, sectioned using a microtome, and subjected to histological processing using the following methods: hematoxylin and eosin staining, Periodic Acid–Schiff staining with iodine (PAS reaction).

Histological examination was conducted to assess the preservation of histological architecture, such as flattening and atrophy of ileal villi, as well as branching, dilation, and atrophy of crypts in the colon. We also evaluated the presence or absence of neutrophilic infiltration in the lamina propria, epithelium, and crypt lumens, as well as the presence or absence of granulomatous inflammation and changes characteristic of viral infection.

Microscopic examination of the slides was performed using Leica DM2500 optical microscope.

Clinical data were obtained from the patient’s medical records.

Results and Discussion

Patient A., born in 1988, was admitted to the medical ward at a regional hospital for further examination, diagnosis clarification, and treatment adjustment.

Medical history: The patient considers herself ill for 2 years. During this period, she was examined in local hospitals and republican health care institutions in Minsk, Republic of Belarus. She consulted a gastroenterologist at the Republican Gastroenterology Center and was diagnosed with Crohn disease A2L3B1 (Montreal classification of Crohn disease, 2006)¹⁸, involvement of the small and large intestines, moderate activity with clinical response to 5-aminosalicylic acid, glucocorticoids (June 2019); Crohn Disease Activity Index, 130 points. She took mesalazine (Salofalk) (10 tablets), prednisolone (currently 3 tablets, started with 8 tablets). She noted worsening condition over the past 2 months, with minimal effect from medication.

Upon admission, the patient complained of frequent loose stools with blood and mucus up to 30 times a day, elevated temperature rising to 38 °C in the evening, weight loss (10 kg) over the past few months, and irregular menstrual cycles.

On initial examination, the patient's condition was moderate, with clear consciousness. She had an asthenic build, with a body mass index of 15, vesicular breath sounds, respiratory rate of 16 breaths per minute, heart rate of 88 beats per minute, rhythmic pulse, blood pressure of 130/80 mm Hg, temperature of 36.0 °C. The tongue was moist; no hyperemia of the pharynx and no vomiting were observed. Upon abdominal palpation, the abdomen was soft, tender in the right and left iliac regions. No peritoneal signs were present.

Preliminary diagnosis: Crohn disease of the large intestine.

Upon admission, the following comprehensive diagnostic workup was performed.

Complete blood cell count: erythrocyte sedimentation rate, 35 mm/hour; leukocytes, $9.97 \times 10^9/L$; erythrocyte count, $3.49 \times 10^{12}/L$; hemoglobin, 108 g/L; hematocrit, 0.33; platelet count, $365 \times 10^9/L$; band neutrophils, 18%; segmented neutrophils, 67%; eosinophils, 0%; monocytes, 6%; lymphocytes, 9%.

Urinalysis: physical properties (straw color, acidic reaction), chemical properties (protein, 0.04 g/L; glucose negative), microscopic properties (erythrocytes, 0-2 per field of view; leukocytes, 3-5 per field of view).

Biochemical blood analysis: total protein, 62.3 g/L; urea, 3.7 mmol/L; creatinine, 81.0 $\mu\text{mol}/L$; C-reactive protein, 186.2 mg/L; total bilirubin, 4.3 $\mu\text{mol}/L$; alanine aminotransferase, 8 U/L; aspartate aminotransferase, 10 U/L; glucose, 4.8 mmol/L; ferritin, 268.9 $\mu\text{g}/L$.

Coagulation profile: activated partial thromboplastin time, 30.4 s; prothrombin ratio, 0.94; fibrinogen, 6.1 g/L; thrombin time, 14.5 s.

Acid-base balance: pH, 7.46; potassium, 3.2 mmol/L; sodium, 129 mmol/L; calcium, 0.97 mmol/L; chloride, 98 mmol/L.

Stool analysis: macroscopic examination (formed stool, brown color, positive reaction for blood); microscopic examination (muscle fibers, 2-4 per field of view; neutral fat, 2-4 per field of view; undigested fiber 3-4 per field of view; digested fiber, 0-1 per field of view; starch grains, 0-2 per field of view; numerous leukocytes; no helminth eggs or *Clostridium difficile* detected; calprotectin positive).

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for antibodies to *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*, HIV negative.

Electrocardiogram: sinus rhythm; heart rate 97 beats per minute.

The patient consulted a rheumatologist due to the numbness in the fingers and toes, as well as cyanosis of the hands and feet under cold conditions. She was diagnosed with limited systemic sclerosis and Raynaud syndrome. ELISA was performed to detect specific autoantibodies in the blood serum, particularly antibodies to topoisomerase I (Scl-70). The findings were as follows: 2.6 U/mL

(normal range, 0.0-15.0 U/mL). Based on clinical data, specific antibodies for systemic sclerosis were within the normal range during this period, possibly due to the high doses of glucocorticoids.

Following esophagogastroduodenoscopy, the patient was diagnosed with erythematous gastritis and duodenogastric reflux. To refine the diagnosis, the patient underwent elective fibrocolonoscopy. Visually, the perianal area had no abnormalities, and the sphincter tone was normal. The colonoscope was inserted beyond the splenic flexure. The Boston Bowel Preparation Scale score was 3-3-2. Extensive ulcers (some circular) were observed. The extent of ulcerative involvement was over 30%, with inflammatory changes present in over 75% of ulcers. Some unaffected mucosa was observed in the left colon. In the lower rectum, the ulcer base was very deep and irregular, with some areas not clearly visible, suggesting a possible fistula. The ileocecal valve was competent, but ulcers and pseudopolyps were present. Beyond the valve, there was a significant narrowing and an almost circular ulcer. The colonoscope was not able to pass past this narrowing. Stepwise biopsies were performed during the examination. Based on the endoscopic findings we came to the following conclusion: Crohn disease, total colonic involvement, terminal ileum stricture.

The material obtained during fibrocolonoscopy was sent to the department of pathology.

Microscopic Examination of the Histopathological Specimens

The mucosa of the terminal ileum showed atrophy of some villi, with scattered neutrophilic infiltration and occasional eosinophils in the lamina propria. The mucosa of the cecum, transverse and sigmoid colon exhibited architectural distortion with branching and dilation of crypts, neutrophilic infiltration in the lamina propria, epithelium, and crypt lumina, ulceration, cryptitis, and crypt abscess formation. In the submucosal layer, focal angiomatosis was present with foci of granulation tissue proliferation, multiple hypertrophied endothelial cells with granular cytoplasmic inclusions, and multiple Cowdry type B inclusion bodies. The mucosa of the descending colon and rectum showed architectural distortion with branching crypts but without neutrophilic infiltration in the lamina propria.

Thus, the following histopathological diagnosis was formulated: chronic diffuse intermittent active colitis with ulceration, predominantly affecting the cecum, transverse and sigmoid colon. According to the optical microscopy data, the morphological pattern most closely corresponded to CMV colitis.

Following this diagnosis, a republican council was held: the diagnosis was revised, and recommendations for additional diagnostics and treatment were provided. The analysis of CMV DNA in blood by polymerase chain

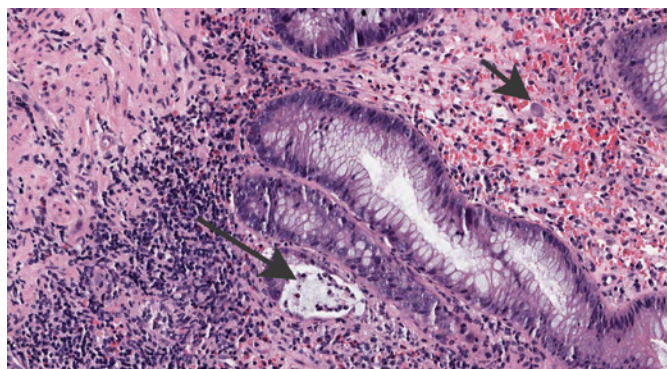


Figure 1. Cowdry type B body (short arrow). Crypt abscess (long arrow). Hematoxylin-eosin, $\times 150$

Рисунок 1. Тельце Каудри типа В (короткая стрелка). Крипт-абсцесс (длинная стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 150$

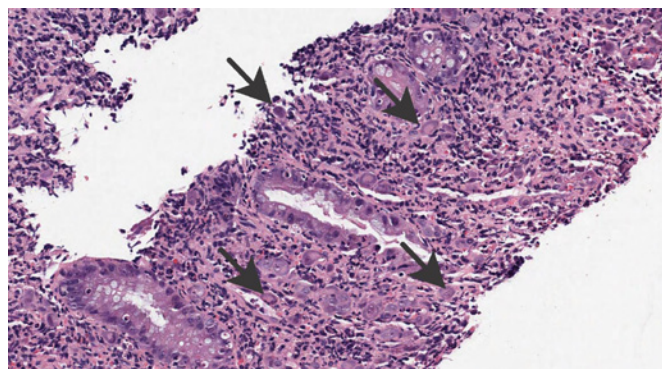


Figure 2. Multiple Cowdry type B bodies (arrows). Hematoxylin-eosin, $\times 200$

Рисунок 2. Множественные тельца Каудри типа В (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

reaction (PCR) method (positive result) played a significant role in refining the diagnosis. Considering the patient's age, extensive involvement, recurrent course of the disease with steroid refractoriness, malnutrition syndrome, and concomitant rheumatic disease, biological therapy was prescribed: infliximab intravenously at a dose of 5 mg/kg of body weight per infusion according to the 0-2-6-14 scheme. In addition, it was recommended to continue taking mesalazine (Salofalk) (3 g daily, orally) and mesalazine suspension (Salofalk) (2 g every night, rectally).

After the treatment, we conducted a comprehensive follow-up involving repeated diagnostic procedures, such as laboratory tests (including blood tests, stool analysis) and endoscopy with histopathological evaluation of tissue samples, to thoroughly assess the treatment response and ensure that there were no signs of disease recurrence or persistence.

The absence of clinical symptoms coupled with negative findings on diagnostic tests indicated a favorable outcome of the therapeutic interventions. This not only signifies the effectiveness of the treatment regimen but also underscores the importance of vigilant monitoring and follow-up care in managing CMV colitis.

The misdiagnosis of chronic colitis (initially thought to be Crohn disease but later identified as CMV colitis) highlights the difficulties in accurate diagnosis of gastrointestinal conditions, especially in case of overlapping pathologies.

The key histopathological features of CMV colitis that differentiate it from Crohn disease include characteristic intranuclear inclusions known as “owl’s eye” or “cytomegalic cells” within epithelial cells. CMV colitis often involves the submucosal layer, displaying focal angiomatosis and granulation tissue proliferation. Presence of eosinophilic cytoplasmic inclusions called Cowdry type A or type B bodies is indicative of CMV infection. Ulcers in CMV colitis are typically shallow and irregular,

unlike the deep, serpiginous ulcers observed in Crohn disease. Moreover, inflammation in CMV colitis tends to be patchy, involving all layers of the intestinal wall, in contrast to the transmural granulomatous inflammation seen in Crohn disease. All of these distinctive histopathological features characterize the classical appearance of CMV colitis and contribute to its differentiation from Crohn disease.

Although the histopathological examination gave valuable insights into the patient’s condition, we have to acknowledge the inherent limitations of biopsy-based diagnoses, including sampling bias and variability in interpretation. Furthermore, the absence of specific histopathological features characteristic of CMV colitis may pose challenges in distinguishing it from other forms of colitis. Thus, it is important to incorporate the histopathological examination and molecular diagnostics, such as PCR testing for CMV DNA, in order to refine a diagnosis and guide treatment decisions effectively.

Conclusions

CMV colitis presents a spectrum of clinical and morphological features, often leading to misdiagnosis without comprehensive diagnostic assessment. Contemporary diagnostic and therapeutic approaches for CMV colitis can significantly influence the disease trajectory, improve outcomes, and enhance patient’s quality of life. This case highlights the critical need for meticulous diagnostic evaluations, especially in refractory cases characterized by extensive disease and steroid refractoriness, to ensure that appropriate treatment strategies are used effectively.

The presented case underlines the informative value of morphological diagnosis in establishing accurate diagnoses, as well as the importance of interdisciplinary collaboration and continuity of care among pathologists, gastroenterologists, and endoscopists in routine practice. Future research should prioritize elucidating the role

of molecular diagnostics, such as PCR testing for viral pathogens, in refining diagnoses and guiding treatment decisions in refractory IBD cases. Moreover, longitudinal studies are necessary to evaluate the efficacy and safety of biological therapies, particularly in patients with concurrent rheumatic conditions, to optimize treatment strategies, and improve patient outcomes. Additionally, prospective cohort studies investigating the impact of multidisciplinary care approaches on long-term disease outcomes and healthcare utilization in complex IBD cases are warranted.

Author contributions

Concept and design: Tishchenko, Hlavatskaya

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Tishchenko, Hlavatskaya

Manuscript drafting and revising: Tishchenko, Hlavatskaya

Final approval of the version to be published: Tishchenko, Hlavatskaya

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна: Г.В. Тищенко,

И.П. Главацкая

Сбор, анализ и интерпретация данных: Г.В. Тищенко, И.П. Главацкая

Подготовка и редактирование текста: Г.В. Тищенко, И.П. Главацкая

Утверждение готовой версии: Г.В. Тищенко, И.П. Главацкая

Литература/References

1. Балмасова И.П., Сепиашвили Р.И. Цитомегаловирус и естественные киллеры: новые подходы к проблеме. *Аллергология и иммунология*. 2016;17(1):12–17.

Balmasova IP, Sepiashvili RI. Cytomegaloviruses and natural killer cells: new approaches to the problem. *Allergologiya i immunologiya*. 2016;17(1):12–17. (In Russ.).

2. Ситкин С.И., Авалуева Е.Б., Бакулин И.Г. и др. Роль бактериальных, грибковых и вирусных инфекций в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника. *Инфекционные болезни*. 2023;21(2):64–81. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2023-2-64-81>

Sitkin SI, Avalueva EB, Bakulin IG, et al. The role of bacterial, fungal, and viral infections in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Infekcionnye bolezni*. 2023;21(2):64–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2023-2-64-81>

3. Александров Т.Л., Нанаева Б.А., Баранова Т.А. и др. Влияние цитомегаловирусной инфекции на течение язвенного колита средней и тяжелой степени. *Колопроктология*. 2021;20(3):28–34. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-3-28-34>

Alexandrov TL, Nanaeva BA, Baranova TA, et al. Effect of cytomegalovirus infection on moderate and severe ulcerative colitis. *Koloproktologiya*. 2021;20(3):28–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-3-28-34>

4. El Baba R, Herbein G. Immune landscape of CMV infection in cancer patients: from “canonical” diseases toward virus-elicited oncomodulation. *Front Immunol*. 2021;12:730765. PMID: 34566995. PMCID: PMC8456041. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.730765>

5. Reddehase MJ. Margaret Gladys Smith, mother of cytomegalovirus: 60th anniversary of cytomegalovirus isolation. *Med*

Microbiol Immunol. 2015;204(3):239–241. PMID: 25864083. <https://doi.org/10.1007/s00430-015-0416-z>

6. Kaushik AC, Mehmood A, Upadhyay AK, et al. Cytomegalovirus infection database: a public omics database for systematic and comparable information of CMV. *Interdiscip Sci*. 2020;12(2):169–177. PMID: 31813095. <https://doi.org/10.1007/s12539-019-00350-x>

7. Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(12):759–773. PMID: 34168328. PMCID: PMC8223196. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00582-z>

8. Кочкина С.С., Ситникова Е.П. Цитомегаловирусная инфекция у детей. *Детские инфекции*. 2016;15(1):39–44.

Kochkina SS, Sitnikova EP. Cytomegalovirus infection in children. *Children Infections*. 2016;15(1):39–44. (In Russ.).

9. Кочкина С.С., Ситникова Е.П. Особенности цитомегаловирусной инфекции: обзор литературы. *Доктор.ру*. 2016;(6):62–67.

Kochkina SS, Sitnikova EP. Specific Features of cytomegalovirus infection: literature review. *Doctor.Ru*. 2016;(6):62–67. (In Russ.).

10. Кузьмичев Д.Е., Скребов Р.В., Вильцев И.М. Морфологические особенности цитомегаловирусной инфекции. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. 2020;(1):57–59.

Kuzmichev DE, Skrebov RV, Viltsev IM. Morphological features of cytomegalovirus infection. *Zdravookhranenie Yugry: opyt i innovatsii*. 2020;(1):57–59. (In Russ.).

11. Jenks CM, Hoff SR, Mithal LB. Congenital cytomegalovirus infection: epidemiology, timely diagnosis, and management. *Neoreviews*. 2021;22(9):e606–e613. PMID: 34470762. <https://doi.org/10.1542/neo.22-9-e606>

12. Goetgebuer RL, van der Woude CJ, Bakker L, van der Eijk AA, de Ridder L, de Vries AC. The diagnosis and management of CMV colitis in IBD patients shows high practice variation: a national survey among gastroenterologists. *Scand J Gastroenterol*. 2022;57(11):1321–1326. PMID: 35771203. <https://doi.org/10.1080/000365521.2022.2088244>

13. Fisher AT, Bessoff KE, Nicholas V, Badger J, Knowlton L, Forrester JD. Fatal case of perforated cytomegalovirus colitis: case report and systematic review. *Surg Infect (Larchmt)*. 2022;23(2):127–134. PMID: 34860604. <https://doi.org/10.1089/sur.2021.173>

14. Yerushalmy-Feler A, Padlipsky J, Cohen S. Diagnosis and management of CMV colitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2019;21(2):5. PMID: 30771028. <https://doi.org/10.1007/s11908-019-0664-y>

15. Ko JH, Peck KR, Lee WJ, et al. Clinical presentation and risk factors for cytomegalovirus colitis in immunocompetent adult patients. *Clin Infect Dis*. 2015;60(6):e20–e26. PMID: 25452594. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu969>

16. Salehi M, Shafiee N, Moradi M. Cytomegalovirus colitis in immunocompetent hosts: a case report and literature review. *Clin Case Rep*. 2024;12(1):e8435. PMID: 38197061. PMCID: PMC10774537. <https://doi.org/10.1002/ccr3.8435>

17. Wu XW, Wu L, Ji HZ, Wang FY. Relationship between cytomegalovirus infection and steroid resistance in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2015;60(11):3203–3208. PMID: 26031424. PMCID: PMC4621704. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3733-6>

18. Xiang J, Li J, Liu C, Tian S, Dong W. Clinical features of Crohn’s disease stratified by age at diagnosis according to Montreal classification. *J Inflamm Res*. 2023;16:737–746. PMID: 36852301. PMCID: PMC9960709. <https://doi.org/10.2147/jir.s397483>

Author credentials

Grigori V. Tishchenko, Cand. Sci. (Med), Associate Professor at the Department of Anatomical Pathology, Gomel State Medical University (Gomel, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-3405-7668>

Iryna P. Hlavatskaya, Assistant Professor at the Department of Anatomical Pathology, Gomel State Medical University (Gomel, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-8905-4296>

Conflict of interest: *none declared.*

Сведения об авторах

Тищенко Григорий Витальевич, к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии, Гомельский государственный медицинский университет (Гомель, Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-3405-7668>

Главацкая Ирина Петровна, ассистент кафедры патологической анатомии, Гомельский государственный медицинский университет (Гомель, Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-8905-4296>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Супрацилиарный доступ в аспекте хирургического лечения переломов скулоорбитального комплекса

©К.Т. Кокаев¹, А.В. Теремов¹, Г.А. Забунян¹, А.А. Мартиросян^{2*}, А.Г. Барышев^{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

* А.А. Мартиросян, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4, alexandermartirosyandoc@gmail.com

Поступила в редакцию 15 октября 2023. Исправлена 30 октября 2023. Принята к печати 15 декабря 2023.

Резюме

Цель: Демонстрация эффективности использования супрацилиарного хирургического доступа в аспекте лечения переломов скулоорбитального комплекса.

Клинический случай: Пациент А., 33 лет, мужского пола, был госпитализирован в ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» с диагнозом: травматический перелом правого и левого скулоорбитальных комплексов. Из анамнеза: травма получена в результате ДТП. Была произведена компьютерная томография костей лицевого скелета. Заключение: Переломы латеральных и медиальных стенок глазниц, над- и подглазничных краев, гласселлы, носовой перегородки. Было проведено оперативное вмешательство в объеме репозиции костных отломков с последующим металлоостеосинтезом. Перелом в области гласселлы был репонирован через супрацилиарный доступ с последующим металлоостеосинтезом. Функциональное состояние мимической мускулатуры сохранено в полном объеме. Конфигурация лица и мягких тканей восстановлена. Отеков мягких тканей не наблюдалось. Послеоперационный рубец визуализировался после расправления орбито-пальпебральной складки верхнего века.

Заключение: Систематическое использование эстетических доступов хирургом, как показала практика, полностью меняет восприятие укоренившейся традиционной концепции ведения пациентов с различными патологиями челюстно-лицевой области. Помимо получения выдающегося эстетического результата, растет уровень манипуляционного профессионализма врача, а также увеличивается перечень тех задач, которые становится под силу решить всесторонне развитому специалисту. Одним из наиболее принципиальных аспектов в этом отношении становится повышение качества жизни пациентов.

Ключевые слова: перелом скулоорбитального комплекса, супрацилиарный доступ, гласселла, эстетический доступ

Цитировать: Кокаев К.Т., Теремов А.В., Забунян Г.А., Мартиросян А.А., Барышев А.Г., Порханов В.А. Супрацилиарный доступ в аспекте хирургического лечения переломов скулоорбитального комплекса. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(2):93–97. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-93-97>

Supraciliary Approach in Surgical Treatment of Zygomaticomaxillary Complex Fractures

©Kazbek T. Kokayev¹, Aleksey V. Teremov¹, Grant A. Zabunyan¹, Alexander A. Martirosyan^{2*}, Aleksandr G. Baryshev^{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

* Alexander A. Martirosyan, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, alexandermartirosyandoc@gmail.com

Received: October 15, 2023. Received in revised form: October 30, 2023. Accepted: December 15, 2023.

Abstract

Objective: To demonstrate the effectiveness of a supraciliary approach in zygomaticomaxillary complex fractures treatment.

Case report: Patient A. (33-year-old man) was admitted to the Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation) with a diagnosis of traumatic fractures of the right and left zygomaticomaxillary complexes. According to the medical history, the injury was caused by a car accident. The patient underwent computed tomography of the facial skeleton. Computed tomography findings: fractures of lateral and medial orbital walls, supraorbital and infraorbital rims, glabella, and nasal septum. The patient underwent repositioning of the bone fragments and internal fixation with metal implants. The glabella fracture was reduced through a supraciliary approach. The function of the mimic muscles was fully preserved. The configuration of the face and soft tissues was restored. No soft tissue edema was observed. The postoperative scar is visualized after the unfolding of the orbito-palpebral fold of the upper eyelid.



Conclusions: The systematic use of esthetic approaches by surgeons completely changes the rooted traditional way of managing patients with various maxillofacial pathologies. In addition to outstanding esthetic results, it increases the surgeons' expertise level and the range of tasks a comprehensively developed specialist is capable of dealing with. One of the most crucial aspects is improvement of patients' quality of life.

Keywords: zygomaticomaxillary complex fracture, supraciliary approach, glabella, esthetic approach

Cite this article as: Kokayev KT, Teremov AV, Zabunyan GA, Martirosyan AA, Baryshev AG, Porhanov VA. Supraciliary approach in surgical treatment of zygomaticomaxillary complex fractures. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(2):93–97. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-93-97>

Введение

Известно, что в ходе лечения переломов скулоорбитального комплекса, в частности, в области глабеллы [1, 2] используются следующие наиболее распространенные и получившие широкую известность хирургические доступы:

1. Доступ через разрез кожи в проекции линии перелома.
2. Коронарный (бикоронарный) доступ (рис. 1);
3. Трансарункулярный доступ.
4. «Midface degloving approach».
5. Трансконъюнктивный доступ.
6. Трансназальный доступ.

Каждый из вышеперечисленных доступов не лишен своих недостатков [3, 4]. Доступ через разрез кожи в проекции линии перелома уже в раннем послеоперационном периоде приводит к образованию рубца в области надпереносья [5], что неблагоприятно сказывается на социальной реабилитации пациента. Коронарный (бикоронарный) доступ, признанный «золотым стандартом» в лечении переломов лобной кости [6], неоправданно избыточен в отношении визуализации линии перелома для осуществления металлоостеосинтеза, а также приводит к значительной травме лобной области, что нередко ведет к нарушению иннервации мимической мускулатуры. Трансарункулярный доступ [7], будучи весьма эстетичным, в ряде случаев, описанных в литературе, в руках неопытного хирурга может привести к травме носослезного канала. Описанный в иностранных источниках, как «midface degloving approach» [8], по своей сути является радикальным методом визуализации костных структур средней трети лица. При изолированной

травме надпереносья данный доступ крайне неуместен и к тому же весьма травматичен. Трансконъюнктивный и трансназальный доступы [9] в большинстве случаев не позволяют осуществлять высокоточные и малоинвазивные манипуляции при проведении металлоостеосинтеза глабеллы ввиду отсутствия должного угла наклона к лобно-носовому шву.

Следствием анализа недостатков общепринятых хирургических доступов [10, 11] явилось предположение о целесообразности использования малоизвестного в челюстно-лицевой хирургии супрацилиарного доступа, ранее применявшегося для репозиции переломов латеральной стенки глазницы и надглазничного края, для проведения реконструкции переломов в области глабеллы с последующим ее металлоостеосинтезом.

Клинический случай

Пациент А., 33 лет, мужского пола, был госпитализирован в НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края с диагнозом: травматический перелом правого и левого скулоорбитальных комплексов.

Жалобы при поступлении: на болезненность в области множественных переломов костей лицевого скелета, нарушение конфигурации лица, кровоподтеки и отеки лица.

Анамнез болезни: в ноябре 2022 г. госпитализирован в НИИ – ККБ № 1 с жалобами на множественные переломы костей лицевого скелета, боль и отеки в области повреждения (рис. 2). Обследование пациента включало компьютерную томографию костей лицевого скелета. Заключение: переломы латеральных



Рисунок 1. Разметка перед выполнением коронарного доступа

Figure 1. Preoperative marking prior to a bicoronal approach



Рисунок 2. Временная шкала

Figure 2. Treatment timeline

и медиальных стенок глазниц, над- и подглазничных краев, глабеллы, носовой перегородки.

Анамнез жизни: аллергологический анамнез не отягощен, переливания компонентов крови, эпидемиологические заболевания, туберкулез, вирусные гепатиты, ВИЧ, заболевания, передающиеся половым путем, отрицает. Семейный анамнез не отягощен.

Физикальная диагностика: при осмотре и бимануальной пальпации костей лицевого скелета выявлены нарушения целостности носо-лобного, скуло-лобного швов. Имеются нарушения анатомо-физиологических взаимоотношений костей в области скуло-верхнечелюстных швов.

Предварительный диагноз: множественные переломы костей лицевого скелета.

Диагностические процедуры: компьютерная томография лицевого скелета [12]: переломы латеральных и медиальных стенок глазниц, над- и подглазничных краев, глабеллы, носовой перегородки. Клинический диагноз: S02.7 – Множественные переломы черепа и лицевых костей.

Дифференциальная диагностика: врожденные аномалии развития лицевого скелета.

