

Наименование издания:

«Инновационная
медицина Кубани»
№4(16)/2019

Учредитель:

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

Главный редактор:

Порханов В.А.

Издатель:

ООО Медиахолдинг
«Кубанькурортресурс»,
350000, г. Краснодар,
ул. Красная, 113, оф. 403,
тел. 8 (861) 259-36-36

Тираж: 500 экземпляров

Адрес редакции:

350029, г. Краснодар,
ул. Российская, 140,
тел. 8 (861) 252-83-34,
imk-jourmail@mail.ru,
http://inovmed.elpub.ru

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

Регистрационный номер:

ПИ № ФС 77-63978

Периодичность издания:

4 раза в год

Ответственный редактор:

С.А. Шевчук
E-mail: imk-journal@mail.ru

Перевод:

Т.М. Поповчук,
О.А. Резникова

Адрес типографии:

ООО «Полибит 1»,
350020, г. Краснодар,
ул. Держинского, 5
Заказ № 7264 от 18.12.2019 г.
Дата выхода: 25.12.2019 г.

Подписка

Подписку на журнал «Инновационная медицина Кубани» можно оформить в любом почтовом отделении России. Индекс издания – 43412 по каталогу «Пресса России».

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

Воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. Авторские материалы могут не отражать точку зрения редакции. Ответственность за достоверность информации в рекламных материалах несут рекламодатели.

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

Инновационная медицина Кубани

Научно-практический рецензируемый журнал

4(16) • 2019

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В.А. Порханов – д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Е.Д. Космачева, д.м.н., профессор
(Краснодар)

Г.Г. Музлаев, д.м.н., профессор
(Краснодар)

А.А. Афаунов, д.м.н., профессор
(Краснодар)

Ж. Массард, д.м.н., профессор
(Страсбург, Франция)

Г. Варела, д.м.н., профессор
(Саламанка, Италия)

П. Филоссо, д.м.н., профессор
(Турин, Италия)

А.А. Воротников, д.м.н., профессор
(Ставрополь)

А.Н. Блаженко, д.м.н., профессор
(Краснодар)

М.А. Барабанова, д.м.н., профессор
(Краснодар)

Н.Е. Иванова, д.м.н., профессор
(Санкт-Петербург)

М.И. Коган, д.м.н., профессор
(Ростов-на-Дону)

В.Л. Медведев, д.м.н., профессор
(Краснодар)

Е.В. Болотова, д.м.н., профессор
(Краснодар)

И.В. Михайлов, д.м.н., профессор
(Краснодар)

В.В. Голубцов, д.м.н., профессор
(Краснодар)

А.В. Поморцев, д.м.н., профессор
(Краснодар)

И.М. Быков, д.м.н., профессор
(Краснодар)

Ю.П. Малышев, д.м.н., профессор
(Краснодар)

А.Г. Барышев, д.м.н. (Краснодар)

Л.В. Шульженко, д.м.н.
(Краснодар)

К.О. Барбухатти, д.м.н.
(Краснодар)

А.Н. Федорченко, д.м.н.
(Краснодар)

И.А. Пашкова, д.м.н. (Краснодар)

Е.Ф. Филиппов, д.м.н. (Краснодар)

В.В. Ткачев, д.м.н. (Краснодар)

И.С. Поляков, к.т.н. (Краснодар)

В.П. Леонов, к.т.н. (Анапа)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Л.А. Бокерия, д.м.н., профессор,
академик РАН (Москва)

А.А. Потапов, д.м.н., профессор,
академик РАН (Москва)

И.И. Затевахин, д.м.н., профессор,
академик РАН (Москва)

Р.С. Акчурин, д.м.н., профессор,
академик РАН (Москва)

С.Ф. Гончаров, д.м.н., профессор,
академик РАН (Москва)

А.М. Караськов, д.м.н., профессор,
академик РАН (Новосибирск)

А.Ш. Хубутия, д.м.н., профессор,
академик РАН (Москва)

И.Н. Пронин, д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН (Москва)

В.Е. Сеницын, д.м.н., профессор
(Москва)

К.Г. Жестков, д.м.н., профессор
(Москва)

П.К. Яблонский, д.м.н., профессор
(Санкт-Петербург)

П.В. Царьков, д.м.н., профессор
(Москва)

В.Д. Паршин, д.м.н., профессор
(Москва)

И.Е. Тюрин, д.м.н., профессор (Москва)

С.Н. Алексеенко, д.м.н. (Краснодар)

В.Л. Зельман, д.м.н., профессор
(Лос-Анджелес, США)

Р. Флорс, д.м.н., профессор
(Нью-Йорк, США)

П. Голдстроу, д.м.н., профессор
(Лондон, Великобритания)

П. Тома, д.м.н., профессор
(Марсель, Франция)

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

Publication name:
Innovative Medicine of Kuban
#4(16)/2019

Founder:
State Public Health Budget
Institution "Scientific Research
Institute – S.V. Ochapovsky
Regional Clinic Hospital # 1",
Krasnodar Region, Ministry
of Public Health

Editor-in-Chief:
V. A. Porhanov

Publisher:
JSC "KubanKurortResurs",
of. 403, 113, Krasnaya street,
Krasnodar, 350000
Phone: +7 (861) 259-36-36
Print run: 500 copies

Editorial Office Address:
140, Rossiyskaya str.,
Krasnodar, 350086,
Phone: +7 (861) 252-83-34,
iml-journal@mail.ru,
<http://inovmed.elpub.ru>

Journal "Innovative Medicine
of Kuban" is registered in
the Federal Service for
Supervision in the Sphere of
Communication, Information
Technology and Mass
Communications, 09.12.2015

Registration number:
ПИ № ФС 77 – 63978

Published quarterly

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

Translator:
T.M. Popovchuk,
O.A. Reznikova

Printing-Office Address:
JSC 'Politbit 1',
5, Dzerzhinskogo,
Krasnodar, 350020
Order # 7264, 18.12.2019
Issue date 25.12.2019

The editorial board of the journal
report that in the publication the
principles of the International
organization «Committee on
Publication Ethics» are observed
(Committee On Publication
Ethics – COPE).

The published materials are
not to be used without written
consent of the editorial board.
Published materials may be
other from editorial staff points
of view. The advertisers are
responsible for the accuracy of
the information contained in
advertisement.

This journal is included in the
national information analysis
system – Russian Science
Citation Index (RSCI) and is
registered in Scientific electronic
library eLIBRARY.RU, the license
agreement No. 444-08/2016.

Innovative Medicine of Kuban

Peer - Reviewed Scientific and Practical Journal

4(16) • 2019

EDITOR-IN-CHIEF:

V.A. Porhanov, Full Professor, Academician (Full Member) of
Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine)

EDITORIAL BOARD

E.D. Kosmacheva, Dr. Sci. (Medicine),
Professor (Krasnodar)
G.G. Muzlaev, Dr. Sci. (Medicine), Professor
(Krasnodar)
A.A. Afaunov, Dr. Sci. (Medicine), Professor
(Krasnodar)
G. Massard, Dr. Sci. (Medicine),
Full Professor (Strasbourg, France)
G. Varela, Dr. Sci. (Medicine) (Salamanca,
Spain)
P. Filosso, Dr. Sci. (Medicine) (Torino, Italy)
A.A. Vorotnikov, Dr. Sci. (Medicine),
Professor (Stavropol)
A.N. Blazhenko, Dr. Sci. (Medicine),
Professor (Krasnodar)
M.A. Barabanova, Dr. Sci. (Medicine),
Professor (Krasnodar)
N.E. Ivanova, Dr. Sci. (Medicine), Professor
(Saint Petersburg)
M.I. Kogan, Dr. Sci. (Medicine), Professor
(Rostov-on-Don)
V.L. Medvedev, Dr. Sci. (Medicine), Professor
(Krasnodar)

E.V. Bolotova, Dr. Sci. (Medicine), Professor
(Krasnodar)
I.V. Mikhailov, Dr. Sci. (Medicine),
Professor (Krasnodar)
V.V. Golubtsov, Dr. Sci. (Medicine),
Professor (Krasnodar)
A.V. Pomortsev, Dr. Sci. (Medicine),
Professor (Krasnodar)
I.M. Bykov, Dr. Sci. (Medicine)
Professor (Krasnodar)
Y.P. Malyshev, Dr. Sci. (Medicine),
Professor (Krasnodar)
A.G. Baryshev, Dr. Sci. (Medicine) (Krasnodar)
L.V. Shulzhenko, Dr. Sci. (Medicine) (Krasnodar)
K.O. Barbukhatti, Dr. Sci. (Medicine) (Krasnodar)
A.N. Fedorchenko, Dr. Sci. (Medicine) (Krasnodar)
I.A. Pashkova, Dr. Sci. (Medicine) (Krasnodar)
E.F. Philippov, Dr. Sci. (Medicine) (Krasnodar)
V.V. Tkachev, Dr. Sci. (Medicine) (Krasnodar)
I.S. Polyakov, Candidate of Sciences
(Medicine), (Krasnodar)
V.P. Leonov, Candidate of Technical Sciences
(Anapa)