Медицинские вмешательства: репозиция и металлоостеосинтез переломов костей лицевого скелета.

Динамика и исходы

Было принято решение о проведении реконструкции переломов скулоорбитального комплекса

через супрацилиарный доступ. Предоперационно была нанесена разметка в области естественной складки верхнего века. Интраоперационно был выполнен разрез мягких тканей в области нанесенной разметки, рассечена пальпебральная часть круговой мышцы глаза под верхним краем глазницы от медиального края в сторону латерального края. Затем рассечена глазничная перегородка, визуализирована медиальная порция глубокого надглазничного жирового пакета, вертикально рассечена мышца, сморщивающая бровь, и мобилизована вместе с мышцей гордецов кверху, затем визуализирована линия перелома. Далее была произведена репозиция костных отломков с помощью зажима Бильрот через верхний носовой ход и выполнен металлоостеосинтез глабеллы. Операция окончилась ушиванием круговой мышцы глаза и глазничной перегородки узловыми швами, а кожи – интрадермальным швом. Сразу после операции пациент получил гормональный препарат в сочетании с холодными компрессами с раствором глюкозы на веки глаз. Через 3 дня после операции было произведено снятие пластыря и швов. Через 3 недели было произведена компьютерная томография лицевого скелета (рис. 3).

Прогноз: благоприятный в отношении повышения качества жизни пациента.

Мнение пациента: пациент был удовлетворен результатами лечения, выразил благодарность за удачно спланированный протокол лечения, высказывается о повышении качества жизни, нормальной социализации и оптимистичном настрое (рис. 4).

Обсуждение

В ходе многократного применения супрацилиарного доступа с целью репозиции и металлоостеосинтеза глабеллы у авторов возник ряд технических сложностей, к которым следует отнести периодически трудно осуществимую установку микровинтов в титановую пластину, а также сложность в качественном позиционировании титановой мини-пластины по месту перелома.

В первом случае технические ограничения связаны с углом атаки к оси глабеллы, который в большинстве случаев составлял 15–20°, в то время как для качественной фиксации необходимо интегрировать микровинты строго под углом в 90°. Однако эта проблема в большинстве случаев решалась путем формирования троакарного отверстия в проекции мини-пластины. Во втором же случае интраоперационной находкой явилось решение об обеспечении двустороннего супрацилиарного доступа с целью создания маневра для качественного позиционирования пластины, в чем принимал непосредственное участие ассистент хирурга.

Стоит заметить, что данные технические ограничения во многом имеют своей целью минимизацию



Рисунок 3. Контрольное КТ-исследование после операции
Figure 3. Follow-up computed tomography scan after surgery



Рисунок 4. Вид пациента после операции
Figure 4. Patient's appearance after surgery



Рисунок 5. Вид другого пациента спустя полгода после операции
Figure 5. Another patient 6 months after surgery

рисков [13] и со временем в ходе многократного применения авторского метода фиксации мини-пластины, равно как и ее позиционирование, становятся осуществимы и без использования троакара и вспомогательного доступа (рис. 4).

Невозможно не акцентировать внимание на совершенно очевидном преимуществе супрацилиарного доступа над вышеупомянутыми в аспекте эстетико-функциональной реабилитации физиологических параметров средней трети лица (рис. 5).

Ни в одном из описанных клинических случаев не наблюдалось поражения ветвей лицевого нерва. Созданный в области орбито-пальпебральной складки разрез во всех случаях гарантировал визуализацию послеоперационного рубца только после расправления складки верхнего века, что явилось причиной ранней социальной реабилитации пациентов. Малоинвазивность, по глубокому убеждению авторов, закономерно ведет к снижению рисков формирования послеоперационных гематом и отеков тканей, которые зачастую являются причиной длительной госпитализации пациентов [10–13].

Заключение

Систематическое использование эстетических доступов хирургом, как показала практика, полностью меняет восприятие укоренившейся традиционной концепции ведения пациентов с различными патологиями челюстно-лицевой области. Помимо получения выдающегося эстетического результата, растет уровень манипуляционного профессионализма врача, а также увеличивается перечень тех задач, которые может решить всесторонне развитый специалист. Одним из наиболее

принципиальных в этом отношении аспектов является повышение качества жизни пациентов.

Важно обратить внимание на тот факт, что само по себе использование приемов и хирургических доступов, пришедших в челюстно-лицевую хирургию из эстетической [9], на первый взгляд может показаться весьма трудоемким и крайне небезопасным. По этой причине авторы призывают врачей разных специальностей, имеющих в своей клинической практике дело с хирургией в эстетически значимых зонах, осваивать навык качественного препарирования тканей на кадавер-курсах, а также в ходе выполнения ими оперативных вмешательств по эстетическим показаниям.

Выводы

Супрацилиарный доступ является наиболее эффективным в аспекте хирургического лечения переломов скулоорбитального комплекса, особенно в области глабеллы.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования:

К.Т. Кокаев

Сбор, анализ и интерпретация данных: К.Т. Кокаев,

А.В. Теремов, Г.А. Забунян, А.А. Мартиросян

Подготовка и редактирование текста: А.А. Мартиросян,

А.Г. Барышев, В.А. Порханов

Author contributions

Concept and design: Kokayev

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Kokayev, Teremov, Zabunyan, Martirosyan

Manuscript drafting and revising: Martirosyan, Baryshev, Porhanov

Литература/References

1. Под ред. К.П. Пшениснова. Курс пластической хирургии: Руководство для врачей. В 2 т. Изд-во ОАО «Рыбинский Дом печати»; 2010.

Pshenisnova KP, ed. *Plastic Surgery Course: A Physician's Guide. 2-Volume Edition.* Izd-vo ОАО «Rybinskii Dom pechat»; 2010. (In Russ.).

2. Pawar SS, Rhee JS. Frontal sinus and naso-orbital-ethmoid fractures. *JAMA Facial Plast Surg.* 2014;16(4):284–289. PMID: 24788607. <https://doi.org/10.1001/jamafacial.2014.14>

3. Kambalimath DH, Sridhar KR, Achutha S. Surgical management of frontal bone fractures. *J Craniofac Surg.* 2021;32(4):1472–1475. PMID: 33645950. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000007394>

4. Marinheiro BH, de Medeiros EH, Sverzut CE, Trivellato AE. Frontal bone fractures. *J Craniofac Surg.* 2014;25(6):2139–2143. PMID: 25377971. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000001102>

5. Bande CR, Goel M, Dombre SS, Kurawar K, Maheshkar A. Utility of esthetic eyebrow incision in the management of anterior table fracture of frontal bone: our experience. *Oral Maxillofac Surg.* 2021;25(2):257–262. PMID: 33025268. <https://doi.org/10.1007/s10006-020-00910-2>

6. Под ред. А.А. Кулакова. Челюстно-лицевая хирургия. Национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа; 2023.

Kulakova AA. *Maxillofacial Surgery. National Guidelines.* GEOTAR-Media; 2023. (In Russ.).

7. Imaizumi A, Ishida K, Nishizeki O. An extended transcaruncular approach for naso-orbito-ethmoid and Le Fort II fracture repair. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016;44(12):1922–1928. PMID: 27769723. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.09.006>

8. Ha YI, Kim SH, Park ES, Kim YB. Approach for naso-orbito-ethmoidal fracture. *Arch Craniofac Surg.* 2019;20(4):219–222. PMID: 31462011. PMCID: PMC6715548. <https://doi.org/10.7181/acfs.2019.00255>

9. Под ред. К.П. Пшениснова. *Пластическая хирургия лица: руководство для врачей.* ГЭОТАР-Медиа; 2022.

Pshenisnova KP, ed. *Facial Plastic Surgery: A Physician's Guide.* GEOTAR-Media; 2022. (In Russ.).

10. Baliga SD, Urolagin SB. Transnasal fixation of NOE fracture: minimally invasive approach. *J Maxillofac Oral Surg.* 2012;11(1):34–37. PMID: 23449153. PMCID: PMC3319827. <https://doi.org/10.1007/s12663-011-0305-y>

11. Караян А.С. *Одномоментное устранение посттравматических дефектов и деформаций скуло-носо-глазничного комплекса:* Дисс... докт. мед. наук. Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии; 2008.

Karayan AS. *Single-Step Elimination of Post-Traumatic Defects and Deformities of Zygomatico-Nasal-Orbital Complex.* Dissertation. Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery; 2008. (In Russ.).

12. Chukwulebe S, Hogrefe C. The diagnosis and management of facial bone fractures. *Emerg Med Clin North Am.* 2019;37(1):137–151. PMID: 30454777. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2018.09.012>

13. Le P, Martinez R, Black J. Frontal sinus fracture management meta-analysis: endoscopic versus open repair. *J Craniofac Surg.* 2021;32(4):1311–1315. PMID: 33181610. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000007181>

Сведения об авторах

Кокаев Казбек Таймуразович, врач-челюстно-лицевой хирург, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4212-4434>

Теремов Алексей Владимирович, врач-челюстно-лицевой хирург, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2537-6402>

Забунян Грант Андроникович, врач-онколог, заведующий отделением опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8731-3218>

Мартirosян Александр Арманович, студент 6-го курса, лечебный факультет, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0005-7958-8066>

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

Порханов Владимир Алексеевич, академик РАН, профессор, д. м. н., главный врач, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Kazbek T. Kokayev, Maxillofacial Surgeon, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4212-4434>

Aleksey V. Teremov, Maxillofacial Surgeon, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2537-6402>

Grant A. Zabunyan, Oncologist, Head of the Division of Head and Neck Tumors, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8731-3218>

Alexander A. Martirosyan, 6th Year Student, Faculty of Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0005-7958-8066>

Aleksandr G. Baryshev, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Surgery Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University; Deputy Chief Physician for Surgical Care, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6735-3877>

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.

Информированное согласие

От пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале.

Informed consent

Voluntary written informed consent for publication of data and photographs was obtained from the patients.

Благодарности

Авторы приносят благодарность руководству ГБУЗ «НИИ-ККБ №1» за возможность осуществления исследования.

Acknowledgements

We thank the management of the Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 for the opportunity to conduct the study.



Аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочного ствола (синдром Бланда-Уайта-Гарланда) – редкий врожденный порок сердца у ребенка 7 лет

©Д.Г. Коваленко¹, Е.С. Корочкина¹, К.А. Хасанова^{1,2*}

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

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

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

Поступила в редакцию 29 декабря 2023 г. Исправлена 17 января 2024 г. Принята к печати 10 февраля 2024 г.

Резюме

Цель исследования: Продемонстрировать возможности современных методов визуализации в диагностике и хирургическом планировании синдрома Бланда-Уайта-Гарланда (аномальное отхождение левой коронарной артерии от ствола легочной артерии) у ребенка 7 лет.

Материалы и методы: Представлено клиническое наблюдение пациента С., 7 лет, с впервые выявленным сложным врожденным пороком сердца (ВПС) – аномальное отхождение левой коронарной артерии (ЛКА) от легочного ствола. С целью установки диагноза, оценки пространственной анатомии магистральных сосудов и коронарного русла пациенту была выполнена трансторакальная Эхо-КГ, КТ-коронарография и прямая коронарография. Для оценки морфофункциональных показателей сердца и фиброзных изменений миокарда левого желудочка (ЛЖ) было выполнено кардио-МРТ с отсроченным контрастным усилением.

Результаты: При проведении трансторакальной Эхо-КГ у ребенка был заподозрен ВПС: аномалия коронарных артерий с систолической дисфункцией ЛЖ и коронарно-правожелудочковые фистулы. На предоперационной КТ-коронарографии было определено аномальное отхождение ЛКА от легочного ствола – синдром Бланда-Уайта-Гарланда (СБУГ), наличие коронарно-правожелудочковых фистул не подтвердилось. По результатам кардио-МРТ был диагностирован диффузный фиброз миокарда ЛЖ (повышение значений ECV до 35–37% во всех сегментах) с наличием на этом фоне участков отсроченного интрамиокардиального накопления, участков очагового фиброза без признаков отека миокарда. Результаты, полученные при проведении КТ-коронарографии, были подтверждены на прямой коронарографии и интраоперационно.

Обсуждение: Технические возможности современных малоинвазивных методов кардиовизуализации позволяют на дооперационном этапе определить все имеющиеся хирургические риски и дальнейший прогноз у пациентов с аномалиями коронарных артерий, направляющихся на их реимплантацию.

Заключение: Алгоритм ведения пациентов с подозрением на СБУГ должен быть определен с учетом возможностей и безопасности каждого из методов кардиовизуализации. Возможность детальной и точной оценки анатомии коронарного русла является определяющим критерием выбора диагностического инструмента на дооперационном этапе у пациентов, направленных на реимплантацию КА.

Предоперационная кардио-МРТ с оценкой степени выраженности фиброзных изменений миокарда должна применяться для планирования тактики ведения пациентов со СБУГ и дальнейшего динамического контроля за морфофункциональными параметрами сердца после проведенной реимплантации КА.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, ВПС, СБУГ, Эхо-КГ, КТ-коронарография, МРТ, прямая коронарография, коронарные артерии, левая коронарная артерия, легочная артерия, ствол ЛА, анастомозы

Цитировать: Коваленко Д.Г., Корочкина Е.С., Хасанова К.А. Аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочного ствола (синдром Бланда-Уайта-Гарланда) – редкий врожденный порок сердца у ребенка 7 лет. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(2):98–107. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-98-107>



Anomalous Origin of the Left Coronary Artery from the Pulmonary Trunk (Bland-White-Garland Syndrome): A Rare Congenital Heart Defect in a 7-Year-Old Child

©Daria G. Kovalenko¹, Evgeniya S. Korochkina¹, Ksenia A. Khasanova^{1,2*}

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

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

Received: December 29, 2023. Received in revised form: January 17, 2024. Accepted: February 10, 2024.

Abstract

Objective: To demonstrate the capabilities of modern imaging modalities in diagnosis of Bland-White-Garland (BWG) syndrome (anomalous origin of the left coronary artery [AOLCA] from the pulmonary trunk) and surgical planning in a 7-year-old child.

Materials and methods: We report a case of 7-year-old patient S. with a newly diagnosed complex congenital heart defect: AOLCA from the pulmonary trunk. To establish a diagnosis and assess the spatial anatomy of great vessels and the coronary bed, the patient underwent transthoracic echocardiography (TTE), coronary computed tomographic angiography (CCTA), and conventional coronary angiography. Cardiac magnetic resonance imaging (MRI) with delayed contrast enhancement was used to assess the morphological and functional parameters of the heart and fibrotic changes in the myocardium of the left ventricle (LV).

Results: During TTE, a congenital heart defect was suspected: a coronary artery anomaly with LV systolic dysfunction and coronary-right ventricular fistulas. Preoperative CCTA detected AOLCA from the pulmonary trunk or BWG syndrome, whereas coronary-right ventricular fistulas were not confirmed. Based on the cardiac MRI findings, we diagnosed diffuse LV myocardial fibrosis (increased extracellular volume, 35%-37% in all segments) with areas of delayed intramyocardial accumulation, areas of focal fibrosis without signs of myocardial edema. The CCTA findings were confirmed by conventional coronary angiography and intraoperatively.

Discussion: The technical capabilities of modern minimally invasive cardiac imaging modalities make it possible to determine all existing surgical risks at the preoperative stage and further prognosis in patients undergoing reimplantation for coronary artery anomalies.

Conclusions: The algorithm for management of patients with suspected BWG syndrome should be determined based on the capabilities and safety of each cardiac imaging modality. Detailed and accurate assessment of coronary anatomy is a key criterion for choosing a diagnostic tool at the preoperative stage in patients undergoing reimplantation of coronary arteries.

Preoperative cardiac MRI with assessment of severity of fibrotic changes in the myocardium should be used to plan management of patients with BWG syndrome and further control dynamics of morphological and functional parameters of the heart after reimplantation of coronary arteries.

Keywords: congenital heart defects, CHD, Bland-White-Garland syndrome, TTE, coronary computed tomographic angiography, MRI, conventional coronary angiography, coronary arteries, left coronary artery, pulmonary artery, pulmonary trunk, anastomoses

Cite this article as: Kovalenko DG, Korochkina ES, Khasanova KA. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary trunk (Bland-White-Garland syndrome): a rare congenital heart defect in a 7-year-old child. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(2):98–107. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-98-107>

Введение

Аномальное отхождение левой коронарной артерии (ЛКА) – редкий врожденный порок сердца, встречающийся с частотой 1:300 тыс. детей до года [1].

Данная патология была названа в честь американских кардиологов E. Bland, P. White и J. Garland, которые в 1933 г. сформулировали клинические и электрокардиографические признаки аномального отхождения ЛКА от легочной артерии у грудного ребенка и описали их как синдром, который впоследствии и был назван их именами – синдром Бланда-Уайта-Гарланда (СБУГ) [2].

На долю СБУГ приходится от 0,2 до 0,5% от всех ВПС и 0,4–0,7% от всех критических ВПС [2]. При естественном течении порока в первый год жизни погибает 90% детей [3, 4].

Патофизиология. В пренатальном и раннем неонатальном периодах давление в легочной артерии (ЛА) и уровень оксигенации крови сопоставимы с системным кровотоком, что обеспечивает удовлетворительную перфузию миокарда через аномально отходящую КА.

Однако сразу после рождения давление в ЛА относительно системного резко снижается, что приводит к снижению объема оксигенированной крови, поступающей через аномальную КА к миокарду, в результате чего миокард кровоснабжается низко оксигенированной кровью под низким давлением. Снижение перфузии сердечной мышцы ведет к развитию ишемии миокарда, особенно во время минимальных физических нагрузок, при кормлении или плаче. Обеспечение относительно удовлетворительного кровоснабжения миокарда ЛЖ возможно только при компенсаторном развитии сети коллатералей между правой (ПКА) и левой (ЛКА) коронарными артериями. Уровень развития коллатерального кровообращения между ПКА и ЛКА в критический период, когда давление в легочной артерии постепенно снижается, определяет степень ишемии миокарда. По мере уменьшения сопротивления в легочных артериях и развития сети межкоронарных анастомозов происходит сброс венозной крови через аномально отходящую ЛКА в ствол ЛА, а не в сформированные коронарные коллатерали с системно высоким давлением и сопротивлением,

Таблица

Отличия инфантильного и взрослого типов у пациентов с синдромом Бланда-Уайта-Гарланда
Table

Differences between infantile and adult types of Blande-White-Garland syndrome

Фактор	Инфантильный тип	Взрослый тип
Клинические проявления	Инфаркт и быстро прогрессирующая сердечная недостаточность	Бессимптомное течение (субклиническая ишемия, внезапная сердечная смерть)
Результаты ЭКГ	Ишемические изменения	Гипертрофия или ишемические изменения левого желудочка
Правая коронарная артерия	Незначительно расширена	Значительно расширена
Перегородочные межкоронарные коллатерали	Не выражены	Выражены
Нарушение движения стенок желудочков	Гипокинез передней и латеральной стенок левого желудочка	Нормальное движение стенок либо глобальный гипокинез
Левый желудочек	Дилатация	Гипертрофия
Исход	Инфаркт миокарда, смерть в младенческом возрасте	Нарушения ритма сердца Внезапная сердечная смерть

что формирует феномен «обкрадывания», который дополнительно способствует развитию ишемии миокарда и инфаркта передней и боковой стенок ЛЖ [3]. Таким образом, СБУГ приобретает черты врожденного артериовенозного свища со сбросом крови слева направо [4]. В дальнейшем, при естественном течении порока отмечаются морфофункциональные изменения миокарда в бассейне нормально расположенной лКА из-за снижения перфузии ввиду измененного направления оксигенированной крови в аномально отходящую лКА [5].

Пациенты с хорошо развитыми коллатеральными сосудами имеют «взрослый тип» заболевания, а пациенты без коллатеральных сосудов – «инфантильный тип». Оба типа заболевания имеют разные проявления и исходы (табл.).

Инфантильный тип. Симптомы заболевания обычно проявляются к 8-й неделе после рождения. Развитие коронарных коллатералей незначительно или отсутствует. Когда устанавливается реверс кровотока в лКА, ограниченное кровоснабжение миокарда ЛЖ приводит к застойной сердечной недостаточности и вторичной митральной недостаточности с инфарктом миокарда. У младенцев обычно наблюдаются задержка развития, обильное потоотделение, одышка, бледность и атипичная боль в груди во время еды или плача. Одним из основных дифференциальных признаков инфантильного типа СБУГ является дилатационная кардиомиопатия [3].

Взрослый тип. После периода младенчества для поддержания жизнеспособности миокарда у пациентов со СБУГ развивается значительная межкоронарная циркуляция крови за счет появления коллатеральных артерий, которые обеспечивают достаточную перфузию миокарда и относительно благоприятное развитие заболевания. При адекватном развитии межкоронарных коллатералей симптомы

заболевания могут долгое время себя не проявлять или быть относительно легкими и неспецифичными. Однако часто недостаточное кровоснабжение ЛЖ, особенно в субэндокардиальной области, приводит к хронической субэндокардиальной ишемии миокарда, в результате чего у пациентов могут развиваться злокачественные желудочковые аритмии. Эти больные входят в группу риска по развитию внезапной сердечной смерти, которая возникает в 80–90% случаев [3–5].

Трансторакальная Эхо-КГ является высокоинформативным методом диагностики всех групп ВПС, позволяющим у пациентов со СБУГ определить сократительную дисфункцию желудочков, визуализировать зоны гипо- и акинеза миокарда ЛЖ, рассчитать объемы камер сердца и толщину миокарда, а также выявить возможные сопутствующие интракардиальные аномалии. Трансторакальная Эхо-КГ с доплеровским картированием в большинстве случаев является достаточной для постановки диагноза СБУГ, позволяющей визуализировать ретроградный ток крови из лКА в ствол ЛА [6]. Однако ввиду ограничений в пространственном разрешении, невысокой чувствительности метода в оценке аномалии коронарных артерий и сочетанных экстракардиальных аномалий, трансторакальная Эхо-КГ у детей со СБУГ, как правило, дополняется проведением КТ-коронарографии и кардио-МРТ [7, 8].

«Золотым стандартом» диагностики аномалий коронарного русла все еще остается прямая коронарография. Несмотря на высокую информативность, прямая коронарография сопряжена с относительно высокой лучевой нагрузкой и требует применения больших объемов рентгеноконтрастных веществ. Кроме этого, метод представляет собой инвазивную процедуру, имеющую ряд серьезных осложнений, таких как инфаркт миокарда и инсульт, а также риск

развития кровотечения в зоне катетеризации. При проведении прямой коронарографии также, как и при проведении Эхо-КГ, затруднена пространственная оценка интра- и экстракардиальных структур, сопутствующие аномалии которых играют важную роль в планировании тактики лечения [9].

Для одномоментного определения патологии коронарного русла и уточнения наличия сочетанных аномалий у пациентов со СБУГ все чаще применяется КТ-коронарография. Метод имеет высокие показатели диагностической эффективности в определении аномалий коронарного русла, в том числе вариантов отхождения КА, что необходимо при планировании хирургических и эндоваскулярных вмешательств у детей с ВПС [10].

Для оценки сократительной функции желудочков, жизнеспособности и ремоделирования миокарда ЛЖ пациентам со СБУГ показано проведение МРТ сердца [8]. МРТ сердца отвечает на вопросы наличия структурных изменений миокарда при проведении отсроченного контрастирования, а также позволяет рассчитать объемы камер сердца суммационным методом, диагностировать участки гипо- и акинеза и визуализировать и количественно оценить ток крови из лКА в ствол ЛА с помощью фазово-контрастных серий [11]. Выраженность фиброзных изменений в миокарде ЛЖ определяет потенциал восстановления его функции после коррекции СБУГ и долгосрочный прогноз [8].

Установленный диагноз СБУГ является абсолютным показанием к проведению хирургической коррекции порока, которая направлена на восстановление двухкоронарной системы кровообращения миокарда для сохранения его жизнеспособности [3].

Клиническое наблюдение

Пациент С., 7 лет, поступил в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» в отделение экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии с жалобами на снижение толерантности к физической нагрузке, слабость, вялость после перенесенной ангины. По данным ЭКГ выявлена предсердная аритмия с ЧСС 85–105 в мин., блокада правой ножки и левой передней ножек пучка Гиса, незначительное удлинение интервала Q-T до 0,32 (норма – 0,30).

Состояние ребенка при поступлении средней тяжести. Аускультативно определен систолический сердечный шум.

В рамках дообследования с целью оценки анатомии и функции сердца проведена трансторакальная Эхо-КГ с цветным доплеровским картированием. По результатам исследования заподозрен ВПС: коронарно-правожелудочковые фистулы, аномальное отхождение лКА от ствола ЛА с систолической дисфункцией ЛЖ. Дилатация лКА и пКА. Турбулентный кровоток

с ретроградным заполнением по пКА и лКА. Определена митральная регургитация 1 степени. Умеренное снижение глобальной сократительной функции ЛЖ с его диффузной гипокинезией ЛЖ. Дилатация ЛЖ с незначительным снижением его глобальной сократительной функции (фракция выброса (ФВ) 52–55%) (рис. 1).

Для уточнения анатомии коронарного русла и решения вопроса об объеме и сроках хирургической коррекции ВПС пациенту была проведена КТ-коронарография.

С целью уточнения анатомии коронарного русла, детальной оценки устья и уровня отхождения лКА от ствола ЛА была проведена КТ-коронарография. По данным КТ было диагностировано аномальное отхождение лКА от заднего синуса легочного ствола, расширение пКА, передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ), огибающей ветви (ОВ) на всем протяжении, отхождение конусной ветви пКА собственным устьем от правого коронарного синуса. Определены многочисленные межкоронарные анастомозы и ретроградный кровоток из лКА в ствол ЛА (паттерн разницы контрастной плотности в просвете ствола ЛА и в области устья лКА). Наличие коронарно-правожелудочковых фистул, выявленных по данным Эхо-КГ, не подтвердилось (рис. 2).

Для определения морфофункциональных изменений миокарда, оценки движения стенок ЛЖ и клапанов сердца, выполнено кардио-МРТ с внутривенным контрастированием (отсроченное контрастирование), построением T1-карт для оценки показателей ECV и показателей времени T1 релаксации. По кардио-МРТ данных за снижение глобальной сократительной функции обоих желудочков получено не было: ФВ ЛЖ до 70%, ФВ ПЖ 49%. Определены структурные изменения миокарда ЛЖ (повышение значений ECV до 35–37% во всех сегментах, как проявление диффузного фиброза) с наличием на этом фоне участков отсроченного интрамиокардиального накопления, без признаков отека миокарда в режиме T2 STIR – очаговый фиброз. Диагностирована недостаточность митрального клапана 2 степени (рис. 3).

Перед проведением реимплантации лКА для уточнения полученных результатов КТ-коронарографии и кардио-МРТ была проведена прямая коронарография. Результаты, полученные при проведении прямой коронарографии, были полностью сопоставимы с данными КТ-коронарографии: лКА отходит от заднего синуса ствола ЛА, расширена, передняя межжелудочковая ветвь – расширена; пКА отходит от аортального синуса, расширена. Прямой анастомоз между правой и левой коронарными артериями. Сократительная функция левого желудочка не нарушена (рис. 4).

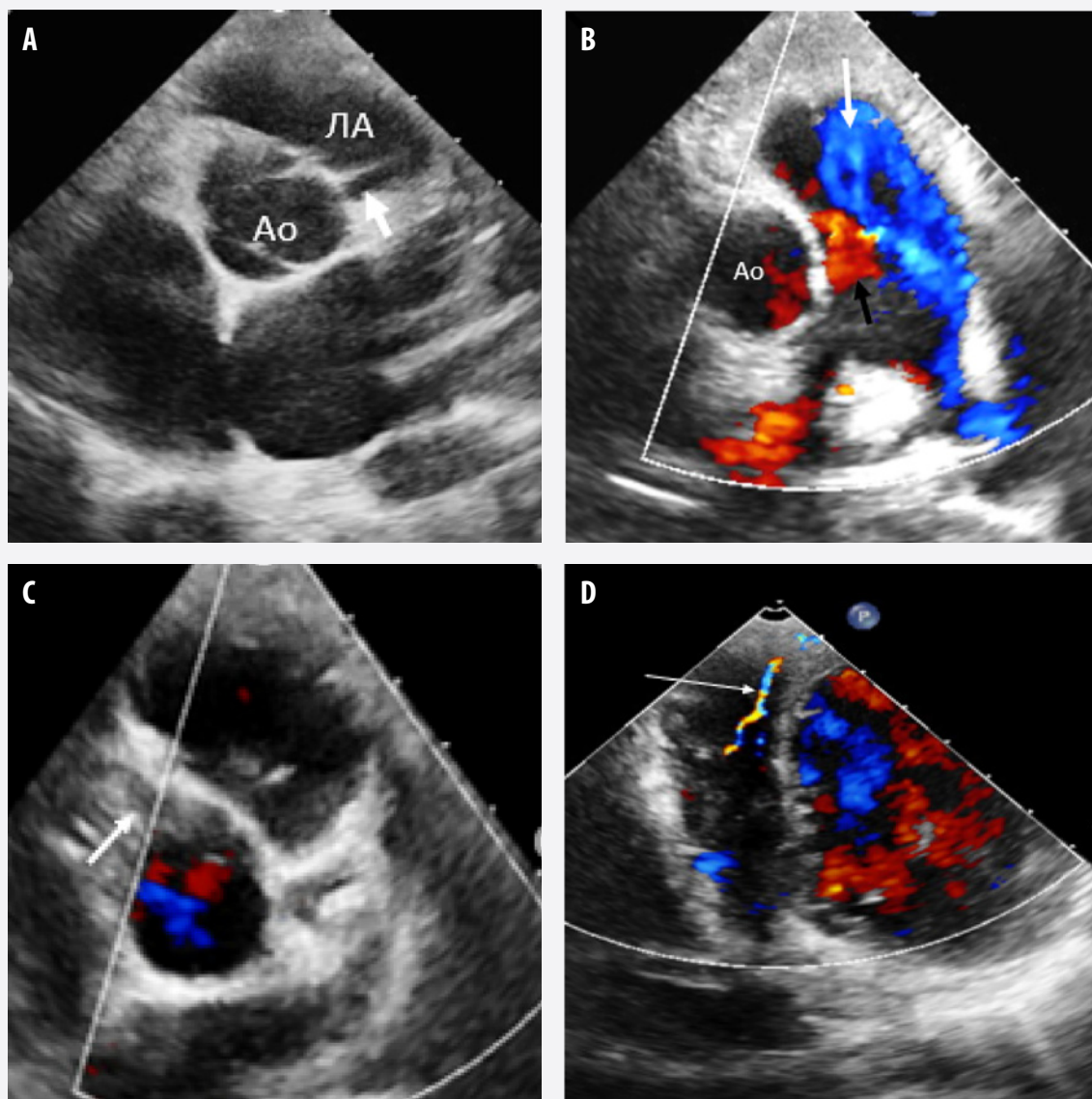


Рисунок 1. Визуализация аномального отхождения левой коронарной артерии от ствола легочной артерии (синдром Бланда-Уайта-Гарланда) методом трансторакальной Эхо-КГ.

А. Парастеральная позиция, длинная ось ствола и ветвей легочной артерии, 2D режим. Аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочного ствола (стрелка).

В. Парастеральная позиция, длинная ось ствола и ветвей легочной артерии. Режим цветного доплеровского картирования. Расширение ствола легочной артерии (белая стрелка), ретроградный ток крови из коронарной артерии в ствол легочной артерии (черная стрелка).

С. Парастеральная позиция, длинная ось ствола и ветвей легочной артерии. Режим цветного доплеровского картирования. Правая коронарная артерия (стрелка).

Д. Апикальная позиция, четырехкамерная ось. Режим цветного доплеровского картирования. Межкоронарные анастомозы (стрелка)

Figure 1. Visualization of the anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary trunk (Bland-White-Garland syndrome) on transthoracic echocardiograms.

A. Parasternal long-axis view showing the pulmonary trunk and pulmonary artery branches, 2D mode. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary trunk (arrow).

B. Parasternal long-axis view showing the pulmonary trunk and pulmonary artery branches. Color Doppler mapping. Dilated pulmonary trunk (white arrow), retrograde blood flow from the coronary artery to the pulmonary trunk (black arrow).

C. Parasternal long-axis view showing the pulmonary trunk and pulmonary artery branches. Color Doppler mapping. Right coronary artery (arrow).

D. Apical 4-chamber view. Color Doppler mapping. Intercoronary anastomoses (arrow)

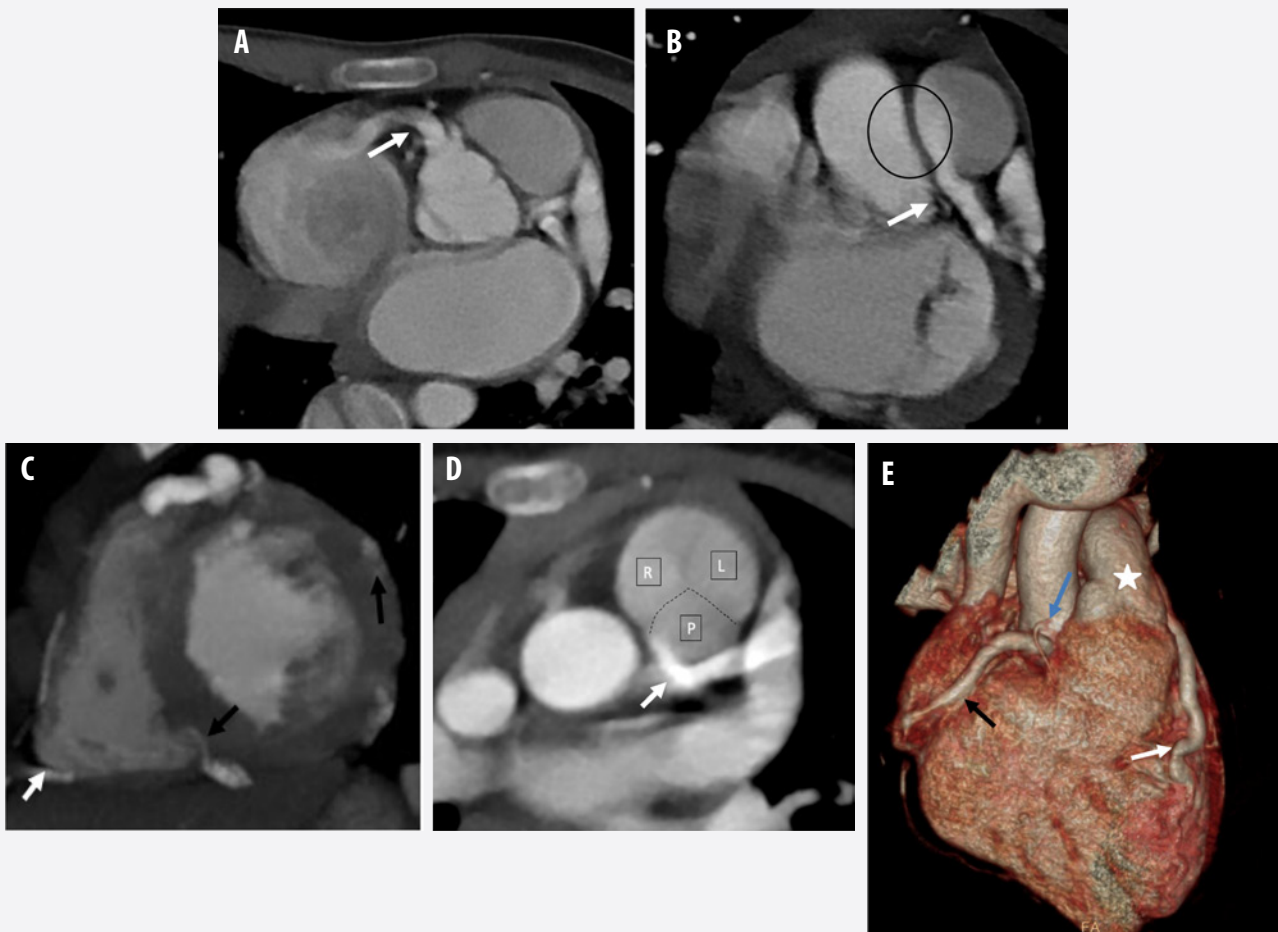


Рисунок 2. КТ-коронарография синдрома Бланда-Уайта-Гарланда.

А. Косо-аксиальная плоскость, режим МIP реконструкции. Расширенная правая коронарная артерия (белая стрелка) и конусная ветвь правой коронарной артерии, отходящая собственным устьем (черная стрелка).

В. Косо-аксиальная плоскость, режим МIP реконструкции. Аномальное отхождение левой коронарной артерии (стрелка) от ствола легочной артерии. Определен ретроградный кровоток из лКА в ствол ЛА – паттерн разницы контрастной плотности в просвете ствола ЛА и области устья лКА (круг).

С. Косо-аксиальная плоскость, режим МIP реконструкции. лКА (стрелка) отходит от заднего синуса легочного ствола (белая пунктирная линия), также определены правый и левый синусы легочного ствола.

Д. Двухкамерная плоскость, по короткой оси, режим МIP реконструкции. Определены множественные межкоронарные анастомозы (белая стрелка), в том числе интрамуральной локализации в межжелудочковой перегородке (черные стрелки).

Е. 3D реконструкция, вид спереди и сзади. Аномальное отхождение левой коронарной артерии (белая стрелка) от ствола легочной артерии (белая звездочка). Расширенная правая коронарная артерия (черная стрелка) и конусная ветвь правой коронарной артерии, отходящая собственным устьем (синяя стрелка).

Figure 2. Bland-White-Garland syndrome on coronary computed tomographic angiography.

А. Oblique-axial plane, maximum intensity projection (MIP) reconstruction. Dilated right coronary artery (white arrow) and conus branch of the right coronary artery arising at its own ostium (black arrow).

В. Oblique-axial plane, MIP reconstruction. Anomalous origin of the left coronary artery (arrow) from the pulmonary trunk. Retrograde blood flow from the left coronary artery to the pulmonary trunk was determined: a pattern of contrast density difference in the lumen of the pulmonary trunk and the area of the left coronary artery ostium (circle).

С. Oblique-axial plane, MIP reconstruction. The left coronary artery (arrow) arises from the posterior sinus of the pulmonary trunk (white dotted line), and the right and left sinuses of the pulmonary trunk are also identified.

Д. 2-chamber plane, short-axis view, MIP reconstruction. Multiple intercoronary anastomoses (white arrow) are identified, including those of intramural localization in the interventricular septum (black arrows).

Е. 3D-reconstruction, front and back views. Anomalous origin of the left coronary artery (white arrow) from the pulmonary trunk (white asterisk). Dilated right coronary artery (black arrow) and conus branch of the right coronary artery arising at its own ostium (blue arrow).

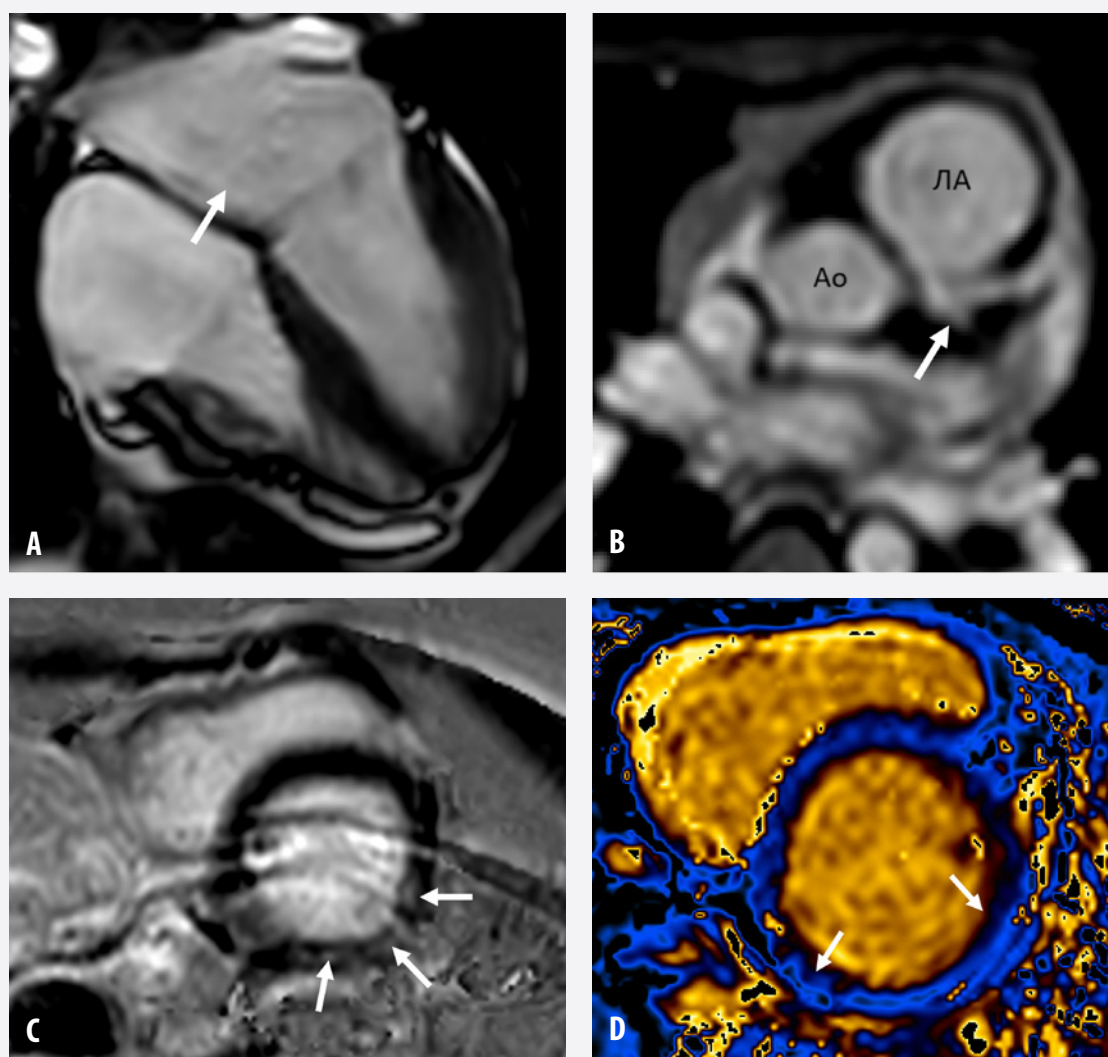


Рисунок 3. МРТ сердца.

А. Кино режим BTFE. 4-х камерная проекция. Расширение полости левого предсердия (стрелка).

В. Режим 3D BTFE. Аксиальная плоскость. Аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочного ствола (стрелка).

С. Отсроченное контрастирование (Inversion recovery), короткая двухкамерная ось. Определяются участки интрамиокардиального накопления по боковой и задней стенке ЛЖ (стрелки).

Д. Нативное T1 картирование миокарда. Увеличение времени релаксации T1 по боковой и задней стенкам ЛЖ на базальном уровне (стрелки)

Figure 3. Cardiac MRI.

А. Cine balanced turbo field echo (BTFE), 4-chamber projection. Left atrial enlargement (arrow).

В. 3D BTFE. Axial plane. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary trunk (arrow).

С. Delayed contrast enhancement (inversion recovery), short 2-chamber axis. Areas of intramyocardial accumulation are identified along the lateral and posterior wall of the left ventricle (arrows).

Д. Native T1 mapping of the myocardium. Increased T1 relaxation time along the lateral and posterior walls of the left ventricle at the basal level (arrows)

Учитывая результаты комплексного обследования, пациенту выполнена радикальная хирургическая коррекция ВПС в условиях искусственного кровообращения – реимплантация лКА из ствола ЛА в аорту. Выполнена срединная стернотомия: при осмотре сердца обращает внимание расширение лКА, лКА

отходит от заднего синуса легочного ствола. Вскрыт ствол ЛА – из заднего синуса вырезана на площадке левая коронарная артерия. На левой полуокружности аорты на 5 мм выше комиссуры сформировано отверстие 5 мм, в которое реимплантирована левая коронарная артерия (рис. 5).

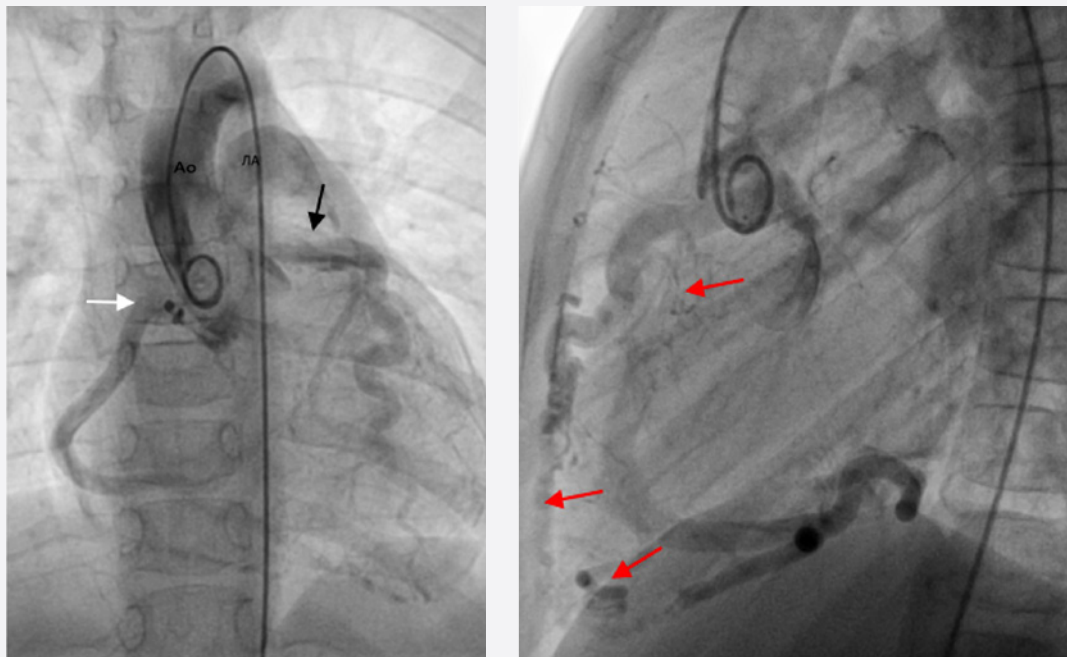


Рисунок 4. Прямая коронарография. Левая коронарная артерия расширена, отходит от заднего синуса ствола легочной артерии (черная стрелка), правая коронарная артерия расширена, отходит от аортального синуса (белая стрелка), межкоронарные анастомозы между правой и левой коронарными артериями (красные стрелки)

Figure 4. Conventional coronary angiography. The dilated left coronary artery originates from the posterior sinus of the pulmonary trunk (black arrow); the dilated right coronary artery arises from the aortic sinus (white arrow); there are intercoronary anastomoses between the right and the left coronary arteries (red arrows)

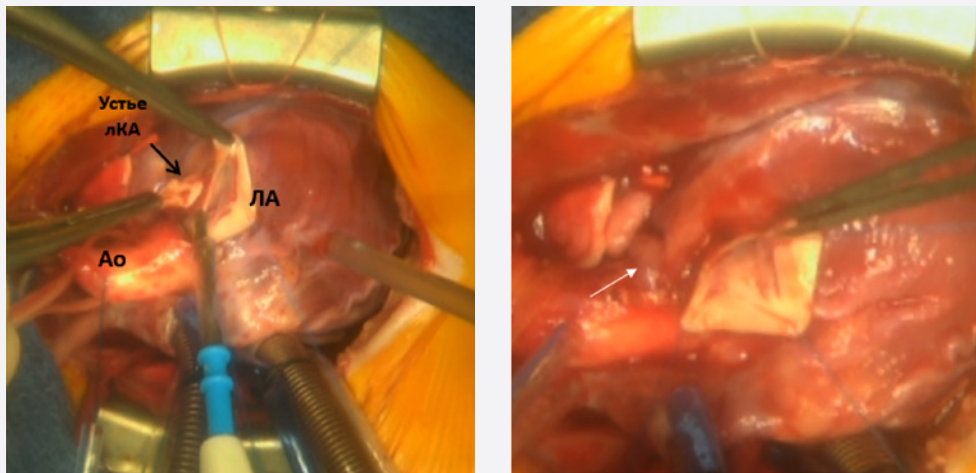


Рисунок 5. Интраоперационные снимки аномального отхождения левой коронарной артерии от легочного ствола до и после проведения реимплантации

Определяется ствол и клапан ЛА. Из заднего синуса вырезана на площадке ЛКА (черная стрелка); на левой полуокружности аорты выше комиссуры сформировано отверстие, в которое реимплантирована левая коронарная артерия (белая стрелка)

Figure 5. Intraoperative photographs of the anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary trunk before and after reimplantation

The pulmonary artery and pulmonary artery valve are determined. The left coronary artery was excised from the posterior sinus at the site (black arrow); a hole was formed in the left semicircle of the aorta above the commissure, and the left coronary artery was reimplanted there (white arrow)

Обсуждение

СБУГ ассоциируется с высоким риском внезапной смерти в раннем возрасте, обусловленной ишемией, инфарктом, дисфункцией ЛЖ и постепенным развитием хронической сердечной недостаточности [3]. Для детей до года с наличием неспецифических жалоб: бледность, потливость, вялость, одышка, резкие приступы беспокойства необходима высокая настороженность на наличие аномального отхождения КА [4].

Ранняя диагностика и своевременное оперативное хирургическое вмешательство, выполняемое с целью восстановления двух коронарных артерий для системы кровообращения, дают отличные отдаленные результаты и приводят к постепенному восстановлению функции миокарда [3].

Ввиду того, что абсолютным показанием к хирургической коррекции СБУГ в максимально ранние сроки является установленный диагноз, – корректная комплексная и своевременная диагностика данного ВПС крайне важна.

Основными диагностическими задачами являются детальная визуализация коронарного русла, морфометрия КА с определением синуса легочного ствола с аномально отходящей КА. Дополнительно должна проводиться оценка функции сердца с определением наличия структурных изменений миокарда ЛЖ для возможной коррекции тактики ведения пациента и долгосрочного прогноза [7].

В представленном клиническом случае продемонстрированы возможности мультимодального подхода в диагностике СБУГ у пациентов со взрослым типом порока.

Визуализация КА у новорожденных и детей первого года жизни по данным Эхо-КГ не всегда дает объективные результаты из-за возможного наличия ложноположительных Эхо-сигналов, симулирующих нормальное отхождение лКА от аорты. В таких случаях диагноз СБУГ можно заподозрить только опираясь на ряд косвенных доплерографических признаков (наличие ретроградного тока крови в стволе ЛА) (рис. 1В) [6]. Исходя из этого, после рутинной трансторакальной Эхо-КГ пациентам со СБУГ, как правило, выполняются дополнительные методы кардиовизуализации.

В нашем клиническом случае были проведены: КТ-коронарография, МРТ сердца и прямая коронарография. Диагностическая эффективность КТ-коронарографии была полностью сопоставима с прямой коронарографией. При этом метод КТ-коронарографии является малоинвазивным, не требует использования больших объемов контрастного препарата и сопряжен с меньшей дозой облучения, что особенно актуально у детей.

Кардио-МРТ в представленном случае позволила выявить фиброзные изменения миокарда ЛЖ, определить нормальную функцию желудочков сердца и диагностировать митральную недостаточность.

Заключение

Алгоритм ведения пациентов с подозрением на СБУГ должен быть определен с учетом возможностей и безопасности каждого из методов кардиовизуализации. Возможность детальной и точной оценки анатомии коронарного русла является определяющим критерием выбора диагностического инструмента на дооперационном этапе у пациентов, направляющихся на реимплантацию КА.

Предоперационная кардио-МРТ с оценкой степени выраженности фиброзных изменений миокарда должна применяться для планирования тактики ведения пациентов со СБУГ и дальнейшего динамического контроля за морфофункциональными параметрами сердца после проведенной реимплантации КА.

Вклад авторов

Концепция и дизайн: Д.Г. Коваленко

Обзор публикаций по теме статьи: Д.Г. Коваленко

Сбор, анализ и интерпретация данных: Д.Г. Коваленко

Анализ изображений и медицинской документации:

Е.С. Корочкина

Подготовка текста: Д.Г. Коваленко, К.А. Хасанова

Редактирование текста: К.А. Хасанова

Ответственность за целостность всех частей статьи:

К.А. Хасанова

Author contributions

Concept and design: Kovalenko

Literature review: Kovalenko

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Kovalenko

Analysis of scans and medical records: Korochkina

Manuscript drafting: Kovalenko, Khasanova

Manuscript revising: Khasanova

Responsibility for the integrity of the work as a whole:

Khasanova

Литература/References

1. Бураковский В.И., Шарыкин А.С., Гарибян В.А. Аномальное отхождение правой коронарной артерии от легочной артерии в сочетании с дефектом межжелудочковой перегородки. *Грудная хирургия*. 1981;(2):5–10. PMID: 7215930.
Burakovskii VI, Sharykin AS, Garibian VA. Anomalous derivation of the right coronary artery from the pulmonary artery with an interventricular septal defect. *Grudn Khir*. 1981;(2):5–10. (In Russ.). PMID: 7215930.
2. Vouhé PR, Baillot-Vernant F, Trinquet F, et al. Anomalous left coronary artery from the pulmonary artery in infants. Which operation? When?. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987;94(2):192–199. PMID: 3613617.
3. Peña E, Nguyen ET, Merchant N, Dennie C. ALCAPA syndrome: not just a pediatric disease. *Radiographics*. 2009;29(2):553–565. PMID: 19325065. <https://doi.org/10.1148/rg.292085059>

4. Drighil A, Chraibi S, Bennis A. Adult type anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: when should we be aware?. *Int J Cardiol.* 2006;113(3):E119–E121. PMID: 17046083. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.07.039>

5. Xiao Y, Jin M, Han L, et al. Two congenital coronary abnormalities affecting heart function: anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery and congenital left main coronary artery atresia. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(21):3724–3731. PMID: 25382327.