EDITORIAL COUNCIL

L.A. Bockeria, Academician (Full Member)
of Russian Academy of Sciences, Doctor of
Sciences (Medicine), Full Professor (Moscow)
A.A. Potapov, Academician (Full Member)
of Russian Academy of Sciences, Doctor of
Sciences (Medicine), Full Professor (Moscow)
I.I. Zatevakhin, Academician (Full Member)
of Russian Academy of Sciences, Doctor of
Sciences (Medicine), Full Professor (Moscow)
R.S. Akchurin, Academician (Full Member)
of Russian Academy of Sciences, Doctor of
Sciences (Medicine), Full Professor (Moscow)
S.F. Goncharov, Academician (Full Member)
of Russian Academy of Sciences, Doctor of
Sciences (Medicine), Full Professor (Moscow)
A.M. Karaskov, Academician (Full Member)
of Russian Academy of Sciences, Doctor of
Sciences (Medicine), Full Professor
(Novosibirsk)
A.Sh. Khubutiya, Academician (Full Member)
of Russian Academy of Sciences, Doctor of
Sciences (Medicine), Full Professor (Moscow)
I.N. Pronin, Doctor of Sciences (Medicine),
Professor (Krasnodar), Corresponding Member

of Russian Academy of Sciences, Full
Professor (Moscow)
V.E. Sinitin, Doctor of Sciences
(Medicine), Professor (Krasnodar)
K.G. Zhestkov, Doctor of Sciences
(Medicine), Full Professor (Moscow)
P.K. Yablonsky, Doctor of Sciences
(Medicine), Full Professor (Saint Petersburg)
P.V. Tsarkov, Doctor of Sciences (Medicine),
Full Professor (Moscow)
V.D. Parshin, Doctor of Sciences
(Medicine), Full Professor (Moscow)
I.E. Turin, Doctor of Sciences (Medicine),
Full Professor (Moscow)
S.N. Alekseenko, Doctor of Sciences
(Medicine) (Krasnodar)
V.L. Zelman, Doctor of Sciences (Medicine),
Full Professor (Los Angeles, USA)
R. Flores, Doctor of Sciences (Medicine),
Full Professor (New York, USA)
P. Goldstraw, Doctor of Sciences (Medicine), Full
Professor (London, Great Britain)
P. Thomas, Doctor of Sciences (Medicine),
Full Professor (Marseille, France)

The journal is included in the List of Leading Peer-Reviewed Scientific Journals and Publications where the main scientific results, doctoral dissertations and PhD theses should be published.

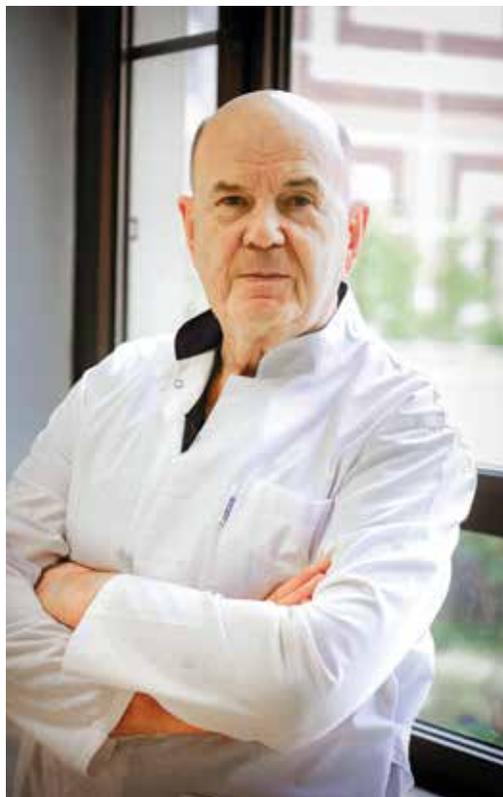
СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	6	ORIGINAL ARTICLES	6
А.А. Скопец ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ	6	A.A. Skopets EXPERIENCE OF EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION IN OBSTETRICS AND GINECOLOGY	6
А.Е. Боков, С.Г. Млявых, А.А. Булкин, А.Я. Алейник, М.В. Растеряева ПРОБЛЕМА НЕСООТВЕТСТВИЙ МЕЖДУ РЕЗУЛЬТАТАМИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ И ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ РЕНТГЕНОВСКОЙ ДЕНСИТОМЕТРИИ	12	A.E. Bokov, S.G. Mlyavykh, A.A. Bulkin, A.Y. Aleynik, M.V. Rasteryeva THE PROBLEM OF MISMATCHES BETWEEN CT SCAN AND DXA RESULTS	12
А.В. Матюшкин, А.Х. Мустафин АНАЛИЗ И МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЧЕРЕПНЫХ НЕРВОВ ПРИ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕКТОМИИ	18	A.V. Matyusjkin, A.H. Mustafin ANALYSIS AND METHODS OF PREVENTION OF CRANIAL NERVES INJURY DURING CAROTID ENDARTERECTOMY	18
В.Л. Коробка, С.В. Толстопятов, Р.О. Даблиз, А.М. Шаповалов БИЛИАРНАЯ ДЕКОМПРЕССИЯ У БОЛЬНЫХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ	24	V.L. Korobka, S.V. Tolstopyatov, R.O. Dabliz, A.M. Shapovalov BILIARY DECOMPRESSION IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE	24
Е.П. Голубинская, Т.Г. Филоненко, Ю.А. Ермола, А.В. Кубышкин, М.А. Кальфа, Т.В. Крамарь, А.В. Герасченко ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СУРФАКТАНТ-АССОЦИИРОВАННОГО БЕЛКА ПРИ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ	32	E.P. Golubinskaya, T.G. Filonenko, Y.A. Ermola, A.V. Kubishkin, M.A. Kalfa, T.V. Kramar, A.V. Geraschenko IMMUNOHISTOCHEMICAL EVALUATION OF SURFACTANT-ASSOCIATED PROTEIN IN FIBROSIS-CAVERNOUS PULMONARY TUBERCULOSIS	32
М.И. Коган, В.Л. Медведев, И.В. Михайлов, П.В. Шорников, М.Е. Ефремов ПУТИ РЕШЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ НОКТУРИЕЙ, У ПАЦИЕНТОВ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	40	M.I. Kogan, V.L. Medvedev, I.V. Mikhailov, P.V. Shornikov, M.E. Efremov WAYS OF SOLVING DIAGNOSTIC PROBLEMS CAUSED BY NOCTURIA IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA	40
В.А. Бывальцев, А.А. Калинин, М.А. Алиев, В.В. Шепелев, Б.Р. Юсупов, Б.М. Аглаков РАЗРАБОТКА ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МНОГОУРОВНЕВЫМИ ДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА	47	V.A. Byvaltsev, A.A. Kalinin, M.A. Aliyev, V.V. Shepelev, B.R. Yusupov, B.M. Aglakov DEVELOPMENT OF DIFFERENTIATED SURGICAL TECHNIQUE FOR TREATING PATIENTS WITH MULTILEVEL DEGENERATIVE DISEASES OF CERVICAL SPINE	47

СЛУЧАИ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ	55	CASE REPORTS	55
Г.Г. Петрик, Е.Д. Космачева, С.В. Бутаева, М.И. Шевченко, Д.В. Соколова, А.С. Соколова БИЛАТЕРАЛЬНАЯ ФЕОХРОМОЦИТОМА И ОПУХОЛЬ ТОЩЕЙ КИШКИ ПРИ НЕЙРОФИБРОМАТОЗЕ 1 ТИПА	55	G.G. Petrik, E.D. Kosmacheva, S.V. Butaeva, M.I. Shevchenko, D.V. Sokolova, A.S. Sokolova BILATERAL PHEOCHROMOCYTOMA AND A TUMOR OF THE JEJUNUM WITH NEUROFIBROMATOSIS OF TYPE 1	55
А.В. Сергеев, А.Н. Катрич КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ ТЕКСТИЛЬНОГО ИНОРОДНОГО ТЕЛА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА	62	A.V. Sergeev, A.N. Katrich CLINICAL CASE FOR DIAGNOSIS OF TEXTILOMA IN GASTROINTESTINAL TRACT	62
ОБЗОРЫ	66	REVIEWS	66
О.А. Бейлерли, И.Ф. Гареев МИКРО-РНК КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ ПРИ НЕЙРОБЛАСТОМАХ	66	O.A. Beylerli, I.F. Gareev MICRO-RNA AS THERAPEUTIC TARGETS FOR NEUROBLASTOMAS	66
Е.Н. Плахотина, Т.Н. Белоусова, Н.Б. Кузина ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОАКСИАЛЬНЫХ БЛОКАД В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ ПРИ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯХ	72	E.N. Plakhotina, T.N. Belousova, N.B. Kuzina THE USE OF NEURAXIAL BLOCKADES IN OBSTETRIC PRACTICE FOR THROMBOCYTOPENIA	72
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	78	GUIDELINES FOR AUTHORS	77

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ, АВТОРЫ И ЧИТАТЕЛИ!