6. King DH, Danford DA, Huhta JC, Gutgesell HP. Noninvasive detection of anomalous origin of the left main coronary artery from the pulmonary trunk by pulsed Doppler echocardiography. *Am J Cardiol.* 1985;55(5):608–609. PMID: 3969917. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(85\)90269-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(85)90269-3)

7. Ferraro AM, Uslenghi A, Lu M, et al. Computed tomography angiography (CTA) of anomalous aortic origin of a coronary artery (AAOCA): which measurements are accurate and reliable?. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2023;17(2):130–137. PMID: 36804387. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2023.02.003>

8. Noel C. Cardiac stress MRI evaluation of anomalous aortic origin of a coronary artery. *Congenit Heart Dis.* 2017;12(5):627–629. PMID: 28736987. <https://doi.org/10.1111/chd.12501>

9. Cowles RA, Berdon WE. Bland-White-Garland syndrome of anomalous left coronary artery arising from the pulmonary artery (ALCAPA): a historical review. *Pediatr Radiol.* 2007;37(9):890–895. PMID: 17607572. <https://doi.org/10.1007/s00247-007-0544-8>

10. 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>

11. Lardhi AA. Anomalous origin of left coronary artery from pulmonary artery: a rare cause of myocardial infarction in child-

ren. *J Family Community Med.* 2010;17(3):113–116. PMID: 21359020. PMCID: PMC3045108. <https://doi.org/10.4103/1319-1683.74319>

Сведения об авторах

Коваленко Дарья Геннадьевна, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Морозовская детская городская клиническая больница (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-8716-4555>

Корочкина Евгения Сергеевна, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Морозовская детская городская клиническая больница (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3537-6262>

Хасанова Ксения Андреевна, к. м. н., доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); заведующая отделением лучевой диагностики, Морозовская детская городская клиническая больница (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6926-3165>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Daria G. Kovalenko, Radiologist, Diagnostic Radiology Unit, Morozov Children's City Clinical Hospital (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-8716-4555>

Evgeniya S. Korochkina, Radiologist, Diagnostic Radiology Unit, Morozov Children's City Clinical Hospital (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3537-6262>

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

Conflict of interest: none declared.



Circadian Rhythms of the Liver and Their Sexual Dimorphism: Current State of the Problem

©David A. Areshidze*, Lev V. Kakturskiy

Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Center of Surgery Research Institute, Moscow, Russian Federation

* David A. Areshidze, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Center of Surgery Research Institute, ulitsa Tsyurupy 3, Moscow, 117418, Russian Federation, labcelpat@mail.ru

Received: January 15, 2024. Received in revised form: February 27, 2024. Accepted: March 25, 2024.

Abstract

The rhythmicity of life functioning processes at the cellular, organ, and system levels is one of the fundamental properties of living things. Among the wide range of biorhythms, circadian rhythms are the most important for mammals. In mammals, circadian rhythms coordinate a wide range of physiological processes with constantly changing environmental conditions, primarily with light conditions. Data on the characteristics of the circadian rhythms of the liver (the most important organ for maintaining homeostasis) are limited and sometimes even contradictory. We aim to analyze modern literature investigating the organization of circadian rhythms at the gene, cellular, and organ levels. Over the past decades, it has become known that disruption of the normal circadian rhythm of the liver underlies the development of several pathologies.

This article highlights some aspects of the normal circadian rhythm functioning and the role of circadian dysfunction in the occurrence of specific pathologies. We also focus on the little-explored issue of sex differences in the circadian rhythms of the mammalian liver.

Keywords: liver, circadian rhythm, sex

Cite this article as: Areshidze DA, Kakturskiy LV. Circadian rhythms of the liver and their sexual dimorphism: current state of the problem. *Innovative Medicine of Kuban.* 2024;9(2):108–114. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-108-114>

Циркадные ритмы печени и их половой диморфизм: современное состояние проблемы

©Д.А. Арешидзе*, Л.В. Кактурский

Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия

* Д.А. Арешидзе, Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына, ФГБУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3, labcelpat@mail.ru

Поступила в редакцию 15 января 2024 г. Исправлена 27 февраля 2024 г. Принята к печати 25 марта 2024 г.

Резюме

Ритмичность процессов функционирования жизнедеятельности на клеточном, органном и системном уровнях является одним из фундаментальных свойств живого. Среди широкого спектра биоритмов наиболее важными для млекопитающих являются циркадианные (циркадные) ритмы. У млекопитающих циркадные ритмы согласовывают протекание широкого спектра физиологических процессов с постоянно меняющимися условиями окружающей среды, в первую очередь, со световым режимом.

Данные об особенностях циркадных ритмов печени – важнейшего органа поддержания гомеостаза – ограничены, а иногда и вовсе противоречивы. Целью настоящей статьи является анализ современных научных работ, посвященных вопросам организации суточных ритмов на генном, клеточном и органном уровнях. Актуальность данного обзора обусловлена тем, что за последние десятилетия накоплен значительный объем знаний о том, что нарушение нормальной циркадной ритмичности печени лежит в основе развития ряда тяжелых патологий.

В статье освещены некоторые аспекты нормальной циркадной ритмичности функционирования печени и роли нарушения циркадных ритмов в возникновении некоторых патологий. Особое внимание уделено малоизученному вопросу половых различий в суточной ритмичности функционирования печени млекопитающих.

Ключевые слова: печень, циркадный ритм, пол

Цитировать: Арешидзе Д.А., Кактурский Л.В. Циркадные ритмы печени и их половой диморфизм: современное состояние проблемы. *Инновационная медицина Кубани.* 2024;9(2):108–114. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-108-114>



Introduction

Homeostasis, organ and system functioning, metabolism, and information processing are all controlled by the biological-structural-temporal discreteness.^{1,2} Current research indicates that over 500 distinct functions and processes in the mammalian body are regulated by circadian rhythms (CRs).^{3,4} These rhythms differ in amplitude and phase, yet are precisely synchronized with one another as well as with environmental factors, ensuring that body systems function at optimal levels.⁵

The genetic determinants of the mammalian CR complex are well established. However, CRs can also be influenced by both internal and external environmental factors,⁶ ensuring the body's ability to adapt to changing conditions. For all living organisms, including humans, the regulation of various physiological rhythms is primarily dependent on the daily light-dark cycle.⁷ In cases of adequate adaptation, environmental factors do not significantly impact CRs. However, when adaptation fails, changes in the phase-amplitude characteristics of rhythms can occur, leading to desynchronization and potentially causing various diseases.⁸

Methods

We thoroughly reviewed articles published in journals recommended by the Higher Attestation Commission under the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation and publications in PubMed, Scopus, and Web of Science. The studies were assessed for their relevance to our issue of interest and objective in 3 stages: we evaluated titles, abstracts, and full texts. Our team of 2 independent researchers searched publications in databases, including eLibrary, as well as in Google Scholar and ResearchGate.

Discussion

Little is known about gender disparities in the mammalian circadian rhythmicity, which may be attributed to the predominant use of male experimental animals in studies of mammalian CRs.⁹ Among the organs that contribute significantly to maintaining homeostasis in mammals, the liver plays a central role. Sexual dimorphism in its structure and functions is well documented, although available data are scant and inconsistent.¹⁰

Within hepatocytes, as well as other cells, the biological clock at the molecular-genetic level is a complex system. The basic helix-loop-helix ARNT like 1 gene, *BMAL1*, operates in conjunction with the clock circadian regulator gene, *CLOCK*, along with the Period (*PER*) and Cryptochrome (*CRY*) gene families, among other genes.¹¹ The system is further reinforced by a second negative feedback loop, which is accomplished through the interaction of the REV-ERB α and ROR α proteins with the ROR response element (RORE).¹² This additional feedback loop enhances the system's reliability, thereby promoting optimal biological function.

In the absence of external zeitgebers, hepatocytes retain the endogenous CR of expression of clock genes, the *P450* gene, as well as genes affecting lipid metabolism, whereas in complete darkness, the CRs of glucose and lipids disappear, although several other CRs are maintained.¹³ Light affects the period and amplitude of the CRs, expression of some genes, and coordination of rhythms.¹⁴

Extensive research has been conducted concerning the CRs of various processes, such as DNA repair, ribosome biosynthesis, autophagy, and those processes occurring in hepatocytes under endoplasmic reticulum stress.¹⁵ The circadian phases of numerous messenger RNAs in hepatocytes align with the phases of the proteins they encode and their respective biochemical pathways.¹⁶ Interestingly, certain enzymes have also been observed to exhibit circadian rhythmicity through the persistence of their transcripts, suggesting their involvement in regulating the CR of the liver and posttranscriptional mechanisms.¹⁷

Most liver functions have a CR.^{18,19} The expression of genes ensuring liver functioning can be regulated directly by the autonomous circadian system of hepatocytes, rhythmic external signals, or a combination of both.²⁰ At the same time, the liver functioning has been proven to be highly dependent on the typically synchronized control of its CR by the suprachiasmatic nuclei (SCN) of the hypothalamus and the pineal gland.²¹

The liver maintains blood glucose levels circadian regulation system of which functions by synchronizing the tissue-specific mechanisms of this carbohydrate metabolism. The SCN controls the feeding/fasting rhythm, while peripheral pacemakers initiate temporally coordinated gene expression programs to maintain physiological blood glucose levels.²²

Studies on the expression of circadian genes in mammals revealed the presence of 2 transcription peaks in hepatocytes, corresponding to the transitions between the states of activity and rest. These genes, at multiple levels, regulate glucose metabolism in hepatocytes by controlling the glucokinase expression.²³ Current research suggests that hepatocyte clock genes play a crucial role in fine-tuning fluctuations in blood glucose levels according to the activity rhythms determined by the SCN. Disruption of the *BMAL1* gene in mouse hepatocytes desynchronizes the CR of glucose,²⁴ whereas turning off clock genes does not affect the CR of this carbohydrate.²⁵

Clock genes in the liver play an essential role in regulating glucose metabolism and perform other vital functions. Cryptochromes regulate gluconeogenesis by interacting with G protein-coupled receptors. This interaction blocks cyclic adenosine monophosphate accumulation and activates the transcription of genes involved in gluconeogenesis. *CRY1* overexpression has been found to reduce blood glucose levels and increase the sensitivity of liver cells to insulin in mice with experimental

diabetes.²⁶ Cryptochromes also suppress the transcription of genes that encode glucocorticoid receptors and phosphoenolpyruvate carboxykinase, an enzyme that regulates gluconeogenesis.²⁷ The KLF and KLF15 transcription factor gene families are believed to regulate the rhythmic expression of several enzymes that play a role in nitrogen and amino acid homeostasis. Glucocorticoids influence glucose metabolism by inducing *PER2* expression during hyperglycemia.²⁸

The liver plays a crucial role in regulating lipid metabolism by controlling lipoprotein synthesis, lipid uptake and conversion, and de novo fatty acid synthesis and oxidation. Clock genes present in liver cells are significant regulators of lipid metabolism and daily fluctuations in the levels of free fatty acids, cholesterol, triglycerides, and phospholipids.²⁹ Notably, lipids have been identified as potential regulators of the circadian rhythmicity of the liver.³⁰ The *CLOCK* gene, along with the timing of food intake, serves as the primary external pacemaker that regulates CRs.³¹ Disrupted functioning of this gene has been found to alter the expression of genes that determine lipid metabolism and lead to the accumulation of intermediate products in the liver. Dyslipidemia has been observed in *PER2* knockout mice.³² Additionally, circadian rhythmicity has been characterized by enzymes and transcription factors that are involved in lipid metabolism and production of bile acids.^{33,34}

The primary regulators of all detoxification processes in the liver are proteins specific to this organ, rhythmically activated due to the work of *CLOCK* and *BMAL1*.³⁵ The circadian rhythmicity of the activity of cytolytic enzymes has been described, although the data are scarce and contradictory.³⁶

Disruption of the normal CR of liver functioning is considered one of the leading factors in the development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), non-alcoholic steatohepatitis (NASH), and metabolic syndrome.^{37–39} Liver clock genes regulate the rhythm of several processes involved in the pathogenesis of NAFLD, such as autophagy, endoplasmic reticulum stress, and oxidative stress, transforming NAFLD into NASH.⁴⁰ A number of authors indicate internal desynchronization as one of the reasons for NASH development.⁴¹

Disruption of the normal functioning of clock genes in hepatocytes is associated with a number of liver dysfunctions and diseases. Thus, in mice with carbon tetrachloride-induced liver fibrosis, abnormal rhythms of *CRY2* expression were found, and in animals with *PER2* knockout under the same conditions, more pronounced changes in the organ were observed compared with controls.⁴² Mice with double knockout of *PER1* and *PER2* are observed to have increased levels of bile acids in the blood serum and the liver and cholestasis.⁴³ Disruption of the normal functioning of the *PER* family genes in hepatocytes during hepatitis has been described.⁴⁴

Research findings suggest a link between liver CR disorders and cancer incidence. The circadian clock regulates several genes, including cell cycle genes, cell proliferation genes, oncogenes, and tumor suppressor genes.⁴⁵ Disturbances in the normal functioning of clock genes are quite common in liver tumors. One such example is the reduced expression of *BMAL1*, which can negatively impact the normal cell cycle progression in hepatocytes. Further investigations are needed to explore the underlying mechanisms and potential therapeutic targets to mitigate the risk of liver cancer associated with CR disruptions.^{46–49}

Mice with *PER2* gene mutations, *BMAL1*^{+/-} mice, as well as mice deficient in both *PER1* and *PER2* or *CRY1* and *CRY2* have shown an increased susceptibility to spontaneous and radiation-induced carcinogenesis compared with wild-type mice.⁵⁰ Furthermore, in mice with experimental latitudinal desynchronization, the development of diethylnitrosamine-induced liver cancer is accelerated.⁵¹ Moreover, abnormal expression of core clock genes has been observed in both human⁵² and mouse^{53,54} hepatocellular carcinoma biopsy tissue samples.

Hepatocyte proliferation mechanisms have been extensively described.⁵⁵ The *Bmal1*-*Clock*/*Wee1*/*Cdc2* pathway is believed to regulate the CR of hepatocyte mitosis.⁵⁶ Disruption of regular *PER2* expression has been found to increase the number of polyploid hepatocytes in rodents.⁵⁷

In recent years, the role of clock genes in regulating the CR of apoptosis has been established.⁵⁸ Additionally, Ca²⁺ and melatonin have also been implicated in the regulation of hepatocyte apoptosis.⁵⁹ The *CRY* mutation activates p53-independent apoptotic pathways in hepatocytes, while the *CLOCK* gene and neuronal PAS domain protein 2 gene, *NPAS2*, promote cell proliferation and inhibit mitochondrial apoptosis.⁶⁰

While there has been extensive research on the CRs of hepatocytes in animals,⁶¹ there are still several unclear aspects regarding the structure of these rhythms. Daily liver autophagy rhythms, synchronized with metabolic rhythms, have been well described.⁶² Notably, circadian rhythmicity in hepatocyte size has been observed in rodents with a natural feeding/fasting cycle, when the timing of food consumption aligns with their nocturnal activity.⁶³ Daily fluctuations in liver, hepatocyte, and nuclear size are influenced not only by circadian dynamics of protein content but also by changes in the osmotic pressure of the extracellular environment. Other researchers propose that F-actin plays a significant role in the circadian dynamics of hepatocyte size.⁶⁴ It has also been suggested that the primary pacemaker dictating hepatocyte size is not the timing of feeding but rather the SCN of the hypothalamus, which regulates feeding behavior.⁶⁵

Sexual Dimorphism of Liver Functions and Their Daily Rhythm

Due to the complexity of gender differences in the circadian rhythmicity of mammals, only a limited number of studies focus on this issue. Female subjects are often excluded from studies due to their reproductive cycles and hormone fluctuations, which may affect results.⁶⁶ Traditionally, studies on mammalian CRs predominantly use male experimental animals or mixed groups, with only about 20% of studies involving females.^{67,68} Nevertheless, a few publications have explored the sexual characteristics of the liver circulatory system and its impact on other organs and tissues.

Notable gender differences have been observed in the liver structure. Female rats, for instance, have higher hepatocellularity and a larger proportion of binuclear hepatocytes, contributing to higher regenerative abilities.⁶⁹ Limited clinical evidence suggests similar findings in humans.⁷⁰

Several liver functions show gender-specific differences: for instance, sex-specific production of liver proteins (eg, vitellogenin, α 2-microglobulin), bile acids, xenobiotic transporters, and cytochrome P450 enzymes involved in sex steroid metabolism.⁷¹ The female liver is characterized by a highly efficient metabolic phenotype and increased biogenesis, which are crucial for successful pregnancy;⁷² the male liver, on the other hand, exhibits a higher prevalence of severe NASH and fibrosis compared with women.⁷³ Sexual dimorphism in energy metabolism has been described in both humans and laboratory animals.⁷⁴

Sexual dimorphism of the liver is believed to be influenced by the pulsatile secretion of growth hormone in males and its constant secretion in females, as well as by androgens and estrogens.⁷⁵ Studies have shown that male mice lacking the *CRY1* and *CRY2* genes exhibit a near absence of gender-specific liver product expression, which can be restored with pulsatile administration of somatotrophic hormone.⁷⁶ Furthermore, disruptions in the CRs of carbohydrate metabolism have been observed in women with different types of obesity.⁷⁷ Sex differences in the CR of carbohydrate metabolism include decreased glucose tolerance in men compared with women in the morning.⁷⁸

Sex differences in the CR expression of clock genes have been noted in hepatocytes of mice.⁷⁹ Both male and female mammals exhibit CRs in lipid and glycogen metabolism in the liver, but gender differences in mesor, acrophase, and rhythm amplitude have been observed in mice.⁸⁰ KLF10, a *CLOCK*-regulated transcription factor in the liver, influences gene expression in glycolysis and gluconeogenesis. Loss of KLF10 in male mice leads to postprandial hyperglycemia, while female mice maintain normoglycemia.⁸¹ Peroxisome proliferator-activated nuclear receptors, which play an essential role in hepatic lipid

and glucose metabolism and initiation of the inflammatory response, display sexual dimorphism in CRs.¹⁰ In mice with induced obesity, females exhibit more pronounced changes in the daily dynamics of lipid metabolism and *BMAL1* expression.⁸² Sexual dimorphism has also been observed in the expression of genes involved in the liver's antioxidant system.⁸³ Additionally, sex differences have been identified in the characteristics of desynchronization during experimental hepatitis.³⁶

Conclusions

The CRs of the liver are endogenous and genetically determined, yet highly adaptable to external zeitgebers, with photoperiod and food intake being the most significant. Sexual dimorphism in liver functions, particularly in the CR of organ processes under normal and pathological conditions, remains an issue of interest that requires further exploration. A deeper understanding of the nuances of sexual dimorphism in the liver may help identify appropriate therapeutic targets and improve risk stratification for patients undergoing treatment for liver diseases. Hence, it is imperative to investigate the causes of sexual dimorphism in liver functions and the nature of CR processes occurring in the organ. Such studies may aid in unraveling the complex biological mechanisms underlying liver functions and pathologies and may lead to the development of more effective treatment strategies.

Author contributions

Conceptualization: Areshidze, Kakturskiy

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Areshidze, Kakturskiy

Manuscript drafting and revising: Areshidze, Kakturskiy

Resources: Areshidze, Kakturskiy

Final approval of the version to be published: Areshidze, Kakturskiy

Вклад авторов

Разработка концепции: Д.А. Арешидзе, Л.В. Кактурский

Сбор, анализ и интерпретация данных: Д.А. Арешидзе, Л.В. Кактурский

Подготовка и редактирование текста: Д.А. Арешидзе, Л.В. Кактурский

Ресурсное обеспечение исследования: Д.А. Арешидзе, Л.В. Кактурский

Утверждение окончательного варианта статьи: Д.А. Арешидзе, Л.В. Кактурский

Литература/References

1. Под ред. С.М. Чибисова, С.И. Рапопорта, М.Л. Благоврава. *Хронобиология и хрономедицина*. РУДН; 2018.
Chibisov SM, Rapoport SI, Blagonravov ML, eds. *Chronobiology and Chronomedicine*. RUDN; 2018. (In Russ.).
2. Walker WH 2nd, Bumgarner JR, Walton JC, et al. Light pollution and cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9360. PMID: 33302582. PMCID: PMC7764771. <https://doi.org/10.3390/ijms21249360>
3. Агаджанян Н.А., Макарова И.И. Магнитное поле Земли и организм человека. *Экология человека*. 2005;(9):3–9.

- Agadzhanian NA, Makarova II. Earth magnetic field and human organism. *Ekologiya cheloveka*. 2005;(9):3–9. (In Russ.).
4. Татевосян А.С., Быков И.М., Губарева Д.А. Метаболическое влияние на циркадные осцилляции pH и Eh в моче и слюне. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;7(4):82–89. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-4-82-89>
- Tatevosyan AS, Bykov IM, Gubareva DA. Metabolic influence on circadian oscillations pH and Eh in urine and saliva. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;7(4):82–89. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-4-82-89>
5. Zimmet P, Alberti KGMM, Stern N, et al. The circadian syndrome: is the metabolic syndrome and much more!. *J Intern Med*. 2019;286(2):181–191. PMID: 31081577. PMCID: PMC6851668. <https://doi.org/10.1111/joim.12924>
6. Michel S, Meijer JH. From clock to functional pacemaker. *Eur J Neurosci*. 2020;51(1):482–493. PMID: 30793396. PMCID: PMC7027845. <https://doi.org/10.1111/ejn.14388>
7. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*. 2002;418(6901):935–941. PMID: 12198538. <https://doi.org/10.1038/nature00965>
8. Leng Y, Musiek ES, Hu K, et al. Association between circadian rhythms and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol*. 2019;18(3):307–318. PMID: 30784558. PMCID: PMC6426656. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30461-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30461-7)
9. Kuljis DA, Loh DH, Truong D, et al. Gonadal- and sex-chromosome-dependent sex differences in the circadian system. *Endocrinology*. 2013;154(4):1501–1512. PMID: 23439698. PMCID: PMC3602630. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1921>
10. Berthier A, Johanns M, Zummo FP, Lefebvre P, Staels B. PPARs in liver physiology. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021;1867(5):166097. PMID: 33524529. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166097>
11. Kim P, Oster H, Lehnert H, et al. Coupling the circadian clock to homeostasis: the role of period in timing physiology. *Endocr Rev*. 2019;40(1):66–95. PMID: 30169559. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00049>
12. Takahashi JS, Hong HK, Ko CH, McDearmon EL. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet*. 2008;9(10):764–775. PMID: 18802415. PMCID: PMC3758473. <https://doi.org/10.1038/nrg2430>
13. Koronowski KB, Kinouchi K, Welz PS, et al. Defining the independence of the liver circadian clock. *Cell*. 2019;177(6):1448–1462.e14. PMID: 31150621. PMCID: PMC6813833. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.04.025>
14. Li H, Zhang S, Zhang W, et al. Endogenous circadian time genes expressions in the liver of mice under constant darkness. *BMC Genomics*. 2020;21(1):224. PMID: 32160860. PMCID: PMC7066782. <https://doi.org/10.1186/s12864-020-6639-4>
15. Flessa CM, Kyrou I, Nasiri-Ansari N, Kaltsas G, Kassi E, Randeva HS. Endoplasmic reticulum stress in nonalcoholic (metabolic associated) fatty liver disease (NAFLD/MAFLD). *J Cell Biochem*. 2022;123(10):1585–1606. PMID: 35490371. <https://doi.org/10.1002/jcb.30247>
16. Reinke H, Asher G. Circadian clock control of liver metabolic functions. *Gastroenterology*. 2016;150(3):574–580. PMID: 26657326. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.11.043>
17. Robles MS, Cox J, Mann M. In-vivo quantitative proteomics reveals a key contribution of post-transcriptional mechanisms to the circadian regulation of liver metabolism. *PLoS Genet*. 2014;10(1):e1004047. PMID: 24391516. PMCID: PMC3879213. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004047>
18. Sun R, Huang J, Yang N, et al. Purine catabolism shows a dampened circadian rhythmicity in a high-fat diet-induced mouse model of obesity. *Molecules*. 2019;24(24):4524. PMID: 31835615. PMCID: PMC6943701. <https://doi.org/10.3390/molecules24244524>
19. Akhtar RA, Reddy AB, Maywood ES, et al. Circadian cycling of the mouse liver transcriptome, as revealed by cDNA microarray, is driven by the suprachiasmatic nucleus. *Curr Biol*. 2002;12(7):540–550. PMID: 11937022. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(02\)00759-5](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(02)00759-5)
20. Vollmers C, Gill S, DiTacchio L, Pulivarthy SR, Le HD, Panda S. Time of feeding and the intrinsic circadian clock drive rhythms in hepatic gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(50):21453–21458. PMID: 19940241. PMCID: PMC2795502. <https://doi.org/10.1073/pnas.0909591106>
21. Wang J, Mauvoisin D, Martin E, et al. Nuclear proteomics uncovers diurnal regulatory landscapes in mouse liver. *Cell Metab*. 2017;25(1):102–117. PMID: 27818260. PMCID: PMC5241201. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.10.003>
22. Zhang Y, Xi X, Mei Y, et al. High-glucose induces retinal pigment epithelium mitochondrial pathways of apoptosis and inhibits mitophagy by regulating ROS/PINK1/Parkin signal pathway. *Biomed Pharmacother*. 2019;111:1315–1325. PMID: 30841445. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.01.034>
23. McCommis KS, Butler AA. The importance of keeping time in the liver. *Endocrinology*. 2021;162(2):bqaa230. PMID: 33320193. PMCID: PMC7799431. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa230>
24. Lamia KA, Storch KF, Weitz CJ. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(39):15172–15177. PMID: 18779586. PMCID: PMC2532700. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806717105>
25. Rudic RD, McNamara P, Curtis AM, et al. BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. *PLoS Biol*. 2004;2(11):e377. PMID: 15523558. PMCID: PMC524471. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0020377>
26. Zhang EE, Kay SA. Clocks not winding down: unravelling circadian networks. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010;11(11):764–776. PMID: 20966970. <https://doi.org/10.1038/nrm2995>
27. Lamia KA, Papp SJ, Yu RT, et al. Cryptochromes mediate rhythmic repression of the glucocorticoid receptor. *Nature*. 2011;480(7378):552–556. PMID: 22170608. PMCID: PMC3245818. <https://doi.org/10.1038/nature10700>
28. Jeyaraj D, Scheer FA, Ripperger JA, et al. Klf15 orchestrates circadian nitrogen homeostasis. *Cell Metab*. 2012;15(3):311–323. PMID: 22405069. PMCID: PMC3299986. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.01.020>
29. Chaix A, Lin T, Le HD, Chang MW, Panda S. Time-restricted feeding prevents obesity and metabolic syndrome in mice lacking a circadian clock. *Cell Metab*. 2019;29(2):303–319.e4. PMID: 30174302. PMCID: PMC7751278. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.08.004>
30. Adamovich Y, Aviram R, Asher G. The emerging roles of lipids in circadian control. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851(8):1017–1025. PMID: 25483623. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2014.11.013>
31. Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P. Metabolism and the circadian clock converge. *Physiol Rev*. 2013;93(1):107–135. PMID: 23303907. PMCID: PMC3781773. <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2012>
32. Grimaldi B, Bellet MM, Katada S, et al. PER2 controls lipid metabolism by direct regulation of PPAR γ . *Cell Metab*. 2010;12(5):509–520. PMID: 21035761. PMCID: PMC4103168. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.10.005>
33. Le Martelot G, Canella D, Symul L, et al; CycliX Consortium. Genome-wide RNA polymerase II profiles and

- RNA accumulation reveal kinetics of transcription and associated epigenetic changes during diurnal cycles. *PLoS Biol.* 2012;10(11):e1001442. PMID: 23209382. PMCID: PMC3507959. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001442>
34. Frazier K, Chang EB. Intersection of the gut microbiome and circadian rhythms in metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31(1):25–36. PMID: 31677970. PMCID: PMC7308175. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.08.013>
35. Bottalico LN, Weljie AM. Cross-species physiological interactions of endocrine disrupting chemicals with the circadian clock. *Gen Comp Endocrinol.* 2021;301:113650. PMID: 33166531. PMCID: PMC7993548. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2020.113650>
36. Kalko KO. *Chronopharmacological Study of the Activity of Hepatoprotective Medicines*. Dissertation abstract. National University of Pharmacy; 2017. (In Ukrainian).
37. Mukherji A, Dachraoui M, Baumert TF. Perturbation of the circadian clock and pathogenesis of NAFLD. *Metabolism.* 2020;111S:154337. PMID: 32795560. PMCID: PMC7613429. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154337>
38. Avagimyan A, Popov S, Shalnova S. the pathophysiological basis of diabetic cardiomyopathy development. *Curr Probl Cardiol.* 2022;47(9):101156. PMID: 35192869. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101156>
39. Avagimyan A, Fogacci F, Pogossova N, et al. Diabetic cardiomyopathy: 2023 update by the International Multidisciplinary Board of Experts. *Curr Probl Cardiol.* 2024;49(1 Pt A):102052. PMID: 37640176. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102052>
40. Samuel VT, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease as a nexus of metabolic and hepatic diseases. *Cell Metab.* 2018;27(1):22–41. PMID: 28867301. PMCID: PMC5762395. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.002>
41. Saran AR, Dave S, Zarrinpar A. Circadian rhythms in the pathogenesis and treatment of fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1948–1966.e1. PMID: 32061597. PMCID: PMC7279714. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.050>
42. Chen P, Han Z, Yang P, Zhu L, Hua Z, Zhang J. Loss of clock gene mPer2 promotes liver fibrosis induced by carbon tetrachloride. *Hepatol Res.* 2010;40(11):1117–1127. PMID: 20880056. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2010.00695.x>
43. Tahara Y, Shibata S. Circadian rhythms of liver physiology and disease: experimental and clinical evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(4):217–226. PMID: 26907879. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.8>
44. Diallo AB, Coiffard B, Leone M, Mezouar S, Mege JL. For whom the clock ticks: clinical chronobiology for infectious diseases. *Front Immunol.* 2020;11:1457. PMID: 32733482. PMCID: PMC7363845. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01457>
45. Feillet C, van der Horst GT, Levi F, Rand DA, Delaunay F. Coupling between the circadian clock and cell cycle oscillators: implication for healthy cells and malignant growth. *Front Neurol.* 2015;6:96. PMID: 26029155. PMCID: PMC4426821. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00096>
46. Lin YM, Chang JH, Yeh KT, et al. Disturbance of circadian gene expression in hepatocellular carcinoma. *Mol Carcinog.* 2008;47(12):925–933. PMID: 18444243. <https://doi.org/10.1002/mc.20446>
47. Yeh CT, Lu SC, Tseng IC, et al. Antisense overexpression of BMAL2 enhances cell proliferation. *Oncogene.* 2003;22(34):5306–5314. PMID: 12917632. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206674>
48. Cui M, Sun J, Hou J, et al. The suppressor of cytokine signaling 2 (SOCS2) inhibits tumor metastasis in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol.* 2016;37(10):13521–13531. PMID: 27465557. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5215-7>
49. Lee JH, Sancar A. Circadian clock disruption improves the efficacy of chemotherapy through p73-mediated apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(26):10668–10672. PMID: 21628572. PMCID: PMC3127903. <https://doi.org/10.1073/pnas.1106284108>
50. Kelleher FC, Rao A, Maguire A. Circadian molecular clocks and cancer. *Cancer Lett.* 2014;342(1):9–18. PMID: 24099911. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.09.040>
51. Filipinski E, Subramanian P, Carrière J, Guettier C, Barbaçon H, Lévi F. Circadian disruption accelerates liver carcinogenesis in mice. *Mutat Res.* 2009;680(1–2):95–105. PMID: 19833225. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2009.10.002>
52. Jiang Y, Shen X, Fasae MB, et al. The expression and function of circadian rhythm genes in hepatocellular carcinoma. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:4044606. PMID: 34697563. PMCID: PMC8541861. <https://doi.org/10.1155/2021/4044606>
53. Zhao B, Lu J, Yin J, et al. A functional polymorphism in PER3 gene is associated with prognosis in hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2012;32(9):1451–1459. PMID: 22809120. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02849.x>
54. Kettner NM, Voicu H, Finegold MJ, et al. Circadian homeostasis of liver metabolism suppresses hepatocarcinogenesis. *Cancer Cell.* 2016;30(6):909–924. PMID: 27889186. PMCID: PMC5695235. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.10.007>
55. Matsuo T, Yamaguchi S, Mitsui S, Emi A, Shimoda F, Okamura H. Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division in vivo. *Science.* 2003;302(5643):255–259. PMID: 12934012. <https://doi.org/10.1126/science.1086271>
56. Zou Y, Bao Q, Kumar S, Hu M, Wang GY, Dai G. Four waves of hepatocyte proliferation linked with three waves of hepatic fat accumulation during partial hepatectomy-induced liver regeneration. *PLoS One.* 2012;7(2):e30675. PMID: 22319576. PMCID: PMC3272022. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030675>
57. Chao HW, Doi M, Fustin JM, et al. Circadian clock regulates hepatic polyploidy by modulating Mkp1-Erk1/2 signaling pathway. *Nat Commun.* 2017;8(1):2238. PMID: 29269828. PMCID: PMC5740157. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02207-7>
58. Ozturk N, Ozturk D, Kavakli IH, Okyar A. Molecular aspects of circadian pharmacology and relevance for cancer chronotherapy. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10):2168. PMID: 29039812. PMCID: PMC5666849. <https://doi.org/10.3390/ijms18102168>
59. Sadiq Z, Varghese E, Büsselberg D. Cisplatin's dual-effect on the circadian clock triggers proliferation and apoptosis. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms.* 2020;9:100054. PMID: 33364523. PMCID: PMC7752721. <https://doi.org/10.1016/j.nbscr.2020.100054>
60. Yang SK, Zhang HR, Shi SP, et al. The role of mitochondria in systemic lupus erythematosus: a glimpse of various pathogenetic mechanisms. *Curr Med Chem.* 2020;27(20):3346–3361. PMID: 30479205. <https://doi.org/10.2174/0929867326666181126165139>
61. Llanos JM, Dumm CL, Nessi AC. Ultrastructure of STH cells of the pars distalis of hepatectomized mice. *Z Zellforsch Mikrosk Anat.* 1971;113(1):29–38. PMID: 5545215. <https://doi.org/10.1007/BF00331199>
62. Ryzhikov M, Eubanks A, Haspel JA. Measuring diurnal rhythms in autophagic and proteasomal flux. *J Vis Exp.* 2019;(151):10.3791/60133. PMID: 31609346. <https://doi.org/10.3791/60133>
63. Fedchenko T, Izmailova O, Shynkevych V, Shlykova O, Kaidashev I. PPAR- γ agonist pioglitazone restored mouse liver mRNA expression of clock genes and inflammation-related genes disrupted by

reversed feeding. *PPAR Res.* 2022;2022:7537210. PMID: 35663475. PMCID: PMC9162826. <https://doi.org/10.1155/2022/7537210>

64. Sinturel F, Gerber A, Mauvoisin D, et al. Diurnal oscillations in liver mass and cell size accompany ribosome assembly cycles. *Cell.* 2017;169(4):651–663.e14. PMID: 28475894. PMCID: PMC5570523. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.04.015>

65. Weger M, Weger BD, Gachon F. The mechanisms and physiological consequences of diurnal hepatic cell size fluctuations: a brief review. *Cell Physiol Biochem.* 2022;56(S2):1–11. PMID: 35032423. <https://doi.org/10.33594/000000489>

66. Shi H, Brown LM, Rahimian R. Sex/gender differences in metabolism and behavior: influence of sex chromosomes and hormones. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:245949. PMID: 26491439. PMCID: PMC4600911. <https://doi.org/10.1155/2015/245949>

67. Beery AK, Zucker I. Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):565–572. PMID: 20620164. PMCID: PMC3008499. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.002>

68. Zucker I, Beery AK. Males still dominate animal studies. *Nature.* 2010;465(7299):690. PMID: 20535186. <https://doi.org/10.1038/465690a>

69. Marcos RJPC. *Age and Gender Influences on the Rat Liver Model: Quantitative Morphological Studies of Hepatic Stellate Cells, Hepatocytes and Kupffer Cells and of Related Functional Parameters.* Dissertation. University of Porto; 2013.

70. Shan YS, Hsieh YH, Sy ED, Chiu NT, Lin PW. The influence of spleen size on liver regeneration after major hepatectomy in normal and early cirrhotic liver. *Liver Int.* 2005;25(1):96–100. PMID: 15698405. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2005.01037.x>

71. Klaassen CD, Aleksunes LM. Xenobiotic, bile acid, and cholesterol transporters: function and regulation. *Pharmacol Rev.* 2010;62(1):1–96. PMID: 20103563. PMCID: PMC2835398. <https://doi.org/10.1124/pr.109.002014>

72. Justo R, Boada J, Frontera M, Oliver J, Bermúdez J, Gianotti M. Gender dimorphism in rat liver mitochondrial oxidative metabolism and biogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2005;289(2):C372–C378. PMID: 15800054. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00035.2005>

73. Lefebvre P, Staels B. Hepatic sexual dimorphism - implications for non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(11):662–670. PMID: 34417588. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00538-6>

74. Leskancova A, Chovancova O, Babincak M, et al. Sexual dimorphism in energy metabolism of Wistar rats using data analysis. *Molecules.* 2020;25(10):2353. PMID: 32443550. PMCID: PMC7287681. <https://doi.org/10.3390/molecules25102353>

75. Zheng D, Wang X, Antonson P, Gustafsson JÅ, Li Z. Genomics of sex hormone receptor signaling in hepatic sexual dimorphism. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;471:33–41. PMID: 28554805. PMCID: PMC5702598. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.05.025>

76. Bur IM, Cohen-Solal AM, Carmignac D, et al. The circadian clock components CRY1 and CRY2 are necessary to sustain sex dimorphism in mouse liver metabolism. *J Biol Chem.* 2009;284(14):9066–9073. PMID: 19211562. PMCID: PMC2666555. <https://doi.org/10.1074/jbc.M808360200>

77. Pinkhasov BB, Selyatinskaya VG, Astrakhantseva EL, Anufrienko EV. Circadian rhythms of carbohydrate metabolism in women with different types of obesity. *Bull Exp Biol Med.* 2016;161(3):323–326. PMID: 27492405. <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3406-2>

78. Пинхасов Б.Б., Сорокин М.Ю., Янковская С.В., Михайлова Н.И., Селятицкая В.Г. Гендерные особенности цир-

кадного ритма углеводного обмена. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021;41(2):85–91. <https://doi.org/10.18699/ssmj20210212>

Pinkhasov BB, Sorokin MYu, Iankovskaia SV, Mikhaylova NI, Selyatinskaya VG. Gender characteristics of the circadian rhythm of carbohydrate metabolism. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2021;41(2):85–91. (In Russ.). <https://doi.org/10.18699/ssmj20210212>

79. Soares AF, Paz-Montoya J, Lei H, Moniatte M, Grutter R. Sexual dimorphism in hepatic lipids is associated with the evolution of metabolic status in mice. *NMR Biomed.* 2017;30(10):10.1002/nbm.3761. Published correction appears in *NMR Biomed.* 2017 Dec;30(12). PMID: 28661066. <https://doi.org/10.1002/nbm.3761>

80. Tucci S, Flögel U, Spiekerkoetter U. Sexual dimorphism of lipid metabolism in very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficient (VLCAD^{-/-}) mice in response to medium-chain triglycerides (MCT). *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852(7):1442–1450. PMID: 25887160. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.04.009>

81. Guillaumond F, Gréchez-Cassiau A, Subramaniam M, et al. Kruppel-like factor KLF10 is a link between the circadian clock and metabolism in liver. *Mol Cell Biol.* 2010;30(12):3059–3070. PMID: 20385766. PMCID: PMC2876690. <https://doi.org/10.1128/MCB.01141-09>

82. Pérez-Mendoza M, Rivera-Zavala JB, Rodríguez-Guadarrama AH, et al. Daily cycle in hepatic lipid metabolism in obese mice, *Neotomodon alstoni*: sex differences. *Chronobiol Int.* 2018;35(5):643–657. PMID: 29370528. <https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1424178>

83. Xu YQ, Zhang D, Jin T, et al. Diurnal variation of hepatic antioxidant gene expression in mice. *PLoS One.* 2012;7(8):e44237. PMID: 22952936. PMCID: PMC3430632. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044237>

Author credentials

David A. Areshidze, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Cell Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Center of Surgery Research Institute (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3006-6281>

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

Conflict of interest: none declared.

Сведения об авторах

Арешидзе Давид Александрович, к. б. н., заведующий лабораторией патологии клетки, Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына, Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3006-6281>

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

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Современное состояние проблемы микрохирургии аневризм офтальмического сегмента внутренней сонной артерии

©И.Н. Север¹, Д.В. Литвиненко^{2*}, В.В. Ткачев^{1,2}

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

² НИИ – ККБ № 1 им. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

* Д.В. Литвиненко, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, ул. 1 мая, 167, Краснодар, 350901, Россия, dlmalit73@gmail.com

Поступила в редакцию 26 октября 2023 г. Исправлена 4 декабря 2023 г. Принята к печати 21 декабря 2023 г.

Резюме

В настоящее время наблюдается тенденция к увеличению внутрисосудистых операций на церебральных аневризмах. Однако для части пациентов с разорвавшимися и сложными аневризмами открытые вмешательства остаются методом выбора.

Аневризмы офтальмического сегмента внутренней сонной артерии являются той патологией, при которой оптимальный метод выключения остается предметом научных дискуссий. Большое количество публикаций, посвященных оперативному лечению каротидно-офтальмических аневризм, не дает четких рекомендаций в каких случаях использовать микрохирургические или внутрисосудистые технологии. В отечественной литературе отсутствуют работы сравнения результатов открытых и внутрисосудистых операций, в зависимости от клинического варианта течения заболевания.

В работе выполнен анализ проблемы микрохирургического лечения каротидно-офтальмических аневризм. Приведены данные по эпидемиологии, вариантам клинического течения, топографо-анатомическим особенностям офтальмических аневризм. Обсуждаются возможности современных методов лучевой диагностики, выбор операционного доступа, техника диссекции аневризм и способы проксимального контроля интраоперационного кровотечения. Систематизированы многочисленные классификации аневризм офтальмического сегмента внутренней сонной артерии.

Ключевые слова: офтальмические аневризмы, микрохирургия офтальмических аневризм, параклиноидные аневризмы

Цитировать: Север И.Н., Литвиненко Д.В., Ткачев В.В. Современное состояние проблемы микрохирургии аневризм офтальмического сегмента внутренней сонной артерии. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(2):115–123. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-115-123>

Current State of Microsurgical Treatment of Aneurysms of the Ophthalmic Segment of the Internal Carotid Artery

©Irina N. Sever¹, Dmitry V. Litvinenko^{2*}, Vyacheslav V. Tkachev^{1,2}

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

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

* Dmitry V. Litvinenko, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, ulitsa 1 Maya 167, Krasnodar, 350901, Russian Federation, dlmalit73@gmail.com

Received: October 26, 2023. Received in revised form: December 4, 2023. Accepted: December 21, 2023.

Abstract

There is a clear trend towards an increase in the number of endovascular interventions for cerebral aneurysms; however, open surgery remains the method of choice for some patients with ruptured and complex aneurysms.

For example, the best treatment method for aneurysms of the ophthalmic segment of the internal carotid artery (ICA) is still up to debate. A large number of publications on surgical treatment of carotid-ophthalmic aneurysms do not give clear guidelines in which cases microsurgical or endovascular techniques should be used. There are no Russian papers comparing the results of open and endovascular surgery depending on the clinical course of the disease.

We analyze problems of microsurgical treatment of carotid-ophthalmic aneurysms and present data on epidemiology, variations in clinical course, topographic and anatomical features of aneurysms of the ophthalmic segment. The article discusses possibilities of modern diagnostic radiology, the choice of surgical approach, the technique of aneurysm dissection, and methods of proximal control of intraoperative bleeding. Numerous classifications of aneurysms of the ophthalmic segment of the ICA were systematized.

Keywords: aneurysms of the ophthalmic segment, microsurgical treatment, paraclinoid aneurysms

Cite this article as: Sever IN, Litvinenko DV, Tkachev VV. Current state of microsurgical treatment of aneurysms of the ophthalmic segment of the internal carotid artery. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(2):115–123. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-115-123>



Введение

Аневризмы офтальмического сегмента внутренней сонной артерии (ВСА), которые также называют каротидно-офтальмическими или параклиноидными, встречаются относительно редко и составляют около 6% от всех внутричерепных аневризм [1]. Количество пациентов с каротидно-офтальмическими аневризмами (КоА) может варьировать в зависимости от включения или исключения в исследование больных с офтальмическими аневризмами в составе множественных; пациентов с транзитными аневризмами, распространяющимися на смежные сегменты, а также от качества лучевого обследования. В экспертных центрах с концентрацией больных, нуждающихся в хирургии сложных аневризм, повторных и ревизионных вмешательствах, доля аневризм офтальмического сегмента достигает 14% [2].

Современное определение анатомическим границам офтальмического сегмента ВСА дал A.L. Rhoton Jr, который определил его как участок супраклиноидного отдела ВСА между твердой мозговой оболочкой, формирующей верхнюю стенку кавернозного синуса, и устьем задней соединительной артерии [3].

Офтальмические аневризмы являются сложными и опасными патологиями для открытой хирургии в связи с плохой визуализацией проксимальных участков интракраниальной части ВСА, ее функционально значимых ветвей и самой аневризмы, поскольку экранированы зрительным нервом, костными (передний наклоненный отросток, зрительный канал) и оболочечными структурами. В силу анатомических особенностей данной области рутинное наложение временных клипсов проксимальнее аневризмы с целью профилактики и остановки кровотечения, легко выполняемое при лечении аневризм каротидного бассейна другой локализации, при выключении параклиноидных аневризм невозможно.

Установлено, что значительная часть параклиноидных аневризм (ПклА) может быть отнесена к категории «сложных» по критериям N. Andaluz и соавт. [4], причем сразу по нескольким критериям. И это означает, что их радикальное выключение может представлять технические трудности не только для микрохирургических, но и внутрисосудистых вмешательств.

Знание топографо-анатомических особенностей проксимальных участков интракраниальной части ВСА является залогом успешного микрохирургического и внутрисосудистого лечения аневризм офтальмического сегмента. При изучении данного вопроса важно учитывать то, что номенклатура интракраниальной части ВСА и структур ее «анатомического окружения» противоречива и не общепризнана. Наиболее удобной и анатомически обоснованной, на наш взгляд, является классификация Bouthillier-Keller, в которой внутренняя сонная артерия подразделяется

на 7 сегментов: шейный, петрозальный, «рванный», кавернозный, клиноидный, офтальмический и коммуникантный. Положительной стороной данной классификации является цифровая нумерация сегментов ВСА «по току крови», что унифицирует ее с классификациями, описывающими другие церебральные артерии [5].

Клиническая картина аневризм офтальмического сегмента ВСА определяется типом течения заболевания, размерами и местом отхождения купола аневризмы. Отечественные исследователи по-разному систематизировали клинические варианты течения аневризматической болезни головного мозга [6]. Развитие неинвазивных методов лучевой диагностики, их широкая доступность для населения развитых стран, позволяют выделить 4 клинических варианта ее течения:

1) бессимптомный – аневризма является случайной находкой;

2) псевдоинфарктный – манифестация заболевания симптомами острого ишемического инсульта в бассейне несущей аневризму артерии при отсутствии клинических признаков объемного поражения головного мозга или кровоизлияния;

3) псевдотуморозный (паралитический) – манифестация заболевания симптомами объемного поражения головного мозга при отсутствии клинических признаков перенесенного ишемического инфаркта мозга или кровоизлияния;

4) геморрагический – клиническая и инструментальная картина острого или перенесенного кровоизлияния, даже при наличии симптомов объемного поражения головного мозга или острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу.

Выделяемый ранее «неклассифицируемый тип течения заболевания» на сегодняшний день утратил свое значение. У пациентов с КоА чаще встречаются бессимптомный и геморрагический варианты течения аневризматической болезни [7].

Аневризмы, манифестирующие только зрительными симптомами, встречаются относительно редко, и у совсем небольшого числа пациентов зрительные нарушения развиваются в результате разрыва аневризмы – нарушения остроты и полей зрения сопутствуют симптомам кровоизлияния. В опубликованных клинических сериях доля пациентов с разрывами КоА составляет 23–45% [8].

Принято считать, что КоА достоверно чаще выявляются у женщин и почти у каждого второго пациента сочетаются с аневризмами других локализаций. По данным некоторых клинических серий наблюдений, КоА чаще поражают артерии левого каротидного бассейна. Относительно размеров КоА сведения исследователей существенно расходятся, что связано с различием критериев стратификации, применяемой

авторами. Частота выявления гигантских аневризм (свыше 25 мм) составляет от 5 до 24% [9].

В отличие от аневризм других локализаций, потенциальная возможность выявления нейроофтальмологических симптомов повышает клиническую значимость и диагностическую ценность детального неврологического и нейроофтальмологического осмотров именно у пациентов с КоА. Помимо этого, при геморрагическом и псевдоинфарктном типе течения заболевания пациенты с КоА должны оцениваться по формализованным шкалам неврологического статуса и тяжести САК с доказанной прогностической значимостью [10].

Неинвазивные методы лучевой диагностики занимают сегодня ведущее место в верификации церебральных аневризм (ЦА), установлении размеров и точного места их расположения, оценке характера и тяжести внутричерепного кровоизлияния, а также в определении выраженности нарушений церебральной перфузии и ликвородинамики.

Среди методов лучевой диагностики особое место занимает компьютерная томография (КТ) в нативном и ангиографическом режимах. Роль КТ особенно высока в остром периоде разрыва аневризмы. Анализ нативного исследования позволяет в кратчайшее время установить факт кровоизлияния, определить его клинико-анатомическую форму, выявить такие угрожающие жизни осложнения, требующие немедленных оперативных вмешательств, как окклюзионная гидроцефалия и дислокационный синдром [11].

Непосредственная визуализация аневризмы осуществляется в ходе компьютерной (КТ-АГ) или магнитно-резонансной ангиографии (МРТ-АГ). Данные, получаемые в ходе КТ-АГ, обладают особой ценностью при планировании микрохирургических вмешательств на ПкЛА, так как обеспечивают оперирующего хирурга исчерпывающей информацией о положении аневризматического комплекса относительно костных структур основания черепа. Возможность определения анатомических взаимоотношений параклиноидных, клиноидных и интракавернозных аневризм с дуральными структурами основания черепа в настоящее время изучается [12].

Послеоперационная КТ является основным методом контроля качества клипирования, а также инструментом диагностики осложнений, связанных с течением аневризматической болезни (вторичная ишемия, гидроцефалия) и выполненным оперативным вмешательством.

Магнитно-резонансная ангиография, которой до недавнего времени отводилась роль скринингового метода диагностики ЦА, в настоящее время пересматривается в связи с разработкой новых режимов сканирования, позволяющих более точно идентифицировать сосудистые структуры головного мозга, в том

числе после открытого и внутрисосудистого лечения. Роль МРТ трудно переоценить при выработке стратегии лечения у пациентов с множественными аневризмами, так как в ряде случаев анализ МРТ может стать решающим в определении разорвавшейся аневризмы в составе множественных [13].

Дигитальная субтракционная ангиография (ДСА) остается «золотым стандартом» в верификации аневризм, хотя частота ее применения по мере совершенствования компьютерных и магнитно-резонансных томографов неуклонно сокращается. В настоящее время ДСА применяется во всех диагностически сложных случаях, в том числе тогда, когда выявить аневризму при КТ-АГ и МРТ-АГ не удалось. К достоинствам ДСА следует отнести: более высокую чувствительность при верификации блистерных и малых аневризм, более качественную визуализацию перфорирующих артерий, а также возможность детально оценивать вазоспазм и коллатеральное кровообращение, в том числе в ходе баллон-окклюзионных тестов [14].

Церебральная ангиография остается методом выбора при оценке качества выключения аневризм из кровотока, если используемые в ходе лечения расходные материалы (клипсы из кобальтовых сплавов, микроспирали) вызывают множественные артефакты при КТ-АГ. В ряде случаев ДСА бывает абсолютно необходима для планирования внутрисосудистых операций, особенно деконструктивных.

Недостатками метода являются: возможность повторного кровотечения из аневризмы во время проведения исследования и диссекции артерий по ходу внутрисосудистого доступа. К прогнозируемым осложнениям ЦАГ также относятся вазоконстрикция и ишемические осложнения во время и после процедуры, формирование тканевых гематом, ложных аневризм и артериовенозных соустьев в месте пункционного доступа; тромбоз лучевой артерии (при использовании лучевого доступа), возможность аллергических реакций на введение контрастных препаратов [15].

Таким образом, современные неинвазивные методы лучевой диагностики позволяют выстраивать стратегию лечения, планировать внутрисосудистые операции и выполнять микрохирургические вмешательства у значительного числа пациентов с ПкЛА аневризмами без проведения ДСА. При этом, сокращаются время обследования пациента, лучевая нагрузка и экономические затраты на лечение [16].

Тактика и техника оперативного лечения пациентов с КоА в значительной степени определяется местом ее непосредственного отхождения от ствола ВСА, связью с функционально значимыми ветвями, взаимоотношением с дуральными структурами основания черепа, направлением и размерами купола аневризмы, и ее связью со зрительными путями. В связи со значительной вариабельностью строения

КоА единая, общепризнанная классификация данной патологии не разработана.

Принято считать, что первая классификация каротидно-офтальмических аневризм была предложена в 1971 г. Р. Kothandaram и соавт. [17]. В последующем зарубежными и отечественными авторами предложено свыше 10 классификаций [8]. Анализ классификаций показал, что несмотря на их многообразие, в них больше сходства, чем различий. В подавляющем большинстве выделяют три ключевых типа аневризм: 1) дорсальной (верхней) поверхности ВСА, связанные с устьем глазной артерии, 2) медиальной поверхности ВСА, связанные с устьем верхней гипофизарной артерии, 3) вентральной (нижней) поверхностей ВСА. Помимо этого, ряд авторов внесли в свои классификационные схемы под собственными номинациями особые типы аневризм: «ствола ВСА», «каротидной пещеры», «субклиноидные» и «переходные» аневризмы [18, 19].