7 ноября в НИИ–ККБ №1 состоялась 8-я Европейская школа торакальной хирургии. В двухдневном научном форуме участвовали специалисты из медицинских центров России, Европы и Азии. Опыт по развитию технологий лечения органов грудной клетки делились именитые специалисты: президент Европейского общества торакальных хирургов (ESTS), профессор Страсбургского Университета Жильбер Массард (Франция); президент Российской ассоциации торакальных хирургов, профессор Петр Яблонский (г. Санкт-Петербург); профессор торакальной хирургии Университетской больницы Гонзало Варела (г. Саламанка, Испания); профессор торакальной хирургии Турина Луиджи Филосо (г. Турин, Италия); руководитель отдела торакальной хирургии New Hospitals Давид Гиоргадзе (г. Тбилиси, Грузия) и др.

Участники обменялись мнениями о главных направлениях развития диагностики и лечения органов грудной клетки. В их числе: современные методики оперативных вмешательств при торакальной травме и раке пищевода, новые возможности малоинвазивной хирургии, особенности редких бронхопластических операций, трансплантация лёгких. Из операционной велась прямая трансляция кадаверных вмешательств: российские врачи продемонстрировали тактику оперативного лечения при ранении крупных сосудов средостения. В формате «живой» хирургии состоялись две сложнейшие высокотехнологичные операции: резекция трахеи и протезирование каркасности грудной клетки.

Этот выпуск журнала по-прежнему наполнен публикациями, которые будут полезны практикующим специалистам. Надеюсь вас заинтересует опыт применения ЭКМО в акушерстве и гинекологии. При работе мультидисциплинарной команды эта технология может быть использована в послеродовом периоде, перевешивая риски кровотечений или тромбозов, с благоприятными результатами для матери и плода.

Интересна описанная разработка дифференцированной хирургической тактики при лечении пациентов с многоуровневыми дегенеративными заболеваниями шейного отдела позвоночника. Предложены последние данные о микроРНК в нейробластоме с акцентом на те, которые участвуют в прогрессировании опухоли, метастазировании и имеют лекарственную устойчивость. Кроме того, обсуждено их потенциальное применение в терапии. Трансдуоденальные эндоскопические методики – альтернатива способам дренирования желчных путей при тяжелой механической желтухе и желтухе средней тяжести доброкачественной этиологии. Этот же путь дренирования может использоваться как паллиативное лечение больных с опухолями органов гепатопанкреатобилиарной зоны. Надеюсь, каждый читатель найдет полезную информацию для себя.

Этот год близится к завершению. Он был наполнен новыми достижениями. Я желаю в наступающем 2020 здоровья, новых профессиональных побед и стабильности во всем!

*Главный редактор, Заслуженный врач РФ,
д.м.н., профессор, академик РАН В.А. ПОРХАНОВ*

DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-6-11

А.А. Скопец

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия

✉ А.А. Скопец, ГБУЗ НИИ–ККБ №1, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167, e-mail: alskop1961@mail.ru

Цели	Все чаще экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) используется при тяжелой сердечной и легочной недостаточности у гинекологических больных, беременных женщин и пациенток в послеродовом периоде. Важно отметить, что клинические результаты применения методики и особенности ведения такой категории больных оценены недостаточно глубоко. Это исследование представляет опыт применения технологии ЭКМО у пациенток гинекологического и акушерского профиля в перипартальном периоде.
Методы	В исследование были включены гинекологические больные, беременные женщины и пациентки в послеродовом периоде, получавшие поддержку с помощью ЭКМО в отделении анестезиологии и реанимации с 1 ноября 2009 г. по 1 сентября 2019 г. Данные проанализированы ретроспективно. Предварительная задача состояла в том, чтобы охарактеризовать обстоятельства и клинические характеристики пациентов, получавших ЭКМО; описать их ведение во время беременности, при родах и в послеродовом периоде; оценить результаты лечения матерей и плодов и сообщить о кровотечениях и тромботических осложнениях.
Результаты	За период исследования с помощью ЭКМО было пролечено 7 пациенток акушерско-гинекологического профиля. Среди них – 2 беременные, 4 – послеродовые и 1 – гинекологическая. Средний возраст составил 27,0 лет, средний гестационный срок беременности – 27,5 недель. Пять пациенток (71,4%) были выписаны из лечебного учреждения с полным выздоровлением. Фетальная выживаемость в группе беременных и послеродовых женщин составила 5 (80,8%). Одна пациентка успешно родила с использованием ЭКМО. Геморрагические осложнения развились у 3 человек (42,8%) и были вызваны диссеминированным внутрисосудистым свертыванием. Никаких осложнений у плода, связанных с ЭКМО, не было.
Выводы	При работе мультидисциплинарной команды опытных специалистов технология ЭКМО может быть использована в гинекологии, у беременных и женщин в послеродовом периоде, перевешивая риски кровотечений или тромбозов, с благоприятными результатами для матери и плода.
Ключевые слова: Цитировать:	грипп, беременность, ЭКМО, кесарево сечение, перипартальная кардиомиопатия, кардиогенный шок. Скопец А.А. Опыт применения экстракорпоральной мембранной оксигенации в акушерстве и гинекологии. Инновационная медицина Кубани. 2019;16(4):6-11. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-6-11
ORCID ID	А.А. Скопец, https://0000-0002-7211-1071

A.A. Skopets

EXPERIENCE OF EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

¹ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, Krasnodar, Russia

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

✉ A.A. Skopets, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, 350086, Krasnodar, 1st May street, 167, e-mail: alskop1961@mail.ru

Objectives	In severe cardiac and pulmonary insufficiency extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is increasingly used in gynecological, pregnant and postpartum patients, although the management of such patients and clinical results remain underestimated. This study presents the experience of ECMO in gynecological and obstetric patients in the peripartum period.
Methods	This study included all obstetric, pregnant or postpartum patients who received ECMO support in the Department of anesthesiology and intensive care unit between 1 November 2009 and 1 September 2019. The data were analyzed retrospectively. The preliminary task was to describe the circumstances and clinical characteristics of patients receiving ECMO, describe the management of such patients during pregnancy, childbirth and the postpartum period, evaluate the results of treatment of mothers and fetuses and report bleeding and thrombotic complications.
Results	During the study period, seven obstetric and gynecological patients were treated with ECMO. Including two pregnant, 4 postpartum and 1 gynecological. The mean age was 27.0 years and the average gestational age of pregnant women was 27.5 weeks. Five patients (71.4%) were discharged from the hospital with full recovery. The fetal survival rate in the group of pregnant and postpartum 85 was 5 (80,8%). One patient was successfully delivered to ECMO. Hemorrhagic complications developed in 3 patients (42.8%) and were associated with disseminated intravascular coagulation. There were no complications in the fetus associated with ECMO.

Summary

In the work of a multidisciplinary team of experienced specialists ECMO can be used in gynecology, in pregnant women and in the postpartum period, outweighing the risks of bleeding or thrombosis, with favorable results for the mother and fetus.

Keywords:

influenza, pregnancy, ECMO, cesarean section, peripartur cardiomyopathy, cardiogenic shock.

Cite this article as:

Skopets A.A. Experience of extracorporeal membrane oxygenation in obstetrics and gynecology. Innovative Medicine of Kuban. 2019;16(4):6-11. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-6-11

ORCID ID

A.A. Skopets, <https://0000-0002-7211-1071>

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) все чаще используется при лечении пациентов с тяжелой сердечной или легочной недостаточностью [1, 2]. Всемирному распространению этой технологии способствовала разработка более безопасных и долгосрочных устройств для поддержки кровообращения, широкое использование ЭКМО во время пандемии гриппа А (H1N1) 2009 года и публикация исследования CESAR (традиционная искусственная вентиляция легких (ИВЛ), в сравнении с экстракорпоральной мембранной оксигенацией при тяжелой дыхательной недостаточности у взрослых) [2-5]. Несмотря на то, что общее применение ЭКМО расширилось, данных о конкретных группах пациентов, пролеченных с помощью этой технологии, ещё достаточно мало. Одним из таких направлений является применение ЭКМО во время беременности и в послеродовом периоде.

Объем опубликованного опыта использования ЭКМО во время беременности и после родов ограничивается сообщениями о единичных случаях и их небольшими сериями [6-10]. Несмотря на существующие опасения, связанные с тромбозами и кровотечениями во время ЭКМО в перипартальном периоде, знаний об этих рисках недостаточно. Кроме того, не в полном объеме описаны способы и сроки наблюдения за состоянием плода и предпочтительный метод его родоразрешения. До настоящего времени не имеется никаких указаний по особенностям использования ЭКМО во время беременности и после родов ни от Организации экстракорпоральной поддержки жизни, ни от Американской коллегии акушеров и гинекологов, ни от Общества материнско-фетальной медицины, ни от аналогичных обществ Российской системы здравоохранения. В этой статье сделана попытка обобщения опыта лечения с помощью ЭКМО акушерско-гинекологических пациенток в нашей клинике. Основные задачи исследования: описание состояний, при которых пациентки получали ЭКМО; тактики ведения родов, послеродового и послеоперационного периодов, а также данные о результатах лечения матерей и плодов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования стала оценка эффективности применения ЭКМО при лечении пациенток акушерско-гинекологического профиля с тяжелой сердечной и респираторной патологией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены все пациентки акушерско-гинекологического профиля, беременные, женщины в ближайшем или отдаленном послеродовом периоде (до 6 недель после родов), пролеченные с помощью ЭКМО в отделении реанимации и анестезиологии №2 (АРО2) НИИ – Краевой клинической больницы №1 с 30 июля 2009 по 30 июля 2019 года. Целью исследования была оценка клинических результатов лечения акушерско-гинекологических пациенток, нуждающихся в проведении ЭКМО. Данные были собраны ретроспективно из электронных медицинских карт и бумажных носителей учреждения и представлены в виде медианы с межквартильным диапазоном (IQR) или числа с процентом, если не указано иное.