Аневризмы «ствола ВСА» были выделены в 2000 г. как отдельная группа аневризм супраклиноидного отдела ВСА, располагающиеся вне бифуркации ВСА и устьев ее боковых ветвей. У большинства пациентов такие аневризмы были выявлены на дорсальной и медиальной поверхностях ВСА. В ходе открытых операций лишь у 17% больных были верифицированы типичные мешотчатые аневризмы, а у оставшихся 83% – аневризмы блистерного и диссекционного типа [20].

Термин аневризмы «каротидной пещеры» впервые ввели S. Kobayashi и соавт. (1989) для небольшой подгруппы аневризм, располагающихся в небольшом углублении ТМО на вентромедиальной поверхности наиболее проксимальной интрадуральной части ВСА, получившем название «каротидной пещеры». Эти аневризмы могут располагаться как интрадурально, так и частично интракавернозно и «всегда создают проблемы во время операции» [21].

Группа «субклиноидных» аневризм впервые выделена в 1992 г. как редкий вариант мешотчатых аневризм проксимальной части латеральной поверхности ВСА, прилегающей к переднему наклоненному отростку [22]. Шейка «субклиноидных» аневризм частично или полностью располагается в клиноидном сегменте, а лежащий интрадурально купол частично или полностью экранирован передним наклоненным отростком. Отличительной особенностью этих аневризм является отсутствие связи шейки с устьем глазной артерии.

В 1993 г. вышла работа N.R. al-Rodhan и соавт., в которой на основании анализа большого клинического материала клиники Мейо предложена классификация «аневризм клиноидной области внутренней сонной артерии». В рамках этой классификации была выделена особая группа «переходных» аневризм,

шейка которых располагается интракавернозно, а купол интрадурально [19]. Несколько позже Т. Ohmoto и соавт. (1997) предложили к переходным аневризмам относить все случаи «частично интракавернозных аневризм», в том числе, когда шейка располагается интрадурально, а купол распространяется интракавернозно [7].

При подобной трактовке в группу «переходных» аневризм могут быть отнесены отходящие от медиальной поверхности ВСА «аневризмы каротидной пещеры», от латеральной поверхности ВСА – «субклиноидные» аневризмы, а также наиболее проксимальные аневризмы вентральной (задней) поверхности ВСА, купол и шейка которых нередко располагаются экстрадурально, что, на наш взгляд, рационально.

Вопрос классификации аневризм на является «схематическим», так как каждый из выделяемых подтипов аневризм определяет объем необходимой диссекции структур основания черепа, технику клипирования, целесообразность выполнения превентивного обходного шунтирования, риск развития зрительных нарушений и вынужденного треппинга внутренней сонной артерии и даже выбор метода исключения аневризмы.

Лечение аневризм офтальмического сегмента ВСА, как и других ЦА – оперативное. Причем как микрохирургическое, так и внутрисосудистое лечение пациентов с аневризмами офтальмического и смежного с ним клиноидного и кавернозного сегментов ВСА принято считать хирургией «повышенного риска». Это объясняется сложной анатомией и труднодоступностью этих участков ВСА для открытых вмешательств; ограниченной возможностью радикального исключения аневризм указанной локализации из кровообращения и высоким риском развития интра- и послеоперационных осложнений, в том числе со стороны зрительного анализатора.

В настоящее время исключение аневризм кавернозного и клиноидного отделов ВСА выполняется преимущественно внутрисосудистым методом. Для аневризм офтальмического сегмента, в том числе транзитных (частично располагающихся в клиноидном или кавернозном отделах), микрохирургические вмешательства остаются методом выбора, так как исключение таких аневризм внутрисосудистым методом в остром периоде кровоизлияния имеет ограничения.

Выполнение открытых операций на разорвавшихся ЦА сопряжено с повышенным риском развития интраоперационных кровотечений при контакте с куполом и выделении шейки аневризмы. В этой связи вопросы профилактики и контроля возникшего кровотечения из аневризм проксимальных участков интрадуральной части ВСА имеют особое значение, так как рутинное наложение временных клипсов проксимальнее аневризм, применяемое при лечении ЦА

других локализациях, в силу анатомических условий невозможно. Таким образом, основными техническими проблемами микрохирургических вмешательств на КоА являются:

- обеспечение адекватной визуализации аневризматического комплекса, который экранирован костными, дуральными, невральными структурами хиазмально-селлярной области;
- обеспечение раннего проксимального контроля возможного кровотечения из аневризмы,
- создание оптимальных условий для корректного позиционирования клипсов в сложных анатомических условиях, обеспечивающее радикальное выключение аневризмы, проходимость функционально значимых артерий и сохранность структур зрительного анализатора.

Для улучшения визуализации офтальмического сегмента ВСА при открытых операциях предложено несколько технических приемов: рассечение мембранозной части зрительного канала, резекция верхней стенки зрительного канала, резекция переднего наклоненного отростка, диссекция и мобилизация ВСА из дистального дурального кольца [23].

Технически наиболее простым приемом является рассечение «полулунной связки», формирующей мембранозную часть зрительного канала, что позволяет дополнительно визуализировать зрительный нерв на протяжении 2–3 мм [24]. Данная манипуляция позволяет в ограниченном числе случаев визуализировать устье глазной артерии и мобилизовать проксимальную часть шейки аневризмы, достаточную для позиционирования клипсы. Однако данной манипуляции часто бывает недостаточно для хорошей визуализации аневризматического комплекса и выполнения клипирования.

В таких случаях возможно дополнительно выполнить резекцию верхней стенки зрительного канала, или как ее еще называют, «оптическую фенестрацию» [25]. Принято считать, что впервые данный прием с целью декомпрессии зрительного нерва, сдавленного офтальмической аневризмой, не подлежащей клипированию, применили M.J. Hauser, H. Gass в 1952 г. [26]. В последующем собственную модификацию данной методики описали T. Iwabuchi и соавт. (1978). Оптическая фенестрация традиционно выполняется интрадуральным подходом и позволяет почти в два раза увеличить длину визуализируемой части ипсилатерального зрительного нерва, а также сделать доступными для микрохирургических манипуляций наиболее проксимальные участки дорсальной (верхней) поверхности офтальмического сегмента ВСА и устье глазной артерии [27].

Первые описания удаления наклоненного отростка при клипировании офтальмических аневризм датируются концом 60-х годов прошлого века. На сегод-

няшний день резекция переднего наклоненного отростка (ПНО) является рутинной краниобазальной процедурой. Предложено несколько вариантов ее технического исполнения: экстрадуральный [28], интрадуральный [29]. В ряде случаев производится комбинированная экстра-интрадуральная резекция ПНО, выполняемая при наличии у пациента костного сращения переднего и среднего наклоненных отростков, переднего и заднего наклоненных отростков посредством межклиноидного костного мостика, а также при большом размере отростка [30]. Удаление ПНО у пациентов с КоА сопряжено с риском кровотечения или разрыва аневризмы, особенно в случаях «субклиноидных аневризм». Также потенциально возможны: кровотечение из просвета кавернозного синуса, назальная ликворея, повреждение внутренней сонной артерии, зрительного и глазодвигательных нервов.

Удаление ПНО существенно увеличивает площадь дорсальной и латеральной поверхностей ВСА, визуализируемых при ипсилатеральном подходе. Однако данный прием не позволяет в достаточной мере улучшить визуализацию вентральной и медиальной поверхностей ВСА. Данная проблема может быть решена путем диссекции кавернозного синуса с мобилизацией внутренней сонной артерии из дистального, а при необходимости и из проксимального дурального кольца или путем применения контралатерального доступа [31].

Вопрос обеспечения проксимального контроля возможного кровотечения при лечении КоА до настоящего времени остается актуальным. Теоретически временное прекращение кровотока по офтальмическому сегменту может быть достигнуто путем пережатия ВСА в любом более проксимально расположенном ее участке или путем остановки кровообращения. В связи с этим в разное время для профилактики кровотечения из офтальмических аневризм предлагалось использовать: аппарат искусственного кровообращения, аденозин индуцированную асистолию, внутрисосудистую баллонокклюзию, пережатие ВСА в сонном канале, пережатие ВСА в клиноидном и кавернозном сегментах, пережатие ВСА на шее [32–35].

Каждая из перечисленных методик имеет достоинства и ограничения. Временное пережатие сонной артерии на шее как метод проксимального контроля начал применяться одним из первых и до настоящего времени остается «методом выбора». Интересно, что пережатие ВСА на шее длительное время была абсолютно легитимным методом лечения офтальмических аневризм, при этом, как не парадоксально, внутричерепные вмешательства на этих аневризмах выполнялись без проксимального контроля. Лишь в 1979 г. в работе Mineura K. и соавт. выделение сонной артерии на шее было постулировано, как абсолютно необходимая процедура при клипировании офтальмических

аневризм [36]. Существенный вклад в совершенствование данной методики внесли Н.Н. Batjer и D.S. Samson, предложившие в 1990 г. технику внутрисосудистой аспирации крови из аневризмы [37].

Следующим важным вопросом оперативной микрохирургии каротидно-офтальмических аневризм является выбор оптимального операционного доступа, который должен в сложных анатомических условиях создавать условия для безопасного подхода и качественной визуализации аневризматического комплекса с минимальной тракцией мозгового вещества и зрительных путей; обеспечивать радикальное клипирование аневризмы с сохранением проходимости функционально значимых артерий и вен, а также функций зрительного анализатора.

Поскольку элементы диссекции основания черепа применяются для адекватной визуализации, безопасного выделения и клипирования практически всех офтальмических аневризм, речь в данном случае идет о выборе метода краниотомии. Для доступа к офтальмическим аневризмам традиционно применяются переднебоковые краниоконвекситальные или краниоорбитальные краниотомии в стандартном, расширенном или «key-hole» исполнении.

На сегодняшний день такие «краниобазальные процедуры», как: резекция верхней стенки зрительного канала и ПНО, диссекция кавернозного синуса и мобилизация ВСА из «дуральных колец» исполнима из стандартной птериональной краниотомии [38]. Тем не менее, трудно не согласиться с тем, что использованием краниоорбитальных доступов создает предпосылки для выполнения операции с меньшей тракцией мозга.

Также принято считать, что операционное поле при использовании расширенных доступов обеспечивает наилучший полипроекционный обзор зоны вмешательства, более удобную диссекцию структур основания черепа; позволяет накладывать нескольких клипсов сложной конфигурации, в том числе фенестрированных и «больших клипсов» с увеличенной силой сжатия, по различным хирургическим траекториям [39]. Обратной стороной использования краниобазальных доступов является трудоемкость их исполнения, травматичность; облигатная разгерметизация орбиты и вскрытие придаточных пазух носа, что увеличивает частоту осложнений и ухудшает эстетические результаты операции.

В этой связи актуальным вопросом оперативной нейрохирургии является разработка технологий, позволяющих уменьшить травматичность открытых операций. На наш взгляд, основных путей «хирургического» решения данной проблемы три: уменьшение размеров краниотомии и операционной раны; выполнение проксимального контроля методами, не требующими доступа на шею; использование альтернативных

оперативных доступов к офтальмическим аневризмам и методов реваскуляризации.

Вопрос применения малых и сверхмалых краниотомий для лечения параклиноидных аневризм изучается давно. На сегодняшний день разработаны самые разнообразные варианты краниоконвекситальных и краниоорбитальных «key-hole» доступов к ПкЛА [40]. Недостатком данной стратегии является отсутствие универсальности – большинство авторов указывают на необходимость использования таких доступов по очень строгим показаниям. Некоторые эксперты высказывают сомнения в «безопасности» и целесообразности выполнения оперативных вмешательств на аневризмах с использованием сверхмалых краниотомий.

Вторым направлением, как уже было сказано, является осуществление проксимального контроля возможного кровотечения из основного операционного доступа путем мобилизации ВСА в клиноидном, кавернозном и петрозальном сегментах. Без сомнения, данные технические приемы избавляют пациента «от разреза на шее», что улучшают косметичность операции; однако все указанные методики сопряжены с риском развития других осложнений, связанных с поражением черепно-мозговых нервов, поэтому эффективность, безопасность и функциональные исходы этих приемов требуют дальнейшего изучения.

Третьим направлением является использование по особым показаниям нестандартных операционных доступов, например, контралатерального, который позволяет радикально выключать некоторые анатомические варианты каротидно-офтальмических аневризм без выполнения краниобазальных диссекций и контакта со зрительными путями. Одной из последних инноваций в данной области является разработка и внедрение трансназальной-транзбазальной хирургии церебральных аневризм и технологий церебральной реваскуляризации [41, 42].

В настоящее время серьезной альтернативой открытым операциям на аневризмах являются внутрисосудистые вмешательства. Их абсолютное число и доля среди всех выполняемых операций на разорвавшихся и интактных параклиноидных аневризмах неуклонно возрастают [43]. Во всех актуальных клинических рекомендациях постулируется приоритетность выключения разорвавшихся аневризм внутрисосудистым методом в случаях технической возможности выполнения пациенту обоих видов лечения. Вместе с тем, нельзя забывать то, что внутрисосудистые операции на параклиноидных аневризмах также как и микрохирургические, сопряжены с целым рядом технических сложностей и ограничений.

Во-первых, значительная доля КоА обладают неоптимальной для селективной внутрисосудистой окклюзии геометрией аневризматического комплекса и для их безопасного и радикального выключения

необходимо применение ассистирующих-технологий. Однако использование баллон и стент-ассистенции в остром периоде кровоизлияния сопровождается достоверно большим числом периоперационных осложнений [44]. Кроме того, в РФ имеются юридические ограничения, связанные с назначением двойной антиагрегантной терапии больным с ЦА, абсолютно необходимой для выполнения баллон и стент-ассистенции и имплантации потококотклоняющих устройств.

Во-вторых, не редки технические сложности, связанные с необходимостью сохранения кровотока по глазной артерии в случаях, когда ее устье частично или полностью исходит из купола аневризмы [45].

В-третьих, даже самые передовые внутрисосудистые технологии и имеют ограниченные возможности по устранению компрессии зрительных путей куполом больших, гигантских и, особенно, тромбированных и склерозированных аневризм; хотя в отдельных сериях улучшение зрительных функций у пациентов данного контингента возможно [46].

В-четвертых, радикальность выключения аневризм внутрисосудистым методом и частота рецидивов остается выше, чем у пациентов оперированных открыто, что имеет особое значение для пациентов молодого возраста [47].

В-пятых, у ряда больных внутрисосудистый доступ к аневризме и ее окклюзия по анатомическим или другим причинам ограничены или невозможны и, таким образом, микрохирургия на сегодняшний день остается методом выбора у значительной части больных данного контингента.

Функциональные результаты лечения пациентов с офтальмическими аневризмами в больших (более 50 наблюдений) клинических сериях не однозначны, летальность – от 0 до 15%, хороший результат – от 75 до 100%, плохие результаты – от 0 до 18% [48].

И это не удивительно, так как несмотря на обилие работ по данной проблематике, с позиций доказательной медицины специалисты да настоящего времени не имеют ответа на вопрос: «Какой метод лечения при данной патологии лучший?» При изучении данной проблемы приходится констатировать, что значительная часть публикаций «де факто» представляет собой анализ персональных клинических серий, малочисленных по числу наблюдений и трудно сопоставимых друг с другом, особенно когда речь идет о пациентах с разорвавшимися аневризмами [49].

Что же касается рандомизированных исследований, то в International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) из 2143 исследованных больных с параклиноидными аневризмами было всего 30, что недостаточно для того, чтобы считать данный вопрос окончательно решенным. Последние метаанализы, сравнивающие функциональные исходы пациентов с разорвавшимися и интактными офтальмическими аневризмами,

не выявляют достоверной разницы результатов клипирования и внутрисосудистой окклюзии микроспиралями, хотя имеется тенденция к лучшим результатам при имплантации потококотклоняющих устройств, особенно у пациентов с интактными аневризмами [50].

Таким образом, несмотря на значительное число публикаций, касающихся оперативного лечения КоА, в литературе недостаточно отражено в каких случаях предпочтительно использование микрохирургических и внутрисосудистых технологий. В отечественной литературе отсутствуют данные, сравнивающие технические результаты открытых и внутрисосудистых операций на ПклА; анализ осложнений, информация о ближайших и отдаленных результатах, в зависимости от варианта клинического течения заболевания. Учитывая большую медико-социальную значимость аневризматической болезни головного мозга, вышеизложенное вызывает необходимость дальнейших сравнительных исследований по проблеме лечения пациентов с аневризмами офтальмического сегмента внутренней сонной артерии с учетом реалий регионального здравоохранения.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: В.В. Ткачев

Написание статьи: И.Н. Север

Исправление статьи: Д.В. Литвиненко

Утверждение окончательной версии: В.В. Ткачев

Author contributions

Concept and design: Tkachev

Manuscript drafting: Sever

Manuscript revising: Litvinenko

Final approval of the version to be published: Tkachev

Литература/References

- Locksley HB. Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. Based on 6368 cases in the cooperative study. *J Neurosurg.* 1966;25(2):219–239. PMID: 5911370. <https://doi.org/10.3171/jns.1966.25.2.0219>
- Hoh BL, Carter BS, Budzik RF, Putman CM, Ogilvy CS. Results after surgical and endovascular treatment of paracaloid aneurysms by a combined neurovascular team. *Neurosurgery.* 2001;48(1):78–90. PMID: 11152364. <https://doi.org/10.1097/00006123-200101000-00014>
- Gibo H, Lenkey C, Rhoton AL Jr. Microsurgical anatomy of the supraclinoid portion of the internal carotid artery. *J Neurosurg.* 1981;55(4):560–574. PMID: 7277004. <https://doi.org/10.3171/jns.1981.55.4.0560>
- Andaluz N, Zuccarello M. Treatment strategies for complex intracranial aneurysms: review of a 12-year experience at the University of Cincinnati. *Skull Base.* 2011;21(4):233–242. PMID: 22470266. PMCID: PMC3312119. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1280685>
- Bouthillier A, van Loveren HR, Keller JT. Segments of the internal carotid artery: a new classification. *Neurosurgery.* 1996;38(3):425–433. PMID: 8837792. <https://doi.org/10.1097/00006123-199603000-00001>
- Коновалов А.Н. Хирургическое лечение артериальных аневризм головного мозга. Медицина; 1973.

- Konovalov AN. *Surgical Treatment of Cerebral Aneurysms*. Meditsina; 1973. (In Russ.).
7. Date I, Asari S, Ohmoto T. Cerebral aneurysms causing visual symptoms: their features and surgical outcome. *Clin Neurol Neurosurg*. 1998;100(4):259–267. PMID: 9879851. [https://doi.org/10.1016/s0303-8467\(98\)00047-x](https://doi.org/10.1016/s0303-8467(98)00047-x)
8. Andaluz N, Beretta F, Keller JT, Zuccarello M. Aneurysms of the ophthalmic (C6) segment of the internal carotid artery: clinical experience, treatment options, and strategies (part 2). *Neurosurgery Quarterly*. 2005;15(2):91–102. <https://doi.org/10.1097/01.wnq.0000162817.04741.bf>
9. Chen L, Kato Y, Karagiozov KL, et al. Usefulness of a simplified management scheme for paraclinoid aneurysms based on a modified classification. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26(4):388–396. PMID: 18753744. <https://doi.org/10.1159/000151679>
10. van Heuven AW, Dorhout Mees SM, Algra A, Rinkel GJ. Validation of a prognostic subarachnoid hemorrhage grading scale derived directly from the Glasgow Coma Scale. *Stroke*. 2008;39(4):1347–1348. PMID: 18309166. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.498345>
11. Крылов В.В., Григорьева Е.В. *КТ-ангиография аневризм головного мозга*. ООО «Принт-Студио»; 2020.
- Krylov VV, Grigorieva EV. *CT Angiography of Cerebral Aneurysms*. ООО «Print-Studio»; 2020. (In Russ.).
12. Крылов В.В., Винокуров А.Г., Дашьян В.Г., Лукьянчиков В.А., Полунина Н.А., Природов А.В. *Микрохирургия аневризм сосудов головного мозга*. АБС-пресс; 2022.
- Krylov VV, Vinokurov AG, Dashyan VG, Lukyanchikov VA, Polunina NA, Prirodov AV. *Microsurgery for Cerebral Aneurysms*. ABS-press; 2022. (In Russ.).
13. Под ред. Ш.Ш. Элиава. *Хирургическое лечение аневризм головного мозга в остром периоде кровоизлияния*. Издательство «ИП Т.А. Алексеева»; 2019.
- Eliava ShSh, ed. *Surgical Treatment of Cerebral Aneurysms in the Acute Stage of Hemorrhage*. Izdatelstvo “IP T.A. Alekseeva”; 2019. (In Russ.).
14. Sebök M, Dufour JP, Cenzato M, et al. When is diagnostic subtraction angiography indicated before clipping of unruptured and ruptured intracranial aneurysms? An international survey of current practice. In: Esposito G, Regli L, Cenzato M, Kaku Y, Tanaka M, Tsukahara T, eds. *Trends in Cerebrovascular Surgery and Interventions*. Springer; 2021:9–17. PMID: 35853120.
15. Alkhars H, Haq W, Al-Tayeb A, Sigounas D. Feasibility and safety of transradial aneurysm embolization: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg*. 2022;165:e110–e127. PMID: 35654332. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.05.112>
16. Hoh BL, Cheung AC, Rabinov JD, Pryor JC, Carter BS, Ogilvy CS. Results of a prospective protocol of computed tomographic angiography in place of catheter angiography as the only diagnostic and pretreatment planning study for cerebral aneurysms by a combined neurovascular team. *Neurosurgery*. 2004;54(6):1329–1342. PMID: 15157289. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000125325.22576.83>
17. Kothandaram P, Dawson BH, Krut RC. Carotid-ophthalmic aneurysms. A study of 19 patients. *J Neurosurg*. 1971;34(4):544–548. PMID: 5554360. <https://doi.org/10.3171/jns.1971.34.4.0544>
18. Tanaka Y, Hongo K, Tada T, et al. Radiometric analysis of paraclinoid carotid artery aneurysms. *J Neurosurg*. 2002;96(4):649–653. PMID: 11990802. <https://doi.org/10.3171/jns.2002.96.4.0649>
19. al-Rodhan NR, Piepgras DG, Sundt TM Jr. Transitional cavernous aneurysms of the internal carotid artery. *Neurosurgery*. 1993;33(6):993–998. PMID: 8134013. <https://doi.org/10.1227/00006123-199312000-00006>
20. Ogawa A, Suzuki M, Ogasawara K. Aneurysms at nonbranching sites in the supraclinoid portion of the internal carotid artery: internal carotid artery trunk aneurysms. *Neurosurgery*. 2000;47(3):578–586. PMID: 10981744. <https://doi.org/10.1097/00006123-200009000-00008>
21. Kobayashi S, Kyoshima K, Gibo H, Hegde SA, Take-mae T, Sugita K. Carotid cave aneurysms of the internal carotid artery. *J Neurosurg*. 1989;70(2):216–221. PMID: 2913220. <https://doi.org/10.3171/jns.1989.70.2.0216>
22. Korosue K, Heros RC. “Subclinoid” carotid aneurysm with erosion of the anterior clinoid process and fatal intraoperative rupture. *Neurosurgery*. 1992;31(2):356–360. PMID: 1513443. <https://doi.org/10.1227/00006123-199208000-00024>
23. Dolenc VV. A combined epi- and subdural direct approach to carotid-ophthalmic artery aneurysms. *J Neurosurg*. 1985;62(5):667–672. PMID: 3989589. <https://doi.org/10.3171/jns.1985.62.5.0667>
24. Altafulla JJ, Iwanaga J, Kikuta S, et al. The falciform ligament: anatomical study with microsurgical implications. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;195:106049. PMID: 32652394. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106049>
25. Baldoncini M, Luzzi S, Giotta Lucifero A, et al. Optic foraminotomy for clipping of superior carotid-ophthalmic aneurysms. *Front Surg*. 2021;8:681115. PMID: 34957196. PMCID: PMC8695686. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.681115>
26. Hauser MJ, Gass H. Optic nerve pressure by aneurysm relieved by decompression of optic nerve; report of a case. *AMA Arch Ophthalmol*. 1952;48(5):627–631. PMID: 12984895. <https://doi.org/10.1001/archoph.1952.00920010638011>
27. Iwabuchi T, Suzuki S, Sobata E. Intracranial direct operation for carotid-ophthalmic aneurysm by unroofing of the optic canal. *Acta Neurochir (Wien)*. 1978;43(3–4):163–169. PMID: 707174. <https://doi.org/10.1007/BF01587952>
28. Acioly MA, Hendricks BK, Cohen-Gadol A. Extradural clinoidectomy: an efficient technique for expanding the operative corridor toward the central skull base. *World Neurosurg*. 2021;145:557–566. PMID: 33348521. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.09.173>
29. Alejandro SA, Carrasco-Hernández JP, da Costa MDS, et al. Anterior clinoidectomy: intradural step-by-step en bloc removal technique. *World Neurosurg*. 2021;146:217–231. PMID: 33248309. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.11.002>
30. Tayebi Meybodi A, Lawton MT, Yousef S, et al. Anterior clinoidectomy using an extradural and intradural 2-step hybrid technique. *J Neurosurg*. 2018;130(1):238–247. PMID: 29473783. <https://doi.org/10.3171/2017.8.JNS171522>
31. Fries G, Perneczky A, van Lindert E, Bahadori-Mortasawi F. Contralateral and ipsilateral microsurgical approaches to carotid-ophthalmic aneurysms. *Neurosurgery*. 1997;41(2):333–343. PMID: 9257300. <https://doi.org/10.1097/00006123-199708000-00001>
32. Mack WJ, Ducruet AF, Angevine PD, et al. Deep hypothermic circulatory arrest for complex cerebral aneurysms: lessons learned. *Neurosurgery*. 2007;60(5):815–827. PMID: 17460516. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000255452.20602.C9>
33. Desai VR, Rosas AL, Britz GW. Adenosine to facilitate the clipping of cerebral aneurysms: literature review. *Stroke Vasc Neurol*. 2017;2(4):204–209. PMID: 29507781. PMCID: PMC5829927. <https://doi.org/10.1136/svn-2017-000082>
34. Shucart WA, Kwan ES, Heilman CB. Temporary balloon occlusion of a proximal vessel as an aid to clipping aneurysms of the basilar and paraclinoid internal carotid arteries: technical note. *Neurosurgery*. 1990;27(1):116–119. PMID: 2377267. <https://doi.org/10.1097/00006123-199007000-00017>
35. Wascher TM, Spetzler RF, Zabramski JM. Improved transdural exposure and temporary occlusion of the petrous internal carotid artery for cavernous sinus surgery. Technical note.

J Neurosurg. 1993;78(5):834–837. PMID: 8468617. <https://doi.org/10.3171/jns.1993.78.5.0834>

36. Mineura K, Kodama N, Suzuki J. Surgical treatment of the carotid-ophthalmic aneurysms (author's transl). *No Shinkei Geka.* 1979;7(3):233–237. (In Japanese). PMID: 440522.

37. Batjer HH, Samson DS. Retrograde suction decompression of giant paraclinoid aneurysms. Technical note. *J Neurosurg.* 1990;73(2):305–306. PMID: 2366090. <https://doi.org/10.3171/jns.1990.73.2.0305>

38. Ткачев В.В., Музлаев Г.Г., Порханов В.А. *Микрохирургия церебральных аневризм. Опыт регионального здравоохранения.* ГрейтПринт; 2019.