Решение о начале проведения ЭКМО принималось после консилиума многопрофильной команды, состоящей из анестезиологов-реаниматологов, кардиологов, пульмонологов и акушеров-гинекологов. Все пациенты с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) были классифицированы как тяжелые, в соответствии с Берлинским определением [11].

В нашем учреждении использование ЭКМО рассматривается у пациентов с ОРДС, когда отношение парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) к фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2) составляет <80 мм Hg, $pH <7,15$ в условиях некомпенсированной гиперкапнии или плато давления в дыхательных путях $>35-45$ см H_2O , в зависимости от состояния организма, несмотря на оптимальную настройку аппарата ИВЛ [12]. Клиника имеет надежную транспортную программу доставки критических пациентов, следовательно, клинические решения о ведении больных до процедуры ЭКМО и о начале ее использования являются отражением материально-технических ресурсов отсылающих лечебных учреждений [13]. Пациентки, перенесшие сердечно-легочную реанимацию (СЛР), были либо уже госпитализированы в наше учреждение, либо испытывали остановку сердца в районных больницах. Больные, получавшие вено-венозное ЭКМО, канюлировались двумя канюлями с дренированием крови из правой или левой бедренной вен и возвратом ее в правую внутреннюю яремную вену. Пациентки, получавшие веноартериальное или веноартериально-венозное ЭКМО, были канюлированы с бедренным венозным дренажем и возвратом в бедренную арте-

рию, с обратным разделением кровотока между бедренной артерией и внутренней яремной веной при веноартериально-венозном ЭКМО. Для ЭКМО применяли центробежные насосы и контуры для аппаратов Rotoflow или Cardiohelp и оксигенаторы PLS II (Maquet Inc., Rastatt, Germany).

У пациентов, получающих ЭКМО при ОРДС, в нашей клинике используется протокол консервации крови, включающий порог трансфузии гемоглобина менее 10,0 г/дл и титрование внутривенной инфузии гепарина до активированного времени свертывания (АВС) от 140 до 180 секунд [14]. После деканюляции у всех пациентов проводим скрининг на тромбоз глубоких вен верхних и нижних конечностей (ТГВ).

Состояние беременных и плодов внимательно контролировали акушеры-гинекологи перинатального центра и врачи отделения гинекологии клиники. Мониторинг плода заключался в аускультации дважды в день сердцебиения плода или проведении нон-стресс тестов, и ультразвуковом исследовании органов малого таза. Все пациентки с жизнеспособными плодами получали стероиды для поддержки развития легких перед родами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период исследования с помощью ЭКМО было пролечено семь пациенток акушерско-гинекологического профиля. Средний возраст составил 27,0 лет (IQR, 24-30). Оценка острой физиологии и хронического здоровья II (APACHE II) – 18,3 (IQR, 13,0-23,4) (табл. 1). На момент старта ЭКМО три пациентки (42,8%) были послеродовые, две (28,6%) – беременные, одна (14,3%) – после выкидыша на раннем сроке на фоне кетоацидоза и одна (14,3%) – после внематочной беременности. Гестационный срок беременных женщин составил 27,5 недель (диапазон от 14,0 до 38,5 нед.). Послеродовые пациентки родоразрешались за 4,25 дня (IQR, от 0 до 6 дней) до канюляции. Другие исходные демографические и клинические характеристики представлены в таблице 1. Показаниями к ЭКМО являлись: пневмония с ОРДС (n = 3), перипартальная кардиомиопатия (n = 1), острая интоксикация бупивикаином, потребовавшая продолжительной СЛР (n = 1), постгеморрагическая кардиомиопатия с рефрактерной левожелудочковой недостаточностью (ЛЖ) (n = 2). Несколько пациентов имели множественные показания, в том числе 4 – ОРДС кардиогенный шок, одна из которых подверглась сердечно-легочной реанимации (СЛР). До начала поддержки все пациенты были эндотрахеально интубированы, при ВА-ЭКМО (веноартериальном ЭКМО) – за 1,5 дня (IQR, от 1 до 1,5 дней), а при ВВ-ЭКМО (вено-венозном ЭКМО) – за 3,7 дня (IQR, от 1 до 5 дней). В анализе газов артериальной крови до начала ЭКМО наблюдалось среднее соотношение PaO_2/FiO_2 74 мм Hg (IQR, от 80

Таблица 1
Исходные демографические и клинические характеристики (n = 7)
Table 1
Initial demographic and clinical characteristics (n = 7)

Характеристики	Значения
Возраст, лет	27,0 (23,5-30,0)
Индекс массы тела, кг/м ²	25,4 (21,8,3-22,2)
APACHE II	18,0 (13,0 -23,4)
Гинекологические	1 (15,3%)
Беременные	2 (30,6%)
Послеродовые	4 (61,2%)
Срок гестации, (нед)	26,6 (14-38,5)
Связанные с беременностью осложнения	
Перипартальная кардиомиопатия	1 (15,3%)
Интоксикация бупивикаином, потребовавшая продолжительной сердечно-легочной реанимации	1 (15,3%)
Постгеморрагическая кардиомиопатия	3 (45,9%)
Показания для ЭКМО	
Рефрактерная левожелудочковая недостаточность, обусловленная перипартальной кардиомиопатией, постгеморрагической кардиомиопатией или острой интоксикацией местными анестетиками	4 (61,2%)
ОРДС	
Грипп H1N1	1 (15,3%)
Пневмония	2 (30,6%)
Вентиляторные установки до начала ЭКМО	
Эндотрахеальная интубация, дней	2,4 (1-2)
PEEP, см H ₂ O	11,3 (10-13,5)
FiO ₂ , %	100,0
pH	7,30 (7,27-7,34)
PaCO ₂ , mmHg	39,1 (37,3-47,4)
PaO ₂ , mmHg	73,9 (68,8-79,4)
PaO ₂ /FiO ₂	0,74 (0,68-0,80)
Жизнеспасающая терапия	
Миорелаксанты	7 (100%)
IS по Wernowsky = (доза допмина (µg/kg/min) + доза добутамина (µg/kg/min) + 100 × доза адреналина (µg/kg/min))	24,71 (7,5-25,0)
Клиническое состояние до начала ЭКМО	
Шок	6 (85,7%)
Почечная недостаточность/заместительная терапия	0
Экстренная операция	4 (61,2%)
Массивная кровопотеря	4 (61,2%)
Лактат	3,8 (2,50-4,68)
ФВ, %	31,4 (16-55)

Таблица 2
Характеристики ЭКМО (n = 7)
Table 2
ECMO characteristics (n = 7)

Характеристики	Значения
Первичная конфигурация ЭКМО	
Вено-венозная	3 (42,9%)
Веноартериальная	2 (28,6%)
Веноартериально-венозная	2 (28,6%)
ЭКМО установки	
Кровоток, л/мин	4,39 (3,6-4,9)
Sweep gas flow («подметающий» газ), л/мин	4,6 (4,0-5,0)
FDO ₂ (фракция доставляемого кислорода), %	97,1 (100-100)
Сатурация до оксигенатора, %	71,6 (65,0-75,0)
ЭКМО-кровотока/предполагаемого сердечного выброса, %	96,2 (72,2-105,0)

Таблица 3
Клинические результаты (n = 7)
Table 3
Clinical findings (n = 7)

Результаты	Значения
Материнская выживаемость	5 (71,4%)
Фетальная выживаемость (за исключением выкидыша на раннем сроке и внематочной беременности)	5 (100%)
Особенности беременности	
Беременные на ЭКМО с жизнеспособным плодом	1 (15,3%)
Роды на ЭКМО	1 (15,3%)
После геморрагического шока, связанного с внематочной беременностью	1 (15,3%)
Активная физикальная терапия на ЭКМО	1 (15,3%)
Пребывание в АРО, дней	24,4 (14-35)
Госпитальное пребывание, дней	34,6 (23,5-47,5)

Таблица 4
Геморрагические осложнения ЭКМО (n = 7)
Table 4
Haemorrhagic complications of ECMO (n = 7)

Осложнения	Значения
Пациентки с кровотечениями, всего	5 (71,4%)
Геморрагические осложнения, развившиеся на ЭКМО	3 (42,9%)
Источники кровотечений	
Матка/интраабдоминальные	1 (15,3%)
Канюли	1 (15,3%)
Ишемия конечности	
Фасциотомия	1 (15,3%)
Раневая инфекция в местах канюляции	1 (15,3%)
ОПН/диализ	1 (15,3%)

до 100 мм Hg), pH = 7,30 (IQR, от 7,27 до 7,34), и парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (PaCO₂) 39,1 мм Hg (IQR, от 37,3 до 44,4 мм Hg) с медианой положительного давления в конце выдоха 11,3 см H₂O (IQR, от 10 до 13,5 см H₂O) и FiO₂, равное 1,0. Дополнительная жизнеспасающая терапия, применявшаяся до ЭКМО, включала миорелаксанты и оксид азота (табл. 1). 4 пациента (57,1%) имели низкую фракцию выброса левого желудочка с медианой 31,4% (IQR, от 16 до 55%). 6 пациенток (85,6%) находились в состоянии шока.

Средняя продолжительность ЭКМО составила 248,3 часов (IQR, от 81 до 406,0 часов). Исходная конфигурация ЭКМО была вено-венозной у 3 пациенток (77,8%), веноартериальной – у 2 (5,6%) и веноартериально-венозной – у 2 (16,7%) (табл. 2). Все пациентки с вено-венозной конфигурацией получали ЭКМО посредством канюляции одной из бедренных вен и правой внутренней вены. Исходные веноартериальные или веноартериально-венозные конфигурации использовались у пациенток, имевших предканюляционную остановку сердца. Время до канюлирования ЭКМО у таких пациентов составляло от 40 до 90 минут. Медиана кровотока через 24 часа после начала ВА-ЭКМО – 4,58 л/мин (IQR, 5,5-1,9 л/мин) и ВВ-ЭКМО – 4,13 л/мин (IQR, 3,9-4,3 л/мин). Соотношение величины ЭКМО-кровотока и прогнозируемого сердечного выброса составило 88,7% (IQR, от 72% до 105%) при ВА-ЭКМО и 106,2% (IQR, от 109,3% до 102,0%) – при ВВ-ЭКМО (табл. 2).

Пять пациенток (71,4%) были выписаны из стационара (табл. 3). Одна пациентка умерла при установке ВВ-ЭКМО на фоне прогрессирующей дыхательной недостаточности и технических трудностей при канюляции, вторая – от сепсиса и тяжелой полиорганной недостаточности на 16-е сутки ЭКМО, последняя была переведена на ЭКМО только на 10-й день эндотрахеальной интубации. Выживаемость плодов в когорте беременных и послеродовых составила 80,0% (4 из 5) (табл. 3). Из 2 пациенток (50,0%), которые были беременны на ЭКМО, одна родила, получая поддержку ЭКМО. Роды были выполнены путем кесарева сечения после согласования между командами анестезиологов и реаниматологов, акушеров и неонатологов.

У пациентки, родившей во время ЭКМО, была гриппозная A/H1N1 пневмония, потребовавшая вено-венозной экстракорпоральной поддержки. Через сутки, на фоне начавшейся родовой деятельности при доношенной беременности, выполнено кесарево сечение. Оперативное родоразрешение сопровождалось атоническим кровотечением и повреждением правого ребра матки, потребовавших гистерэктомии. Объем кровопотери и гемотрансфузии и заместительной гемотрансфузии составил 2000 мл. Мать и плод выжи-

ли. Выживаемость матерей и младенцев до выписки из стационара в этих 3 случаях составила 100%.

Все семь пациенток во время процедуры ЭКМО получали переливание эритроцитарной взвеси. Среднее количество трансфузий составило 15,7 доз (IQR 11 до 18,4 единиц) или 1,52 ед/день. Геморрагические осложнения при проведении ЭКМО развились у 5 (71,4%) пациенток (табл. 4). Двум пациенткам без явного кровотечения потребовалось переливание крови; снижение гемоглобина было связано с кровопотерей до ЭКМО или критическим заболеванием.

Одна пациентка вследствие короткой задержки установки интратьюбера для дистальной перфузии на стороне артериальной канюляции получила ишемию конечности, потребовавшую широкой фасциотомии, однако функция нижней конечности была восстановлена. У другой пациентки, получавшей ВВ-ЭКМО на фоне ОРДС, обусловленного тяжелым диабетическим кетоацидозом, развился сепсис с полиорганной недостаточностью, с необходимостью диализа. Эта пациентка умерла вследствие прогрессирования септического процесса.

Замены контура и оксигенатора из-за их тромбоза не было ни в одном случае.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши данные о применении ЭКМО у беременных, послеродовых и гинекологических пациенток, и высокие показатели выживаемости матерей и плодов свидетельствуют о том, что эта процедура может использоваться у всех категорий, что согласуется с другими опубликованными отчетами о применении ЭКМО в перипартальном периоде [7].

Ведение больных с ОРДС было аналогично лечению наших небеременных пациенток без ОРДС, получавших ЭКМО. Стратегия канюлирования выбиралась на основе стабильности пациента и основного заболевания. Для вено-венозной канюляции обычно использовали две вены, поскольку бикавальные двухпросветные канюли, устойчивые к перегибам и деформации, до сих пор не доступны в РФ. Размеры канюль выбирали так, чтобы поддерживать прогнозируемый сердечный выброс во время процедуры ЭКМО. Не испытывали трудностей с бедренной канюляцией из-за компрессии нижней полой вены беременной маткой. Однако у одной пациентки при канюляции правой внутренней яремной вены произошла перфорация правого предсердия, приведшая к фатальному кровотечению и гибели женщины и плода. С этого момента все канюляции у беременных, требовавших проведения ЭКМО, осуществляли только в катетеризационной лаборатории. Для обеспечения адекватной доставки кислорода плоду во время ЭКМО целевые показатели материнского PaO_2

превышали 80 мм Hg. С целью имитации кислотно-щелочного состояния нормальной беременности, «подметающий газ» титровали до достижения нормального pH, сохраняя PaCO_2 более 30 мм Hg [15]. При «присасывании» заборной канюли для минимизации венозной компрессии пациентку поворачивали на левый бок. Трансфузионный «порог» и протокол антикоагуляции не изменялись из-за беременности или послеродового статуса, хотя оптимальный гемоглобин для пациентов с ОРДС, получающих ЭКМО, не известен, опыт нашего центра свидетельствует о том, что порог переливания гемоглобина 10,0 г/дл являлся безопасным и был связан с благоприятным исходом [14, 18]. Пациентке, получавшей ЭКМО, проводилась остановка антикоагуляции на 2 часа до кесарева сечения и на 22 часа после операции.

Осложнения в виде кровотечения развились у одной трети этой группы во время поддержки ЭКМО; четыре пациентки были помещены на ЭКМО в условиях ранее существовавшего массивного кровотечения. Кровотечения развивались чаще, чем у других групп пациентов [7, 10, 14]. Кровотечение в нашей когорте последовательно ассоциировалось с ДВС-синдромом, который был отнесен на счет самой беременности или послеродового состояния (табл. 1), или, возможно, контакта крови с контуром ЭКМО, что не должно быть противопоказанием к инициации ЭКМО у этой критической популяции пациенток.

План родов, заранее подготовленный у всех беременных, получающих ЭКМО, должен учитывать состояние и матери, и плода. Доставка кислорода к плаценте определяется содержанием кислорода в маточной артериальной крови и кровотоком в маточных артериях, что составляет около 10% от сердечного выброса матери (600-700 мл O_2 /мин) при доношенной беременности [15, 18]. Таким образом, сроки родоразрешения должны включать оценку нагрузки фетоплацентарной системы (т.е. фетального кислородного потребления) на оксигенацию беременной и стабильность плода. Для обеспечения адекватной поддержки плода, выявления признаков физиологического стресса и оптимизации его состояния при потенциальных преждевременных родах, рекомендуем раннюю консультацию акушера-гинеколога и неонатолога. В идеале беременность следует поддерживать до окончания срока, или до тех пор, пока кардиопульмональное восстановление пациентки, запланированное путем быстрого родоразрешения на ЭКМО, не станет ключевым моментом для оптимизации результатов лечения матери и плода.

Имеются сообщения о вагинальных или путем кесарева сечения родах, проходивших при поддержке ЭКМО [7, 10, 17, 18]. У всех пациенток, особенно у больных с ранее существовавшей кардиомиопатией или легочной гипертензией, изменения гемодина-

мического или внутрисосудистого объемного статуса влекло высокий риск смерти. Следует тщательно рассматривать риски и преимущества кесарева сечения по сравнению с вагинальными родами. ЭКМО также может быть использовано в родильном зале в режиме ожидания при чрезвычайно высоких рисках родоразрешений. В таких случаях тщательное мультидисциплинарное планирование с возможным микропункционным размещением интрадьюсеров позволит команде ЭКМО быстро получать сосудистый доступ, если пациентка декомпенсируется во время родов, что может способствовать эволюции применения экстракорпоральной поддержки в акушерстве. Мы поощряем раннее уведомление пациентов высокого риска, которым может потребоваться ЭКМО, что позволит нашей команде контролировать их до того, как канюляция станет экстренной. Это исследование ограничено его относительно небольшим размером и ретроспективным дизайном в одном центре.