Tkachev VV, Muzlaev GG, Porhanov VA. *Microsurgery for Cerebral Aneurysms. Experience of Regional Health Care.* Greit-Print; 2019. (In Russ.).

39. Fukushima T, Inoue G, Zomorodi A, et al. Vascular lesions of the skull base. In: König A, Spetzger U, eds. *Surgery of the Skull Base.* Springer Cham; 2017:243–300.

40. Nathal E, Serrano-Rubio A, Benavides-Burbano CA, Rodríguez-Rubio HA. Paraclinoid aneurysms clipping through an extradural sphenoid ridge keyhole approach. *Acta Neurochir (Wien).* 2023;165(10):2837–2841. PMID: 37676506. PMCID: PMC10541827. <https://doi.org/10.1007/s00701-023-05760-x>

41. Tayebi Meybodi A, Borba Moreira L, Little AS, Lawton MT, Preul MC. Anatomical assessment of the endoscopic endonasal approach for the treatment of paraclinoid aneurysms. *J Neurosurg.* 2018;131(6):1734–1742. PMID: 30579271. <https://doi.org/10.3171/2018.6.JNS18800>

42. Kamide T, Misaki K, Uno T, Yoshikawa A, Uchiyama N, Nakada M. Extracranial-intracranial high-flow bypass as a rescue therapy for incomplete cerebral aneurysm occlusion after flow diversion: a case report. *Surg Neurol Int.* 2021;12:57. PMID: 33654560. PMCID: PMC7911044. https://doi.org/10.25259/SNI_836_2020

43. Rodriguez-Calienes A, Borjas-Calderón NF, Vivanco-Suarez J, et al. Endovascular treatment and microsurgical clipping for the management of paraclinoid intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg.* 2023;178:e489–e509. PMID: 37516140. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2023.07.108>

44. Zhang X, Zuo Q, Tang H, et al. Stent assisted coiling versus non-stent assisted coiling for the management of ruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis and systematic review. *J Neurointerv Surg.* 2019;11(5):489–496. PMID: 30842307. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2018-014388>

45. Michishita S, Ishibashi T, Yuki I, et al. Visual complications after coil embolization of internal carotid artery aneurysms at the ophthalmic segment. *Interv Neuroradiol.* 2021;27(5):622–630. PMID: 33615875. PMCID: PMC8493353. <https://doi.org/10.1177/1591019921996886>

46. Moon E, Park W, Song Y, Lee DH, Ahn JS, Park JC. Mass effect after flow diversion for unruptured large and giant cavernous or paraclinoid internal carotid artery aneurysm. *World Neurosurg.* 2023;180:e108–e116. PMID: 37690582. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2023.08.129>

47. Catapano JS, Koester SW, Srinivasan VM, et al. A comparative propensity-adjusted analysis of microsurgical versus endovascular treatment of unruptured ophthalmic artery aneurysms. *J Neurosurg.* 2021;136(5):1245–1250. PMID: 34653974. <https://doi.org/10.3171/2021.5.JNS211149>

48. Matano F, Tanikawa R, Kamiyama H, et al. Surgical treatment of 127 paraclinoid aneurysms with multifarious strategy: factors related with outcome. *World Neurosurg.* 2016;85:169–176. PMID: 26344635. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.08.068>

49. Nanda A, Javalkar V. Microneurosurgical management of ophthalmic segment of the internal carotid artery aneurysms: single-surgeon operative experience from Louisiana State University, Shreveport. *Neurosurgery.* 2011;68(2):355–371. PMID: 21135716. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3182039819>

50. Silva MA, See AP, Dasenbrock HH, Patel NJ, Aziz-Sultan MA. Vision outcomes in patients with paraclinoid aneurysms treated with clipping, coiling, or flow diversion: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Focus.* 2017;42(6):E15. PMID: 28565983. <https://doi.org/10.3171/2017.3.FOCUS1718>

Сведения об авторах

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 – ККБ № 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 – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; доцент кафедры хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5600-329X>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Irina N. Sever, Postgraduate Student, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0001-2039-7629>

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>

Vyacheslav V. Tkachev, Dr. Sci. (Med.), Head of the 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>

Conflict of interest: none declared.



Перспективы применения PCSK-9-модифицирующих агентов при остром коронарном синдроме

©А.М. Намитоков^{1,2*}, В.К. Зафираки², К.В. Карабахцьева²

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

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* А.М. Намитоков, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, apakella@mail.ru

Поступила в редакцию 22 августа 2023 г. Исправлена 10 ноября 2023 г. Принята к печати 20 ноября 2023 г.

Резюме

Пропотеиновая конвертаза субтилизин-кексин типа 9 представляет собой фермент, участвующий в регуляции уровня холестерина крови путем связывания и разрушения рецепторов липопротеина низкой плотности. Опорные исследования показали, что ингибирования данной молекулы с помощью моноклональных антител алирокумаба и эволокумаба, а также малой интерферирующей РНК инклизирана снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с ишемической болезнью сердца. Однако место этих препаратов в лечении пациентов с острым коронарным синдромом не определено.

В статье обсуждаются исследования по добавлению к терапии PCSK-9-модифицирующих агентов в острый период инфаркта миокарда, а также патофизиологические предпосылки для их применения.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, PCSK-9 ингибиторы, инклизирин, атеротромбоз

Цитировать: Намитоков А.М., Зафираки В.К., Карабахцьева К.В. Перспективы применения PCSK-9-модифицирующих агентов при остром коронарном синдроме. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(2):124–128. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-124-128>

Prospects of Using PCSK9 Inhibitors for Acute Coronary Syndrome

©Alim M. Namitokov^{1,2*}, Vitaliy K. Zafiraki², Karina V. Karabakhtsieva²

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

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Alim M. Namitokov, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, ulitsa 1 Maya 167, Krasnodar, 350086, Russian Federation, apakella@mail.ru

Received: August 22, 2023. Received in revised form: November 10, 2023. Accepted: November 20, 2023.

Abstract

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) is an enzyme involved in the regulation of blood cholesterol levels by binding to low-density lipoprotein receptors and promoting their degradation. Pivotal studies have shown that PCSK9 inhibition by monoclonal antibodies, alirocumab and evolocumab, and the small interfering RNA (inclisiran) reduces the risk of cardiovascular diseases in individuals with coronary heart disease. However, the place of the PCSK9 inhibitors in treatment of patients with acute coronary syndrome has not been determined yet.

The article discusses studies on the addition of PCSK9 inhibitors to therapy during the acute phase of myocardial infarction as well as pathophysiological prerequisites for their use.

Keywords: myocardial infarction, PCSK9 inhibitors, inclisiran, atherothrombosis

Cite this article as: Namitokov AM, Zafiraki VK, Karabakhtsieva KV. Prospects of using PCSK9 inhibitors for acute coronary syndrome. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(2):124–128. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-124-128>



Интенсивное развитие эндоваскулярных технологий и расширение сети ангиографических операционных существенно изменили парадигму лечения острого коронарного синдрома (ОКС) [1]. Следующим важным этапом оптимизации лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и вторичной профилактики должна была стать коррекция факторов риска, в особенности наиболее значимого из них – дислипидемии [2].

С момента открытия N.G. Seidah белка пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK-9) началась новая эра в фармакотерапии дислипидемий [3]. Стало очевидно, что инактивация данного белка способствует улучшению клиренса проатерогенных фракций холестерина, в частности, холестерина липопротеина низкой плотности (ХС-ЛПНП). В долгосрочной перспективе подобный подход обеспечивает значительное и стойкое снижение уровня ХС-ЛПНП и, как следствие, замедление процессов атерогенеза.

Кроме того, в исследовании N.A. Almontashiri и соавт. [4] и P. Burchardt и соавт. [5] было показано, что уровень PCSK-9 отчетливо повышается при инфаркте миокарда (ИМ), что потенциально должно приводить к ожидаемому эффекту – снижению функциональной способности рецепторов ХС-ЛПНП и как следствие – повышению уровня холестерина и его ремнантов. Однако, еще начиная с классических работ T. Fyfe [6], было показано, что уровень холестерина, наоборот, снижается в острую фазу ИМ. Указанные противоречия, вероятнее всего, связаны с изменением тактики лечения ИМ за прошедшие 50 лет – от консервативной медикаментозной к инвазивной и фармако-инвазивной. Таким образом, данные, полученные в современную реперфузионную эру лечения ИМ, являются более актуальными для нынешних кардиологов, в связи с чем место и роль PCSK-9 в патогенезе ИМ и эффекты, получаемые от фармакологической коррекции ее уровня, важны для пристального изучения.

С клинической точки зрения важен не сам факт повышения уровня циркулирующей PCSK-9 в крови у пациента с ИМ, а непосредственные последствия данного биохимического паттерна. На сегодняшний день есть все основания полагать, что повышенные уровни PCSK-9 непосредственно связаны как с увеличением реактивности тромбоцитов [7], так и повышением количества серьезных неблагоприятных событий по истечении 12 мес. после ИМ [7].

В опорных исследованиях с препаратами, снижающими уровень PCSK-9 – моноклональными антителами алирокумабом (ODYSSEY-OUTCOMES) и эволокумабом (FOURIER), а также с малой интерферирующей РНК инклизиромом (ORION) – было достигнуто снижение комбинированной конечной точки (МАССЕ) на 15, 20 и 24% соответственно [8–10]. Однако актуальным остается также вопрос о целесообразности

назначения данных препаратов в ранние сроки острого коронарного события.

В настоящее время в европейских и американских рекомендациях место препаратов на основе антител к PCSK-9 и инклизирому отражено в качестве важных гиполипидемических агентов, назначаемых в дополнение к статинам и эзетимибу при недостижении целевых значений ХС-ЛПНП (1,8 ммоль/л для АСС/АНА и 1,4 ммоль/л для ESC/EAS) [11, 12]. Хорошо известно, что первый год после ОКС является наиболее уязвимым периодом для развития повторного коронарного события [13–15], что обуславливает агрессивный подход к назначению как антитромботических агентов, так и гиполипидемических препаратов. Однако в рекомендациях не упоминается необходимость начала терапии ингибиторами PCSK-9 в острой фазе сосудистого события.

H. Chen и соавт. (2023) в своей работе выделили 4 основных аспекта потенциально благоприятного профиля воздействия ингибиторов PCSK-9 при ОКС: снижение уровня липидов, противовоспалительный эффект, регрессия атеросклеротической бляшки и снижение риска повторных событий [16].

Тем не менее, отсутствуют данные завершенных крупных многоцентровых специально спланированных исследований по изучению влияния на клинически значимые исходы терапии, направленной на PCSK-9, в остром периоде ИМ.

В двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование EVOPACS с участием 308 больных были включены пациенты с острым коронарным синдромом [17]. Целью исследования было заявлено изучение безопасности, осуществимости и эффективности добавления эволокумаба к стандартной терапии во время госпитальной фазы ИМ. В группу приема эволокумаба в дозе 420 мг рандомизировано 155 пациентов против 153 пациентов контрольной группы (плацебо). Отличительной особенностью дизайна исследования стало максимально раннее добавление к стандартной гиполипидемической терапии эволокумаба (до 24 ч от момента поступления) у пациентов с впервые выявленным ОКС, у которых достижение целевого значения ХС-ЛПНП представлялось маловероятным. Средний уровень холестерина ХС-ЛПНП снизился с 3,61 до 0,79 ммоль/л в группе эволокумаба против снижения с 3,42 до 2,06 ммоль/л в группе плацебо через 8 недель. Кроме того, в экспериментальной группе уровень общего холестерина снизился на 26,5%, апо-липопротеина В – на 34,2% и холестерина не-ХС-ЛПВП – на 34,6% через 8 недель по сравнению с группой контроля. Таким образом была показана высокая эффективность и безопасность в снижении уровня ХС-ЛПНП с помощью эволокумаба при его максимально раннем назначении. Ограничением

исследования явилась его краткосрочность (8 недель) и невозможность оценить клинические исходы подобного подхода.

Схожее по дизайну исследование с алирокумабом – EPIC-STEMI [18]. Было продемонстрировано, что ингибиторы PCSK9 значительно снижали уровни липидов в экспериментальной группе (алирокумаб 150 мг два раза в неделю) по сравнению с контрольной группой, что указывает на то, что раннее добавление к привычной терапии ингибиторов PCSK9 эффективно снижает уровни ХС-ЛПНП, независимо от их исходных уровней и базовой терапии статинами (снижение ХС-ЛПНП, алирокумаб vs контроль: $-22,3\%$, ДИ 95% : $-31,1$; $-13,5$ $p < 0,001$). Ограничениями исследования явились отсутствие результата по 23 пациентам из-за COVID-19, а также тот факт, что в группе плацебо шприц-ручка была без внутренней иглы, что могло привести к разослеплению как со стороны врача, так и со стороны пациента. В этом исследовании также не оценивалось влияние лечения на твердые конечные точки.

Алирокумаб показал значимое снижение уровня ХС-ЛПНП (по сравнению с исходным уровнем снижался на 64 мг/дл (-96 , -47) по сравнению с плацебо [$+1$ мг/дл (-25 , $+16$)] (первичная конечная точка) в краткосрочной перспективе (14 дней) в исследовании VCU-AlirocRT [19]. Важной особенностью исследования было то, что на момент рандомизации пациенты уже были на оптимальной терапии статинами (до госпитализации трое (15%) принимали розувастатин и 17 (85%) – аторвастатин). Ограничениями этого исследования стали небольшой размер выборки (20 пациентов), короткое последующее наблюдение с клиническими данными (14 дней) и одноцентровый характер исследования.

Исследований с инклизаном, подтверждающих эффективность и безопасность его применения в острейшем периоде ИМ в настоящий момент нет. Ожидаются результаты III фазы исследования VICTORION-INCEPTION в 2024 г., которое должно определить возможность добавления инклизана к стандартной терапии статинами и эзетимибу в госпитальном периоде лечения ИМ.

Несмотря на то что в исследованиях с ингибиторами PCSK-9 изучалось в основном их влияние на лабораторные показатели, имеется также ряд работ, демонстрирующих способность данной терапии влиять на размер и плотность атеросклеротической бляшки. Так, в исследовании RACMAN-AMI [20, 21] – многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании с участием 300 пациентов с острым ИМ – с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования, оптической когерентной томографии и спектроскопии изучалось среднее изменение процента атеросклеротического

объема. Пациенты до рандомизации получали базовое лечение статинами высокой интенсивности и начинали лечение ингибиторами PCSK9 (основная группа). Через 52 недели среднее изменение объема бляшки составило $-2,13\%$ в основной группе и $-0,92\%$ в группе плацебо [разница $-1,21\%$ (95% ДИ, от $-1,78$ до $-0,65\%$)], в то время как среднее изменение минимальной толщины фиброзной покрышки составило 62,67 мкм в группе алирокумаба и 33,19 мкм в группе плацебо [разница 29,65 мкм (95% ДИ, 11,75–47,55)]. Эти результаты свидетельствуют о том, что рано назначенные ингибиторы PCSK9 у пациентов в острейшем периоде ИМ стабилизируют коронарные бляшки и снижают липидное ядро внутри бляшки.

Ожидаемо сходные результаты получены в исследовании HUYGENS – многоцентровом двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании 3-й фазы. В исследование были включены 150 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, которые после чрескожного коронарного вмешательства были рандомизированы 1:1 в группу вмешательства (эволокумаб 420 мг 1 раз в мес. в течение 48 недель) и контрольную группу [22]. Изучалась толщина фиброзной капсулы, измеренная с помощью ОКТ через 50 недель наблюдения. В группе усиленной терапии статинами с эволокумабом достигалось достоверное увеличение минимальной толщины капсулы ($+42,7$ против $+21,5$ мкм, $p = 0,02$).

Таким образом, эффективность ингибиторов PCSK-9 как фармакологических агентов, способных снижать уровень ХС-ЛПНП в острый период ИМ не вызывает сомнений, как и безопасность данного подхода. Тем не менее, учитывая стоимость терапии данными препаратами возникает вопрос о целесообразности и фармако-экономической выгоде такой стратегии в ранние сроки ИМ. Необходимо проведение рандомизированных многоцентровых исследований с твердыми конечными результатами.

С точки зрения развития побочных эффектов и межлекарственного взаимодействия с другими применяемыми в острый период ИМ препаратами – антиагрегантами, антикоагулянтами, бета-адреноблокаторами и блокаторами системы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – пока отсутствуют данные в пользу каких-либо ограничений ранней агрессивной липид-снижающей стратегии.

Из потенциально положительных эффектов раннего подавления активности PCSK-9 стоит признать быстрое достижение максимально низких значений проатерогенных фракций: ХС-ЛПНП, аполипопротеина В, триглицеридов, а также некоторое снижение уровня липопротеина (а) [23].

Кроме того, терапия, начатая в стационаре, имеет высокие шансы на сохранение хорошего комплайенса после выписки.

Дальнейшие работы должны расширить наши представления в отношении ряда вопросов, затрагивающих лечение острых коронарных событий:

1) Какова роль PCSK-9 модифицирующих агентов в снижении протромбогенных факторов патогенеза ИМ – реактивности тромбоцитов и коагуляционных каскадов?

2) Приводит ли снижение концентрации, циркулирующей PCSK-9, к снижению уровня системного воспаления, обусловленного острой сосудистой катастрофой?

3) Самое главное – какова клиническая выгода и экономическая эффективность подхода, связанного с ранним назначением алирокумаба, эволокумаба и инклисирана, в отношении влияния на 30-дневную летальность от ИМ и частоту других клинически значимых исходов?

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: А.М. Намитокков,

В.К. Зафираки

Написание статьи: А.М. Намитокков, В.К. Зафираки,

К.В. Карабахчиева

Исправление статьи: В.К. Зафираки

Утверждение окончательной версии: А.М. Намитокков

Author contributions

Concept and design: Namitokov, Zafiraki

Manuscript drafting: Namitokov, Zafiraki, Karabakhtsieva

Manuscript revising: Zafiraki

Final approval of the version to be published: Namitokov

Литература/References

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021. Published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(15):1958–1959. PMID: 33309175. PMCID: PMC7755038. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
2. Chow CK, Islam S, Bautista L, et al. Parental history and myocardial infarction risk across the world: the INTERHEART study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(5):619–627. PMID: 21272754. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.054>
3. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(3):928–933. PMID: 12552133. PMCID: PMC298703. <https://doi.org/10.1073/pnas.0335507100>
4. Almontashiri NA, Vilmundarson RO, Ghasemzadeh N, et al. Plasma PCSK9 levels are elevated with acute myocardial infarction in two independent retrospective angiographic studies. *PLoS One*. 2014;9(9):e106294. PMID: 25180781. PMCID: PMC4152257. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106294>
5. Burchardt P, Rzeźniczak J, Dudziak J, et al. Evaluation of plasma PCSK9 concentrations, transcript of LDL receptor, as well as the total number of monocyte LDL receptors in acute coronary syndrome patients. *Cardiol J*. 2016;23(6):604–609. PMID: 27665855. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2016.0068>
6. Fyfe T, Baxter RH, Cochran KM, Booth EM. Plasma-lipid changes after myocardial infarction. *Lancet*. 1971;2(7732):997–1001. PMID: 4108108. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(71\)90322-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(71)90322-9)
7. Navarese EP, Kolodziejczak M, Winter MP, et al. Association of PCSK9 with platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome treated with prasugrel or ticagrelor: the PCSK9-REACT study. *Int J Cardiol*. 2017;227:644–649. PMID: 27810295. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.084>
8. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(2):2097–2107. PMID: 30403574. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
9. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–1722. PMID: 28304224. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
10. Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, Shah R. Meta-analysis of inclisiran for the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2020;134:69–73. PMID: 32892993. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.018>
11. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285–e350. Published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3237–3241. PMID: 30423393. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>
12. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. Published correction appears in *Eur Heart J*. 2020;41(44):4255. PMID: 31504418. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
13. Li S, Peng Y, Wang X, et al. Cardiovascular events and death after myocardial infarction or ischemic stroke in an older Medicare population. *Clin Cardiol*. 2019;42(3):391–399. PMID: 30697776. PMCID: PMC6712383. <https://doi.org/10.1002/clc.23160>
14. Abtan J, Bhatt DL, Elbez Y, et al; REACH Registry Investigators. Residual ischemic risk and its determinants in patients with previous myocardial infarction and without prior stroke or TIA: insights from the REACH Registry. *Clin Cardiol*. 2016;39(11):670–677. PMID: 27588731. PMCID: PMC6490735. <https://doi.org/10.1002/clc.22583>
15. Murphy A, Hamilton G, Andrianopoulos N, et al; Melbourne Interventional Group. One-year outcomes of patients with established coronary artery disease presenting with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2019;123(9):1387–1392. PMID: 30797559. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.01.037>
16. Chen H, Chen X. PCSK9 inhibitors for acute coronary syndrome: the era of early implementation. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1138787. PMID: 37200976. PMCID: PMC10185746. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1138787>
17. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients with Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20):2452–2462. PMID: 31479722. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010>
18. Mehta SR, Pare G, Lonn EM, et al. Effects of routine early treatment with PCSK9 inhibitors in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a randomised, double-blind, sham-controlled trial. *EuroIntervention*. 2022;18(11):e888–e896. PMID: 36349701. PMCID: PMC9743253. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-00735>

19. Trankle CR, Wohlford G, Buckley LF, et al. Alirocumab in acute myocardial infarction: results from the Virginia Commonwealth University Alirocumab Response Trial (VCU-AlirocRT). *J Cardiovasc Pharmacol.* 2019;74(3):266–269. PMID: 31356537. PMCID: PMC8336145. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000706>

20. Räber L, Ueki Y, Otsuka T, et al; PACMAN-AMI collaborators. Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction: the PACMAN-AMI randomized clinical trial. *JAMA.* 2022;327(18):1771–1781. PMID: 35368058. PMCID: PMC8978048. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5218>

21. Zanchin C, Koskinas KC, Ueki Y, et al. Effects of the PCSK9 antibody alirocumab on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction: a serial, multivessel, intravascular ultrasound, near-infrared spectroscopy and optical coherence tomography imaging study-rationale and design of the PACMAN-AMI trial. *Am Heart J.* 2021;238:33–44. PMID: 33951415. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.04.006>

22. Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, et al. Effect of evolocumab on coronary plaque phenotype and burden in statin-treated patients following myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022;15(7):1308–1321. PMID: 35431172. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.03.002>

23. Zhang Y, Suo Y, Yang L, et al. Effect of PCSK9 inhibitor on blood lipid levels in patients with high and very-high CVD risk: a systematic review and meta-analysis. *Cardiol Res Pract.* 2022;2022:8729003. PMID: 35529059. PMCID: PMC9072011. <https://doi.org/10.1155/2022/8729003>

Сведения об авторах

Намитокков Алим Муратович, к. м. н., заведующий кардиологическим отделением № 2 для больных с инфарктом миокарда, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. С.В. Очаповского; доцент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5866-506X>

Зафираки Виталий Константинович, д. м. н., профессор кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3883-8696>

Карабахцьева Карина Витальевна, ординатор кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1543-2987>

Финансирование

Исследование проведено при поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта № МФИ-20.1/63.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Alim M. Namitokov, Cand. Sci. (Med.), Head of Cardiology Unit No. 2 for Patients with Myocardial Infarction, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Associate Professor at Therapy Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5866-506X>

Vitaliy K. Zafiraki, Dr. Sci. (Med.), Professor at Therapy Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3883-8696>

Karina V. Karabakhtsieva, Resident, Therapy Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1543-2987>

Funding:

The study was supported by the Kuban Science Foundation under scientific project No. МФИ-20.1/63.

Conflict of interest: none declared.



Микробиологическая характеристика конкрементов почек у пациентов с мочекаменной болезнью

©В.Н. Павлов¹, А.М. Пушкарёв¹, В.Л. Медведев³, В.В. Сергеев², В.В. Чурбаков², И.А. Гимранова^{1*}, Г.Р. Газизуллина¹, Л.Р. Хакимова¹, Э.Р. Акрамова¹, Д.З. Валиахметова¹, С.Ш. Сабирзянов¹

¹ Башкирский государственный медицинский, Уфа, Россия

² Краевая клиническая больница № 2, Краснодар, Россия

³ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* И.А. Гимранова, Башкирский государственный медицинский университет, 450077, Уфа, ул. Ленина, 3, mia8408@mail.ru

Поступила в редакцию 5 марта 2024 г. Исправлена 28 марта 2024 г. Принята к печати 1 апреля 2024 г.

Резюме

В последние годы по всему миру отмечается тенденция к росту заболеваемости мочекаменной болезнью, а также к увеличению числа рецидивов камнеобразования. Данные по распространенности мочекаменной болезни варьируют от 1 до 20%. В некоторых странах отмечается увеличение показателя до 37%. По причине камнеобразования выделяют инфекционные, неинфекционные и образовавшиеся вследствие генетических заболеваний конкременты. Изменение в микробиоме мочи играет значительную роль в образовании инфекционных конкрементов. Целью работы было изучение современной литературы о роли бактерий в формировании конкрементов в почках. Полученные знания могут быть применены для исследования новых возможностей и улучшения понимания процессов камнеобразования. Нами были проанализированы научные публикации о составе микробиома мочи и конкрементов.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, микробиом, инфекционные конкременты

Цитировать: Павлов В.Н., Пушкарёв А.М., Медведев В.Л. и др. Микробиологическая характеристика конкрементов почек у пациентов с мочекаменной болезнью. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(2):129–134. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-129-134>

Microbiological Characteristics of Kidney Stones in Patients With Urolithiasis

©Valentin N. Pavlov¹, Aleksey M. Pushkarev¹, Vladimir L. Medvedev³, Vladimir V. Sergeev², Vasilii V. Churbakov², Irina A. Gimranova^{1*}, Gulnara R. Gazizullina¹, Liliya R. Khakimova¹, Elina R. Akramova¹, Diana Z. Valiakhmetova¹, Sabir Sh. Sabirzyanov¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

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

³ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Irina A. Gimranova, Bashkir State Medical University, ulitsa Lenina 3, Ufa, 450077, Russian Federation, mia8408@mail.ru

Received: March 5, 2024. Received in revised form: March 28, 2024. Accepted: April 1, 2024.

Abstract

In recent years, there has been an upward trend in the urolithiasis incidence worldwide and an increase in the recurrence of stone formation. Urolithiasis prevalence rates range from 1% to 20%. In some countries, there is an increase in rates up to 37%. Stones are classified into those caused by infections, non infectious causes, and genetic diseases. Alteration in urine microbiome plays a significant role in the infection stone formation. Our objective was to review the current literature on the role of bacteria in the formation of kidney concretions. The gained knowledge could be used to explore new possibilities and improve the understanding of stone formation. We analyzed articles on the composition of the urine microbiome and kidney stones.