Таким образом, опытная многопрофильная команда может успешно использовать ЭКМО как во время беременности, так и после родов. Наши показатели выживаемости матерей и плодов свидетельствуют о том, что преимущества профилактики материнской и фетальной гипоксии перевешивают потенциальные риски, связанные с этой технологией. Расширенное использование ЭКМО в акушерских группах высокого риска, таких как ОРДС или легочная гипертензия, может приводить к улучшению результатов лечения матери и плода и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Abrams D, Combes A, Brodie D. Extracorporeal membrane oxygenation in cardiopulmonary disease in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2769-78.
2. Paden ML, Conrad SA, Rycus PT, Thiagarajan RR. ELSO Registry. Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. *ASAIO J.* 2013;59(3):202-10.
3. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2009;302:1888-95.
4. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374:1351-63.
5. Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, et al. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A (H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Med.* 2011;37:1447-57.
6. Leeper WR, Valdis M, Arntfield R, Ray Guo L. Extracorporeal membrane oxygenation in the acute treatment of cardiovascular collapse immediately post-partum. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;17:898-9.
7. Sharma NS, Wille KM, Bellot SC, Diaz-Guzman E. Modern use of extracorporeal life support in pregnancy and postpartum. *ASAIO J.* 2015;61:110-4.

8. Ho YK, Wang CP, Wu YL, Lee TH, Ying TH, Lee MS. Pulmonary embolism after cesarean section and successful treatment with early application of extracorporeal membrane oxygenation system and anticoagulant agents. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014;53:273-5.

9. Ecker JL, Solt K, Fitzsimons MG, MacGillivray TE. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 40-2012. A 43-year-old woman with cardiorespiratory arrest after a cesarean section. *N Engl J Med.* 2012;367:2528-36.

10. Nair P, Davies AR, Beca J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe ARDS in pregnant and postpartum women during the 2009 H1N1 pandemic. *Intensive Care Med.* 2011;37:648-54.

11. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307:2526-33.

12. Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med.* 2011;365:1905-14.

13. Biscotti M, Agerstrand C, Abrams D, et al. One hundred transports on extracorporeal support to an extracorporeal membrane oxygenation center. *Ann Thorac Surg.* 2015; 100: 34-9; discussion 39-40.

14. Agerstrand CL, Burkart KM, Abrams DC, Bacchetta MD, Brodie D. Blood conservation in extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2015;99:590-5.

15. Chesnut AN. Physiology of normal pregnancy. *Crit Care Clin.* 2004;20(4):609-15.

16. ECMO Registry of the Extracorporeal Life Support Organization, International Summary Report. Available at www.else.org. Accessed September 21, 2015.

17. Park SH, Chin JY, Choi MS, Choi JH, Choi YJ, Jung KT. Extracorporeal membrane oxygenation saved a mother and her son from fulminant peripartum cardiomyopathy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40:1940-3.

18. Cara Agerstrand, MD, Darryl Abrams, MD, Mauer Biscotti, MD, Leslie Moroz, MD, Erika B. Rosenzweig, MD, Mary D'Alton, MD, Daniel Brodie, MD, and Matthew Bacchetta, MD, MBA Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiopulmonary Failure During Pregnancy and Postpartum. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(3):774-779.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Скопец Александр Алексеевич, к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации №2, НИИ – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: alskop1961@mail.ru.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 30.10.2019 г.

AUTHOR CREDENTIAL

Alexander A. Skopets, Cand. Med. Sci., Head of Anaesthesiology and Resuscitation Department #2, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1; Associate Professor of the Department for Anaesthesiology, Reanimation and Transfusion with advanced training, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: alskop1961@mail.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 30.10.2019

DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-12-17

А.Е. Боков, С.Г. Млявых*, А.А. Булкин, А.Я. Алейник, М.В. Растеряева

ПРОБЛЕМА НЕСООТВЕТСТВИЙ МЕЖДУ РЕЗУЛЬТАТАМИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ И ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ РЕНТГЕНОВСКОЙ ДЕНСИТОМЕТРИИ

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Нижний Новгород, Россия

✉ *С.Г. Млявых, Приволжский исследовательский медицинский университет, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1, e-mail: serg.mlyavykh@gmail.com

Обоснование	Известно, что радиоденсивность по данным компьютерной томографии (КТ), измеренная в единицах Hounsfield (HU), становится все более популярной в оценке свойств костей, в то же время наблюдается её несоответствие с результатами двухэнергетической рентгеновской денситометрии (DXA).
Целью исследования	явилась оценка взаимосвязей между результатами DXA и КТ с акцентом на объяснение наблюдаемых расхождений.
Материал и методы	Поперечное исследование, в которое были включены сорок пациентов. Все больные подверглись DXA и КТ. Минеральная плотность кости (BMD, г/см ²) рассчитывали для каждого поясничного позвонка от L1 до L4 включительно и проксимального отдела бедра. Радиоденсивность кости в HU была определена для тела каждого позвонка в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях. Рассчитывали общую радиоденсивность тела позвонка, включая кортикальную кость, и радиоденсивность только спонгиозной кости. Для оценки потенциального влияния DXA на данные КТ для каждого позвонка измеряли среднюю радиоденсивность, площадь правой и левой ножек и фасеточных суставов.
Результаты	Установлена значительная корреляция между BMD, измеренной с использованием данных DXA и КТ ($r = 0,84169$, $p < 0,0001$), однако наиболее значимыми были параметры, рассчитанные в области фасеточных суставов. Обнаружено, что как радиоденсивность губчатой кости, так и общая радиоденсивность имеют слабую корреляцию с соответствующими измерениями BMD проксимального отдела бедренной кости.
Заключение	Сильное влияние на результаты DXA могут оказывать гипертрофические изменения фасеточных суставов. Результаты измерений как КТ, так и DXA, выполненных в поясничном отделе позвоночника, могут иметь несоответствия с данными, полученными при изучении проксимального отдела бедра.
Ключевые слова:	компьютерная томография, остеоденситометрия, радиоденсивность, минеральная плотность костной ткани.
Цитировать:	Боков А.Е., Млявых С.Г., Булкин А.А., Алейник А.Я., Растеряева М.В. Проблема несоответствий между результатами компьютерной томографии и двухэнергетической рентгеновской денситометрии. Инновационная медицина Кубани. 2019;16(4):12-17. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-12-17
ORCID ID	А.Е. Боков, https://0000-0002-5203-0717 С.Г. Млявых, https://0000-0002-6310-4961 А.А. Булкин, https://0000-0003-4391-7698 А.Я. Алейник, https://0000-0002-17611022 М.В. Растеряева, https://0000-0002-84623824

A.E. Bokov, S.G. Mlyavykh*, A.A. Bulkin, A.Y. Aleynik, M.V. Rasteryeva

THE PROBLEM OF MISMATCHES BETWEEN CT SCAN AND DXA RESULTS

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

✉ *Sergey G. Mlyavykh, Privolzhsky Research Medical University, 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005, e-mail: serg.mlyavykh@gmail.com

Background	It is reported that radiodensity measured in Hounsfield units becomes more and more popular in bone property assessment, however also mismatch with DXA results is observed.
Purpose	The aim of this study is to evaluate the relationships between the results of DXA and CT with a focus on explanations for observed discrepancies.
Material and methods	This is a cross-sectional study; forty patients were enrolled, all patients underwent DXA and CT. A bone mineral density BMD (g/cm ²) was calculated for each vertebra of a lumbar spine (L1-L4 inclusive), neck, upper neck, shaft, Wards triangle and trochanter of hip. Bone radiodensity in HU was taken from each vertebral body in the sagittal, axial and coronal planes. A total vertebra body radiodensity including cortical bone and radiodensity of only cancellous bone were calculated. To assess a potential impact on DXA and CT data agreement a mean radiodensity and square of the right and left vertebral pedicles and facet joints were measured for each vertebra.
Results	A strong correlation between BMD measured using DXA and CT data was estimated with a multiply r accounting for $0,84169$, $p < 0,0001$, however the most contributing parameters were those calculated for facet joints. It has been detected that both radiodensity of only a cancellous bone and total have a weak correlation with matching BMD measurements of a proximal femur.

Conclusion	The results of DXA could be strongly influenced by hypertrophic changes of facet joints. Both CT and DXA measurements taken from a lumbar spine may have a mismatch with figures taken from hip.
Keywords:	computed tomography, osteodensitometry, radiodensity, bone mineral density.
Cite this article as:	Bokov A.E., Mlyavykh S.G., Bulkin A.A., Aleynik A.Y., Rasteryeva M.V. The problem of Mismatches between CT scan and DXA Results. Innovative Medicine of Kuban. 2019;16(4):12-17. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-12-17
ORCID ID	A.E. Bokov, https://0000-0002-5203-0717 S.G. Mlyavykh, https://0000-0002-6310-4961 A.A. Bulkin, https://0000-0003-4391-7698 A.Y. Aleynik, https://0000-0002-17611022 M.V. Rasteryeva, https://0000-0002-84623824

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в практике хирурга-вертебролога изменение качества костной ткани у пациентов пожилого возраста является распространенным патологическим состоянием, которое связано либо с низкоэнергетическими переломами, либо с увеличением частоты расшатывания имплантатов после различных фиксирующих вмешательств на позвоночнике [1, 2, 17]. Широко обсуждаемые вопросы, связанные со снижением механических свойств кости, подчеркивают необходимость достоверной оценки её качества с целью прогнозирования и профилактики этих осложнений. Однако имеющиеся данные по методологии оценки качества кости остаются противоречивыми.

Двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (DXA) является наиболее используемым диагностическим инструментом для оценки минеральной плотности костной ткани (BMD) в рамках оценки ее качества [3]. Компьютерная томография (КТ) часто применяется при лечении различных травм и заболеваний позвоночника, и также способна определять плотность костной ткани с помощью единиц Хаунсфилда (HU) [4, 5]. Применение для оценки механических свойств костей КТ-измерений в единицах Хаунсфилда по-прежнему остается под вопросом, поскольку представленные в литературе данные по этой теме остаются противоречивыми [6, 7].

ЦЕЛЬЮ

данного исследования является оценка взаимосвязей между результатами DXA и КТ с акцентом на объяснение выявленных несоответствий между результатами этих диагностических инструментов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В поперечное исследование вошли 40 пациентов, которые были зачислены в период между августом 2015 и декабрем 2016 года. Отбирались больные, которым в рамках медицинского обследования выполнялись КТ и DXA поясничного отдела позвоночника. Больные с высокоэнергетической травмой в анамнезе и онкологическими поражениями были исключены из наблюдения.

Всем больным выполняли DXA-сканирование поясничного отдела позвоночника (от L1 до L4 вклю-

чительно) и проксимального отдела бедренной кости на аппарате GE Lunar Prodigy Advance (GE Healthcare, США). КТ-сканирование проводилось на протяжении T12-L5 сегментов позвоночника на аппарата Aquilion 32 (Toshiba Corporation, Япония). Параметры сканирования включали: напряжение трубки 120 кВ, сила тока трубки 300 мА, авто mAs в диапазоне 180-400; 1.0 сек/3.0 мм/0.5×32. Для расчета плотности костной ткани применялось интегрированное программное обеспечение (Vitrea, ver. 5.2.497.5523) с использованием соотношения ширина / уровень окна 2000 / 500.

Измерения радиоденсивности костной ткани были получены в HU от каждого тела позвонка в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях двумя способами: получали общую радиоденсивность тела позвонка, включающую кортикальную кость, и радиоденсивность только губчатой кости. Измерения в аксиальной плоскости производились на уровне середины ножек, а в сагиттальной и коронарной плоскостях – вдоль геометрического центра тела позвонка. После этого при измерении радиоденсивности в трех плоскостях рассчитывалось среднее значение в HU для губчатой кости и общая радиоденсивность тела для каждого позвонка.

Для оценки потенциального влияния ножек и фасеточных суставов на данные DXA и КТ для каждого позвонка измеряли среднюю радиоденсивность и площадь правой и левой ножек позвонка во фронтальной плоскости, а также среднюю радиоденсивность и площадь правого и левого фасеточного суставов в аксиальной плоскости. Измерения параметров фасеточных суставов производились на уровне верхней концевой пластины тела позвонка, которая использовалась в качестве эталонного ориентира.

Статистический анализ

Для оценки взаимосвязей между результатами КТ и DXA использовались линейный корреляционный и множественный регрессионный анализы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследование были включены 40 пациентов в возрасте 33-76 лет (в среднем 56±1,844, SD = 11,6623), в том числе 24 женщины (60%) и 16 мужчин (40%). Необходимые измерения выполнены на 153 поясничных позвонках с использованием DXA и КТ.

С помощью DXA были оценены значения BMD проксимального отдела бедренной кости у всех пациентов. Результаты КТ-исследований и данные минеральной плотности костной ткани различных зон проксимального отдела бедра приведены в таблицах 1 и 2.

Линейный корреляционный анализ показал, что измерения плотности костной ткани по DXA для по-

звонков имеют только умеренную корреляцию с соответствующими измерениями проксимального отдела бедренной кости (табл. 3).

Для оценки взаимосвязей между измерениями по данным КТ и DXA, выполненными для поясничного отдела позвоночника, был проведен множественный регрессионный анализ, в результате которого

Таблица 1
Результаты остеоденситометрии
Table 1
The results of DXA examination

Минеральная плотность кости	Mean	SD	Minimum	Maximum
Позвонок	1,1342 + 0,0194	0,2400	0,7260	1,9040
Шейка бедра	0,9195 + 0,0111	0,1375	0,669	1,2970
Проксимальная зона шейки бедра	0,7633 + 0,0118	0,1460	0,4490	1,1150
Зона Варда	0,7237 + 0,0115	0,1420	0,4100	1,1020
Большой вертел	0,7974 + 0,0118	0,1457	0,4750	1,1520
Подвертельная зона	1,1872 + 0,0134	0,1660	0,9250	1,5280

Таблица 2
Результаты компьютерной томографии поясничного отдела позвоночника
Table 2
The results of CT examination of a lumbar spine

Радиоденсивность	Mean	SD	Minimum	Maximum
Радиоденсивность спонгиозной кости, HU	127,8819 + 3,4126	42,2112	42,8000	294,700
Средняя радиоденсивность фасеточных суставов в аксиальной проекции	505,4069 + 10,0609	124,4463	253,7500	854,350
Средняя площадь фасеточных суставов в аксиальной проекции, мм ²	252,9680 + 6,50508	80,4634	44,6000	461,000
Радиоденсивность ножек позвонка в фронтальной проекции, HU	547,2977 + 12,17725	150,6242	286,8000	1452,000
Средняя площадь ножек позвонков в аксиальной проекции, мм ²	124,8660 + 3,51471	43,4745	33,0000	302,000
Общая радиоденсивность тела позвонка, HU	175,7087 + 3,76556	46,5774	87,6667	346,433

Таблица 3
Корреляция минеральной костной плотности позвоночника и проксимального отдела бедра по данным DXA
Table 3
Correlation of lumbar spine and hip BMD measurements by DXA

Минеральная плотность кости	Значение r	P
Шейка бедра	0,6029	<0,0001
Проксимальная зона шейки бедра	0,5172	<0,0001
Зона Варда	0,5650	<0,0001
Большой вертел	0,5802	<0,0001
Подвертельная зона	0,6097	<0,0001

установлена выраженная ($r = 0,84169$, $p < 0,0001$) корреляция между значениями BMD, полученными с использованием DXA (зависимая переменная) и данными КТ (предиктор). Установленные коэффициенты корреляции и бета-коэффициенты, отражающие уникальное влияние конкретного предиктора и его статистическую значимость, представлены в таблице 4. Согласно результатам регрессионного анализа, параметры КТ, рассчитанные для фасеточных суставов, являются наиболее значимыми факторами, влияющими на результаты оценки BMD с использованием DXA, поскольку наибольшее значение бета-коэффициента, рассчитанного как произведение средней радиоденсивности фасеточных суставов на их площадь, перевешивает эффект первого порядка.

Таблица 4
Коэффициенты корреляции и бета-коэффициенты расчетной линейной регрессионной модели для КТ и DXA измерений поясничного отдела позвоночника

Table 4
Regression and beta coefficients of estimated linear regression model for CT and DXA measurements obtained for the lumbar spine

	Бета-коэффициент	Коэффициент корреляции	Статистическая достоверность
Intercept		0,582215	0,0012
Радиоденсивность спонгиозной кости тела позвонка, HU	0,249655	0,001420	0,0158
Произведение средней радиоденсивности и средней площади фасеточных суставов в аксиальной проекции	0,619886	0,000003	0,0062
Средняя радиоденсивность фасеточных суставов в аксиальной проекции, HU	0,143931	0,000278	0,3434
Средняя площадь фасеточных суставов в аксиальной проекции, мм ²	-0,094556	-0,000282	0,6500
Произведение средней радиоденсивности и средней площади ножек позвонков во фронтальной проекции	0,310485	0,000003	0,0957
Радиоденсивность ножек позвонка в фронтальной проекции, HU	-0,154015	-0,000245	0,19739
Средняя площадь ножек позвонков в аксиальной проекции, мм ²	-0,315402	-0,001742	0,0734
Общая радиоденсивность тела позвонка, HU	0,444726	0,002292	<0,0001

Таблица 5
Анализ корреляции между радиоденсивностью тел позвонков по данным КТ и минеральной плотностью костной ткани проксимального отдела бедра по данным DXA

Table 5
An analysis of correlation between CT radiodensity of a vertebral body and hip BMD measurements by DXA

Минеральная плотность кости	Радиоденсивность спонгиозной кости тела позвонка, HU	Общая радиоденсивность тела позвонка, HU
Позвонок	r = 0,3733 p<0,0001	r = 0,4400 p<0,0001
Шейка бедра	r = 0,3365 p<0,0001	r = 0,3805 p<0,0001
Проксимальная зона шейки бедра	r = 0,3834 p<0,0001	r = 0,4368 p<0,0001
Зона Варда	r = 0,1368 p=0,0919	r = 0,2571, p=0,0013
Большой вертел	r = 0,2639 p = p<0,0001	r = 0,3619, p<0,0001

Вклад показателей радиоденсивности тел позвонков, установленных с помощью КТ, в результаты измерений BMD методом DXA (как общей радиоденсивности тела позвонка, так и радиоденсивности его губчатой кости) был значительно меньше. Корреляция параметров КТ, рассчитанных для ножек позвонков, оказалась статистически незначимой. Результаты регрессионного анализа подтверждают вывод о том, что на показатели BMD при применении DXA могут оказывать сильное влияние гипертрофические изменения фасеточных суставов поясничного отдела позвоночника.