Keywords: urolithiasis, microbiome, infection stones

Cite this article as: Pavlov VN, Pushkarev AM, Medvedev VL, et al. Microbiological characteristics of kidney stones in patients with urolithiasis. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(2):129–134. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-129-134>



Введение

Мочекаменная болезнь (МКБ) – это хроническое системное заболевание, являющееся следствием метаболических нарушений и/или влияния факторов внешней среды и проявляющееся образованием конкрементов в почках. Распространенность МКБ в мире варьирует от 1 до 20%, выше среди мужчин, чем среди женщин (соотношение 3:1) и проявляется в возрасте 40–50 лет [1]. По данным статистики, в Российской Федерации также наблюдается устойчивая тенденция к росту числа данного заболевания среди населения. В 2005 г. было зарегистрировано 656 911 случаев МКБ, в 2019 г. число выявленных случаев уже достигло 889 891, а в 2020 г. было диагностировано 790 330 случаев [2].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов от 2020 г., распространенность МКБ зависит от нескольких факторов, включая географические, климатические, этнические и диетические [3]. Камнеобразование также связано с генетическими мутациями, которые влияют на функцию белков, регулирующих транспортные процессы в почках [4, 5]. Впоследствии возникают изменения состава мочи, увеличивается содержание кальция и оксалата, а также уменьшается выведение цитрата [6]. Все это меняет условия для развития микроорганизмов в моче [7]. Диагноз МКБ устанавливается на основании физикальных, лабораторных и инструментальных методов исследования, основным из которых является мультиспиральная компьютерная томография. Мочекаменная болезнь может приводить к серьезным последствиям в организме человека, развитию инфекционных осложнений, острой и хронической почечной недостаточности. Важно разрабатывать новые методы скрининга на ранней стадии заболевания для своевременного эффективного лечения пациентов, а также профилактики развития осложнений и рецидивов [8].

Состав конкрементов почек

Существует в основном пять основных типов конкрементов в соответствии с минералогическим составом, включая оксалат кальция (CaOx) (65,9%), карбонат (15,6%), урат (12,4%), струвит (2,7%), брусит (1,7%) [9]. Камни могут быть классифицированы по нескольким характеристикам, включая этиологию, размер, локализацию, рентгенологические характеристики, минеральный состав и риск рецидива камнеобразования. Нефролитиаз может быть односторонним и двухсторонним. В зависимости от локализации различают конкременты чашечек, лоханки, мочеточника и мочевого пузыря. Камни можно подразделить на группы размером < 5 мм, 5–10 мм, 10–20 мм и > 20 мм. Струвитные конкременты являются инфекционными и состоят в основном из фосфатов магния

и аммония; они формируются из мочи при смещении pH в щелочную сторону. Наиболее распространенной причиной образования струвитных камней выступает бактериальная инфекция, повышающая pH мочи от нормально-кислотной к нейтральной или щелочной за счет расщепления мочевины. К бактериурии и, соответственно, к риску развития струвитных камней приводят различные заболевания органов мочеполовой системы (инфравезикальная обструкция, нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей), а также наличие инородных тел в организме (мочевые катетеры, мочеточниковые стенты, нефростомические дренажи). У женщин фосфатные камни встречаются в два раза чаще, чем у мужчин [10].

На первом месте в минералогическом составе конкрементов стоит оксалат кальция. Образованию таких камней способствуют недостаток витаминов, калия и магния, а также частое потребление пищи, богатой кальцием, оксалатами, пуринами и мочевой кислотой [11]. Уратные камни состоят из кристаллов мочевой кислоты или ее солей. Образовываются при подагре, нарушении синтеза пуринов и избыточном отложении солей мочевой кислоты в тканях [12]. Цистиновые камни в почках образуются из-за наследственного заболевания, называемого цистинурией. При этом заболевании аминокислота цистин не всасывается в почечных канальцах. Ввиду ее нерастворимости в моче, цистин оседает в форме кристаллов, что способствует камнеобразованию. Цистиновые конкременты чаще встречаются у мужчин [13]. Одной из редких форм являются холестериновые камни, обладающие мягкой консистенцией [14]. Коралловидные камни почек являются особым типом конкрементов, так как являются сложными для удаления и требуют комбинированного эндоурологического подхода, а также приводят к хронической почечной недостаточности. Они чаще встречаются у женщин с инфекциями мочевыводящих путей [15].

Роль микробиома мочевыводящих путей в камнеобразовании

В последние годы проведено большое количество исследований, где подтверждается гипотеза о возможной роли микробиома мочевыводящих путей на образование конкрементов в почках. Анализ тонких срезов камней из оксалата кальция (CaOx) с применением оптических методов показал, что процесс их формирования происходит в среде различных биомолекул, в том числе, возможно, продуцируемых микроорганизмами [16–18]. В результате исследования обнаружено, что значительная доля камней содержит бактерии и грибы [19]. Возможно, процесс биоминерализации камней в почках может частично контролироваться биомолекулами, которые производят микроорганизмы, находящиеся в мочевыводящих путях.

Различные исследования показали, что у пациентов, у которых формируются определенные типы камней, существует постоянный микробиом мочи [16, 20]. Бактерии играют важную роль в поддержании здоровья урогенитального тракта, а нарушения баланса местной микробиоты могут привести к развитию различных урологических заболеваний, включая инфекции мочевыводящих путей, развитие мочекаменной болезни и даже онкологические процессы [21, 22].

Многие исследования указывают на то, что существуют значимые ассоциации бактерий в формировании камней в почках [23–27]. При этом некоторые роды бактерий в мочевыводящих путях, а именно *Acinetobacter*, *Bifidobacterium*, *Corynebacterium*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus* и *Streptococcus*, являются доминирующими бактериями у пациентов с МКБ [11, 16]. Также есть предположение о том, что дисбаланс микробиоты мочи может быть основной причиной нефролитиаза и рецидивов камнеобразования [21, 28]. Для понимания роли бактерий мочевыводящих путей в образовании камней исследователи использовали различные *in vitro* и *in vivo* системы. Например, Т. Hobbs и соавт. (2018) представили двухступенчатый биореактор, моделирующий органы мочеполовой системы для изучения роли *Proteus mirabilis* в образовании струвитных камней [29]. Созданная модель достоверно воспроизводила различные факторы, влияющие на формирование камней, включая движение бактерий из заполненного мочевого пузыря против потока мочи (из почки в мочеточник) и далее в почку с последующим камнеобразованием. В результате данного исследования ученые пришли к выводу, что струвитные камни, вызванные *P. mirabilis*, обусловлены перемещением микроорганизмов между мочевым пузырем и почками, их прикреплением и образованием биопленок, а также повышением pH мочи. Все эти процессы сопровождаются микрокристаллическим ростом и слиянием, что приводит к образованию камней [29].

Также были изучены механизмы, через которые бактерии мочевыводящих путей способствуют образованию камней из оксалата кальция (CaOx) [5]. Исследования показывают, что *E. coli* часто обнаруживаются как в центре, так и на поверхности камней CaOx, что свидетельствует о том, что данные микроорганизмы не случайно обнаружены в конкременте, а непосредственно связаны с его образованием [20, 30, 31]. Хотя точный механизм пока не изучен, есть предположение, что бактерии мочевыводящих путей могут располагаться на поверхности камней и служат источником для роста кристаллов, обеспечивая дополнительные точки прикрепления. Опыты *in vitro* показали, что некоторые уropатогены, такие как *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*, способствуют

росту и склеиванию кристаллов CaOx [32]. Дополнительные исследования показали, что *E. coli* стимулируют кристаллизацию и агрегацию CaOx через жгутики, которые могут облегчать рост и склеивание кристаллов как через стимуляцию образования бактериальной биопленки, так и через связывание кристаллов посредством белков жгутиков [33]. В ходе другого исследования были изучены участки CaOx, брушита и струвита у 11 пациентов с рецидивом камнеобразования [34]. Анализ секвенирования 16S РНК показал наличие ассоциаций бактерий и грибов, включая роды *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Aspergillus niger*. Кроме того, помимо данных, основанных на последовательностях ДНК, бактериальные клетки были обнаружены также встроенными оптически и хорошо сохранившимися в аморфных сферах гидроксиапатита, а также в веерах игольчатых кристаллов брушита и струвита [34]. Эти результаты указывают на связь микробиома с процессами формирования камней CaOx, брушита и струвита. Хотя известно, что бактериальная уреазная активность может привести к образованию инфекционных камней, механизмы влияния метаболических функций, связанных с микробиомом, на литогенез CaOx и брушитных камней требуют дополнительного изучения [35]. Возможно, микробиота, ассоциированная с камнями CaOx и брушита, может быть просто сопутствующим элементом в микробиоме мочи, вовлекающим в формирование матрицы камня по мере его образования [36].

В исследовании J. Xie и соавт. (2020) изучен состав микробиома мочи у мужчин с кальциевыми камнями в почках и проведено сравнение его состава с таковым у здоровых мужчин [11]. Интересно, что авторы использовали образцы мочи, взятые как из мочевого пузыря, так и из почечной лоханки участников, и не отметили существенных различий в составе микробиома мочи у двух рассматриваемых групп. Однако результаты показали, что в моче мочевого пузыря от пациентов с камнями в почках микробиологическое разнообразие было представлено повышенным содержанием грамотрицательных бактерий типа *Proteobacteria* и пониженным содержанием представителей типа *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. Относительная численность *Faecalibacterium sp.* и *Lactobacillus sp.* также была ниже в моче из почечной лоханки, собранной у больных нефролитиазом, чем в моче мочевого пузыря у здоровых пациентов. Стоит отметить, что в моче из почечной лоханки, собранной у больных нефролитиазом, отмечалась более высокая средняя представленность бактерий *Anoxybacillus sp.* и более низкая средняя представленность бактерий *Fusobacterium sp.*, чем в моче мочевого пузыря.

В другом исследовании А. Zampini и соавт. (2019) выявлено, что бактерии рода *Lactobacillus*

наиболее распространены в моче здоровых людей, тогда как представители семейства бактерий *Enterobacteriaceae* были наиболее распространены в группе пациентов с камнями. Таким образом, авторы пришли к выводу, что микробиом мочи может играть важную роль в возникновении мочекаменной болезни, а род *Lactobacillus* и семейство *Enterobacteriaceae* при этом имеют важное значение для предотвращения и развития заболевания соответственно [20]. Также при сравнении состава микробиоты камней и мочи выяснилось, что значительно большее содержание бактерий рода *Ureaplasma*, *Escherichia-Shigella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Enterobacterales* и *Enterococcaceae* наблюдалось в образцах камней. В моче добровольцев, не страдающих нефролитиазом, было определено больше представителей нескольких родов, принадлежащих к типу *Firmicutes*, таких как *Finegoldia*, *Anaerococcus*, *Peptoniphilus* и *Veillonella*. *Corynebacterium* (*C. lawsonella*, *C. orynebacterium*), *Bifidobacteriaceae* (*B. alloscardovia*, *B. coriobacteriaceae*), *Lactobacillus*, *Limosilactobacillus* и *Facklamia*, также эти бактерии были наиболее распространены в средней порции мочи здоровых людей по сравнению с мочой пациентов больных уролитиазом или образцами камней [21].

S.Y. Hong и соавт. (2020) определили, что в моче из чашечно-лоханочной системы с камнем и без камня выявлено 10 и 12 типов бактерий соответственно. Доминирующим типом в обеих группах были *Proteobacteria* (89,44 и 83,28%), за ними следовали *Firmicutes* (5,90 и 8,79%) и *Actinobacteria* (3,65 и 4,07%). В моче обнаружено 102 и 134 рода соответственно. Доминирующим родом бактерий в моче лоханочной области с камнем были *Acinetobacter* (36,15%), за ним следовали *Cupriavidus* (23,77%), *Sphingomonas* (8,63%), *Pseudomonas* (7,45%) и *Staphylococcus* (5,37%). В моче лоханочной области без камня основными родами были *Acinetobacter* (35,98%), *Cupriavidus* (19,34%), *Pseudomonas* (9,15%), *Sphingomonas* (7,51%) и *Lactobacillus* (5,18%). На видовом уровне *Cupriavidus pauculus*, *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Acinetobacter ursingii* вошли в пятерку наиболее распространенных таксонов в обеих группах [37].

Также с помощью секвенирования выявлено, что наиболее распространенными родами в образцах мочи и камней были *Escherichia* (29,7%), *Lactobacillus* (12,8%), *Staphylococcus* (10,3%), *Gardnerella* (7,3%) и *Streptococcus* (7,3%) [38]. При исследовании камней почки было определено, что доминирующими бактериями являлись *Gardnerella sp.*, *Megaphaera sp.*, *A. omnicoles*, *Atopobium sp.*, *Sneathia sp.* и *Prevotella sp.*, а в моче преобладали *Lactobacillus jensenii* [38]. При исследовании образцов мочи показано, что большую часть составляли бактерии типов *Proteobacteria* и *Firmicutes* [8]. Выявлено, что количе-

ство *Corynebacterium sp.* в образцах мочи из чашечно-лоханочной системы с наличием в ней конкремента было значительно выше, чем в образцах с отсутствием камней в ЧЛС почки. Кроме того, у представительниц женского пола были выделены бактерии таких родов как *Staphylococcus*, *Pontibacter*, *Sphingomonas*, *Propionibacterium* и *Prevotella*, тогда как у представителей мужского пола доминировали *Sphingomonas sp.*, *Bifidobacterium sp.*, *Acinetobacter sp.*, *Pontibacter sp.* и *Delftia sp.* [39].

Выводы

Таким образом, в обзоре были рассмотрены новейшие исследования, касающиеся механизмов камнеобразования в почках, с особым вниманием к роли микробиома мочи чашечно-лоханочной системы почек. Микробиота мочевыводящих путей играет сложную и многогранную роль в организме. Нарушение баланса микроорганизмов, обнаруженное при различных заболеваниях мочевыделительной системы, может считаться одним из важных факторов в формировании конкрементов в почках. Однако из-за существующих ограничений в исследованиях, некоторые аспекты камнеобразования в почках остаются недостаточно изученными. Необходимы дальнейшие исследования для определения этиопатогенетической роли микробиома в процессе формирования конкрементов. Это позволит разработать новые методы профилактики и лечения мочекаменной болезни.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования: все авторы

Сбор, анализ и интерпретация данных: все авторы

Подготовка и редактирование текста: все авторы

Утверждение окончательного варианта статьи: все авторы

Author contributions

Concept and design: All authors

Acquisition, analysis, or interpretation of data: All authors

Manuscript drafting and revising: All authors

Final approval of the version to be published: All authors

Литература/References

1. Российское общество урологов. Клинические рекомендации «Мочекаменная болезнь». Российское общество урологов; 2019.

Russian Society of Urology. Clinical Guidelines. Urolithiasis. Russian Society of Urologists; 2019. (In Russ.).

2. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В. и др. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации с 2005 по 2020 гг. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2022;15(2):10–17. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-10-17>

Kaprin AD, Apolikhin OI, Sivkov AV, et al. The incidence of urolithiasis in the Russian Federation from 2005 to 2020. *Experimental and Clinical Urology*. 2022;15(2):10–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-10-17>

3. Türk C, Neisius A, Petrik A, et al. *EAU Guidelines on Urolithiasis*. European Association of Urology; 2020.

4. Thorleifsson G, Holm H, Edvardsson V, et al. Sequence variants in the CLDN14 gene associate with kidney stones and bone mineral density. *Nat Genet.* 2009;41(8):926–930. PMID: 19561606. <https://doi.org/10.1038/ng.404>
5. Yang Y, Miao L, Lu Y, Wang S. The genetics of urinary microbiome, an exploration of the trigger in calcium oxalate stone. *Front Genet.* 2023;14:1260278. PMID: 37854058. PMCID: PMC10579592. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1260278>
6. Foley KF, Boccuzzi L. Urine calcium: laboratory measurement and clinical utility. *Laboratory Medicine.* 2010;41(11):683–686. <https://doi.org/10.1309/lm9so94znbhedntm>
7. Laube N, Pullmann M, Hergarten S, Schmidt M, Hesse A. The alteration of urine composition due to stone material present in the urinary tract. *Eur Urol.* 2003;44(5):595–599. PMID: 14572760. [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(03\)00365-8](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(03)00365-8)
8. Gao H, Lin J, Xiong F, Yu Z, Pan S, Huang Y. Urinary microbial and metabolomic profiles in kidney stone disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:953392. PMID: 36132987. PMCID: PMC9484321. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.953392>
9. Ye Z, Zeng G, Yang H, et al. The status and characteristics of urinary stone composition in China. *BJU Int.* 2020;125(6):801–809. PMID: 30958622. <https://doi.org/10.1111/bju.14765>
10. Robinson TE, Hughes EAB, Wiseman OJ, Stapley SA, Cox SC, Grover LM. Hexametaphosphate as a potential therapy for the dissolution and prevention of kidney stones. *J Mater Chem B.* 2020;8(24):5215–5224. PMID: 32436557. <https://doi.org/10.1039/d0tb00343c>
11. Xie J, Huang JS, Huang XJ, et al. Profiling the urinary microbiome in men with calcium-based kidney stones. *BMC Microbiol.* 2020;20(1):41. PMID: 32111156. PMCID: PMC7049185. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01734-6>
12. Pazos Pérez F. Uric acid renal lithiasis: new concepts. *Contrib Nephrol.* 2018;192:116–124. PMID: 29393127. <https://doi.org/10.1159/000484286>
13. Moussa M, Papatsoris AG, Abou Chakra M, Moussa Y. Update on cystine stones: current and future concepts in treatment. *Intractable Rare Dis Res.* 2020;9(2):71–78. PMID: 32494553. PMCID: PMC7263987. <https://doi.org/10.5582/irdr.2020.03006>
14. Hung JA, Li CH, Geng JH, Wu DW, Chen SC. Dyslipidemia increases the risk of incident kidney stone disease in a large Taiwanese population follow-up study. *Nutrients.* 2022;14(7):1339. PMID: 35405952. PMCID: PMC9000795. <https://doi.org/10.3390/nu14071339>
15. Стяжжина С.Н., Токарева В.Ю., Гильфанов А.М. Мочекаменная болезнь. Коралловидный камень левой почки. Клинический случай. *Столица науки.* 2020;(4):150–157.
16. Styazhnikina SN, Tokareva VY, Gilfanov AM. Urolithiasis disease. Coral stone of the left kidney. Clinical case. *Stolitsa nauki.* 2020;(4):150–157. (In Russ.).
17. Dornbier RA, Bajic P, Van Kuiken M, et al. The microbiome of calcium-based urinary stones. *Urolithiasis.* 2020;48(3):191–199. PMID: 31240349. <https://doi.org/10.1007/s00240-019-01146-w>
18. Schwaderer AL, Wolfe AJ. The association between bacteria and urinary stones. *Ann Transl Med.* 2017;5(2):32. PMID: 28217697. PMCID: PMC5300853. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.11.73>
19. Sivaguru M, Saw JJ, Williams JC Jr, et al. Geobiology reveals how human kidney stones dissolve in vivo. *Sci Rep.* 2018;8(1):13731. PMID: 30213974. PMCID: PMC6137216. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31890-9>
20. Sivaguru M, Saw JJ, Wilson EM, et al. Human kidney stones: a natural record of universal biomineralization. *Nat Rev Urol.* 2021;18(7):404–432. PMID: 34031587. <https://doi.org/10.1038/s41585-021-00469-x>
21. Zampini A, Nguyen AH, Rose E, Monga M, Miller AW. Defining dysbiosis in patients with urolithiasis. *Sci Rep.* 2019;9(1):5425. PMID: 30932002. PMCID: PMC6443657. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41977-6>
22. Lemberger U, Pjevac P, Hausmann B, et al. The microbiome of kidney stones and urine of patients with nephrolithiasis. *Urolithiasis.* 2023;51(1):27. PMID: 36596939. PMCID: PMC9810570. <https://doi.org/10.1007/s00240-022-01403-5>
23. Li JKM, Chiu PKF, Ng CF. The impact of microbiome in urological diseases: a systematic review. *Int Urol Nephrol.* 2019;51(10):1677–1697. PMID: 31301004. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02225-y>
24. Flannigan RK, Battison A, De S, et al. Evaluating factors that dictate struvite stone composition: a multi-institutional clinical experience from the EDGE Research Consortium. *Can Urol Assoc J.* 2018;12(4):131–136. PMID: 29319486. PMCID: PMC5905542. <https://doi.org/10.5489/cuaj.4804>
25. Galán-Llopis JA, Sánchez-Pellicer P, Navarro-López V. Role of microbiome in kidney stone disease. *Curr Opin Urol.* 2023;33(2):84–89. PMID: 36210763. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000001051>
26. Jung HD, Cho S, Lee JY. Update on the effect of the urinary microbiome on urolithiasis. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(5):951. PMID: 36900094. PMCID: PMC10001284. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13050951>
27. Daudon M, Dessombz A, Frochot V, et al. Comprehensive morpho-constitutional analysis of urinary stones improves etiological diagnosis and therapeutic strategy of nephrolithiasis. *Comptes Rendus Chimie.* 2016;19(11–12):1470–1491. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2016.05.008>
28. 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>
29. Hong SY, Xia QD, Yang YY, et al. The role of microbiome: a novel insight into urolithiasis. *Crit Rev Microbiol.* 2023;49(2):177–196. PMID: 35776498. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2022.2045899>
30. Hobbs T, Schultz LN, Lauchnor EG, Gerlach R, Lange D. Evaluation of biofilm induced urinary infection stone formation in a novel laboratory model system. *J Urol.* 2018;199(1):178–185. PMID: 28827106. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.08.083>
31. Barr-Beare E, Saxena V, Hilt EE, et al. The interaction between Enterobacteriaceae and calcium oxalate deposits. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139575. PMID: 26448465. PMCID: PMC4598009. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139575>
32. Tavichakorntrakool R, Prasongwattana V, Sungkeeree S, et al. Extensive characterizations of bacteria isolated from catheterized urine and stone matrices in patients with nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(11):4125–4130. PMID: 22461670. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs057>
33. Chutipongtanate S, Sutthimethakorn S, Chiangjong W, Thongboonkerd V. Bacteria can promote calcium oxalate crystal growth and aggregation. *J Biol Inorg Chem.* 2013;18(3):299–308. Published correction appears in *J Biol Inorg Chem.* 2013;18(4):485–486. PMID: 23334195. <https://doi.org/10.1007/s00775-012-0974-0>
34. Kanlaya R, Naruepantawart O, Thongboonkerd V. Flagellum is responsible for promoting effects of viable *Escherichia coli* on calcium oxalate crystallization, crystal growth, and crystal aggregation. *Front Microbiol.* 2019;10:2507. PMID: 31749785. PMCID: PMC6848068. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02507>
35. Saw JJ, Sivaguru M, Wilson EM, et al. In vivo entombment of bacteria and fungi during calcium oxalate, brushite, and struvite

urolithiasis. *Kidney360*. 2020;2(2):298–311. PMID: 35373025. PMCID: PMC8740987. <https://doi.org/10.34067/KID.0006942020>

35. Flannigan R, Choy WH, Chew B, Lange D. Renal struvite stones--pathogenesis, microbiology, and management strategies. *Nat Rev Urol*. 2014;11(6):333–341. Published correction appears in *Nat Rev Urol*. 2014;11(6):page after 341. PMID: 24818849. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.99>

36. Miller AW, Penniston KL, Fitzpatrick K, Agudelo J, Tasian G, Lange D. Mechanisms of the intestinal and urinary microbiome in kidney stone disease. *Nat Rev Urol*. 2022;19(12):695–707. PMID: 36127409. <https://doi.org/10.1038/s41585-022-00647-5>

37. Hong SY, Yang YY, Xu JZ, Xia QD, Wang SG, Xun Y. The renal pelvis urobiome in the unilateral kidney stone patients revealed by 2bRAD-M. *J Transl Med*. 2022;20(1):431. PMID: 36153619. PMCID: PMC9509602. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03639-6>

38. Al KF, Joris BR, Daisley BA, et al. Multi-site microbiota alteration is a hallmark of kidney stone formation. *Microbiome*. 2023;11(1):263. PMID: 38007438. PMCID: PMC10675928. <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01703-x>

39. Liu F, Zhang N, Wu Y, et al. The pelvis urinary microbiome in patients with kidney stones and clinical associations. *BMC Microbiol*. 2020;20(1):336. PMID: 33153435. PMCID: PMC7643416. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01992-4>

Сведения об авторах

Павлов Валентин Николаевич, д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой урологии и онкологии, Башкирский государственный медицинский университет (Уфа, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>

Пушкарёв Алексей Михайлович, д. м. н., профессор кафедры урологии и онкологии, Башкирский государственный медицинский университет (Уфа, Россия). <https://orcid.org/0009-0002-6826-3133>

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>

Сергеев Владимир Витальевич, к. м. н., заведующий отделением урологии № 1, Краевая клиническая больница № 2 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4625-9689>

Чурбаков Василий Вячеславович, врач-уролог, отделение урологии № 1, Краевая клиническая больница № 2 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6442-6161>

Гимранова Ирина Анатольевна, к. м. н., заведующая кафедрой фундаментальной и прикладной микробиологии, Башкирский государственный медицинский университет (Уфа, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3330-9437>

Газизуллина Гульнара Раилевна, заведующая лабораторией микробиома человека, Башкирский государственный медицинский университет (Уфа, Россия). <https://orcid.org/0009-0005-2508-7901>

Хакимова Лилия Ралисовна, к. б. н., доцент кафедры фундаментальной и прикладной микробиологии, Башкирский государственный медицинский университет (Уфа, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0979-0283>

Акрамова Элина Ринатовна, магистр 1-го года обучения по направлению 06.04.01 Биология, Башкирский государственный медицинский университет (Уфа, Россия). <https://orcid.org/0009-0000-1289-9365>

Валиахметова Диана Земфировна, магистр 1-го года обучения по направлению 06.04.01 Биология, Башкирский государственный медицинский университет (Уфа, Россия). <https://orcid.org/0009-0005-6666-8497>

Сабирзянов Сабир Шамильевич, ординатор кафедры урологии и онкологии, Башкирский государственный медицинский университет (Уфа, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4044-0396>

Финансирование

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (Приоритет 2030).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Author credentials

Valentin N. Pavlov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Urology and Oncology Department, Bashkir State Medical University (Ufa, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>

Aleksey M. Pushkarev, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Urology and Oncology Department, Bashkir State Medical University (Ufa, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0002-6826-3133>

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 Urology Center, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8335-2578>

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>

Vasily V. Churbakov, Urologist, Urology Unit No. 1, Regional Clinical Hospital No. 2 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6442-6161>

Irina A. Gimranova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Fundamental and Applied Microbiology, Bashkir State Medical University (Ufa, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3330-9437>

Gulnara R. Gazizullina, Head of the Laboratory of Human Microbiome, Bashkir State Medical University (Ufa, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0005-2508-7901>

Liliya R. Khakimova, Cand. Sci. (Bio.), Associate Professor at the Department of Fundamental and Applied Microbiology, Bashkir State Medical University (Ufa, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0979-0283>

Elina R. Akramova, 1st Year Master's Student (Biology), Bashkir State Medical University (Ufa, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0000-1289-9365>

Diana Z. Valiakhmetova, 1st Year Master's Student (Biology), Bashkir State Medical University (Ufa, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0005-6666-8497>

Sabir Sh. Sabirzyanov, Resident, Urology and Oncology Department, Bashkir State Medical University (Ufa, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4044-0396>

Funding:

The work was funded by the Strategic Academic Leadership Program of the Bashkir State Medical University (Priority-2030).

Conflict of interest: none declared.