Для оценки взаимосвязей между КТ-радиоденсивностью тела позвонка и BMD, полученной с помощью DXA проксимального отдела бедренной ко-

сти, был проведен линейный корреляционный анализ (табл. 5). Установлено, что радиоденсивность и всего тела позвонка, и только его губчатой кости имеют слабую корреляцию с соответствующими измерениями BMD проксимального отдела бедренной кости.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее установлено, что изменение качества кости связано со значительным риском возникновения низкоэнергетических переломов позвоночника и нестабильностью имплантатов после выполнения фиксирующих операций на позвоночнике [8, 9, 18]. Данные о валидности различных диагностических инструментов в оценке качества костной ткани остаются до некоторой степени противоречивыми.

Остеоденситометрия является наиболее часто применяемым исследованием для оценки качества костной ткани, однако существуют убедительные доказательства того, что результаты оценки BMD в поясничном отделе позвоночника могут в значительной степени зависеть от присутствующих дегенеративных изменений не только в фасеточных суставах, но и даже от кальцификации аорты [10]. Количественная компьютерная томография обеспечивает более точные истинные объемные измерения BMD, однако этот диагностический инструмент не используется рутинно [11, 12]. КТ часто применяется в диагностических исследованиях у пациентов с различной патологией позвоночника и способна определять радиоденсивность тканей в единицах Хаунсфилда, в зависимости от степени подавления рентгеновского излучения [4]. На данный момент существует все больше доказательств того, что этот показатель сильно коррелирует с измерениями минеральной плотности кости и может иметь отношение к прогнозированию низкоэнергетического перелома или дестабилизации имплантата [13, 14]. С другой стороны, установлена умеренная корреляция между значениями КТ и DXA в отношении прогноза стабильной фиксации транспедикулярного винта в ножке позвонка [15].

В ходе анализа полученных нами данных с применением множественной регрессии была обнаружена сильная корреляция между результатами КТ и измерениями BMD, полученными с использованием DXA. При этом параметры КТ, взятые с зоны фасеточных суставов, оказались наиболее коррелированными с результатами DXA, в то время как показатели, рассчитанные для тел позвонков, имели слабую взаимосвязь с измерениями DXA. Также было обнаружено, что как радиоденсивность всего тела позвонка, так и одной только его губчатой кости имеют низкую корреляцию с BMD проксимального отдела бедра по результатам DXA. Кроме того, корреляции измерений BMD поясничного отдела позвоночника и зоны тазобедренного сустава по данным DXA имеют только умеренную статистическую зависимость. Возможным объяснением наблюдаемых несоответствий является то, что у значительной части пожилых людей тазобедренный сустав также подвержен дегенеративным изменениям, при этом подобные изменения могут быть связаны со значительным повышением BMD шейки бедренной кости [16]. Принимая во внимание влияние склеротических и гипертрофических изменений на результаты DXA, наблюдаемые несоответствия между КТ и DXA могут быть объяснены различной степенью выраженности дегенеративных изменений в тазобедренных суставах и поясничном отделе позвоночника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты DXA имеют сильную корреляцию с данными КТ, однако на эти результаты значительное

влияние могут оказывать гипертрофические изменения фасеточных суставов. Информация о минеральной плотности поясничных позвонков, полученная по результатам КТ и DXA, может не соответствовать значениям, полученным при обследовании проксимального отдела бедра, поэтому последние не должны быть вслепую экстраполированы на оценку качества костной ткани позвонков. Истинное объемное измерение конкретной области, представляющей интерес для оценки качества кости, более подходит для диагностического обследования, особенно в тех случаях, когда планируется хирургическое вмешательство на позвоночнике с установкой имплантов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Galbusera F, Volkheimer D, Reitmaier S, et al. Pedicle screw loosening: a clinically relevant complication? *Eur Spine J*. 2015; 24:1005-1016. doi: 10.1007/s00586-015-3768-6.
- Gerdhem P. Osteoporosis and fragility fractures: Vertebral fractures. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27:743-55. doi: 10.1016/j.berh.2014.01.002.
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. Scientific advisory board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the committee of scientific advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013;24:23-57. doi: 10.1007/s00198-012-2074-y.
- Mull RT. Mass estimates by computed tomography: physical density from CT numbers. *AJR Am J Roentgenol*. 1984;143:1101-1104. doi: 10.2214/ajr.143.5.1101.
- Beardsley CL, Anderson DD, Marsh JL, Brown TD. Interfragmentary surface area as an index of comminution severity in cortical bone impact. *J Orthop Res*. 2005;23:686-690. doi: 10.1016/j.orthres.2004.09.008.
- Pietrobelli A, Formica C, Wang Z, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry body composition model: review of physical concepts. *Am J Physiol*. 1996;271:E941-951. doi: 10.1152/ajpendo.1996.271.6.E941.
- Bazzocchi A, Ponti F, Albinini U, et al. DXA: Technical aspects and application. *Eur J Radiol*. 2016;85:1481-1492. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.04.004.
- Becker S, Chavanne A, Spitaler R, et al. Assessment of different screw augmentation techniques and screw designs in osteoporotic spines. *Eur Spine J*. 2008;17:1462-1469. doi: 10.1007/s00586-008-0769-8.
- Burval DJ, McLain RF, Milks R, Inceoglu S. Primary pedicle screw augmentation in osteoporotic lumbar vertebrae: biomechanical analysis of pedicle fixation strength. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32:1077-1083. doi: 10.1097/01.brs.0000261566.38422.40.
- Atalay A, Kozakcioglu M, Cubuk R, et al. Degeneration of the lumbar spine and dual-energy X-ray absorptiometry measurements in patients without osteoporosis. *Clin Imaging*. 2009; 33:374-1378. doi: 10.1016/j.clinimag.2008.12.005.
- Engelke K, Lang T, Khosla S, et al. Clinical Use of Quantitative Computed Tomography-Based Advanced Techniques in the Management of Osteoporosis in Adults: the 2015 ISCD Official Positions-Part III. *J Clin Densitom*. 2015;18:393-407. doi: 10.1016/j.jocd.2015.06.010.
- Zysset P, Qin L, Lang T, et al. Clinical Use of Quantitative Computed Tomography-Based Finite Element Analysis of the Hip

and Spine in the Management of Osteoporosis in Adults: the 2015 ISCD Official Positions-Part II. *J Clin Densitom.* 2015;18:359-392. doi: 10.1016/j.jocd.2015.06.011.

13. Weaver AA, Beavers KM, Hightower RC, et al. Lumbar Bone Mineral Density Phantomless Computed Tomography Measurements and Correlation with Age and Fracture Incidence. *Traffic Inj Prev.* 2015;16 Suppl 2:S153-S160. doi: 10.1080/15389588.2015.1054029.

14. Matsukawa K, Abe Y, Yanai Y, Yato Y. Regional Hounsfield unit measurement of screw trajectory for predicting pedicle screw fixation using cortical bone trajectory: a retrospective cohort study. *Acta Neurochir (Wien).* 2018;160:405-411. doi: 10.1007/s00701-017-3424-5.

15. Antoniadis L, MacGregor AJ, Matson M, Spector TD. A cotwin control study of the relationship between hip osteoarthritis and bone mineral density. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1450-1455. doi: 10.1002/1529-0131(200007)43:7<1450::AID-ANR6>3.0.CO;2-6.

16. Hardcastle SA, Dieppe P, Gregson CL, Davey Smith G, Tobias JH. Osteoarthritis and bone mineral density: are strong bones bad for joints? *Bonekey Rep.* 2015;4:624. doi: 10.1038/bonekey.2014.119.

17. Афаунов А.А., Басанкин И.В., Кузьменко А.В., Шаповалов В.К. Анализ причин ревизионных операций при хирургическом лечении больных с поясничными стенозами дегенеративной этиологии. *Хирургия позвоночника.* 2014. Т. 11. №1. С. 86-93. [Afaunov A.A., Basankin I.V., Kuzmenko A.V., Shapovalov V.K. Analysis of reasons for revision surgery in patients with lumbar stenosis of degenerative etiology. *Surgery of spine.* 2014;1(11):68-93. (In Russ.)].

18. Басанкин И.В., Тахмазян К.К., Афаунов А.А., Пташников Д.А., Понкина О.Н., Гаврюшенко Н.С., Малахов С.Б., Шаповалов В.К. Способ профилактики переломов смежных позвонков при транспедикулярной фиксации на фоне остеопороза. *Хирургия позвоночника.* 2016;13(3):8. [Basankin I.V., Takhmazyan K.K., Afaunov A.A., Ptashnikov D.A., Ponkina O.N., Gavrushenko N.S., Malakhov S.B., Shapovalov V.K. Means of prophylaxis for fractures of adjoining vertebra at transpedicular fixation in cases with osteoporosis. *Surgery of spine.* 2016;13(3):8. (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бокв Андрей Евгеньевич, к.м.н., заведующий отделением онкологии и нейрохирургии, Приволжский исследовательский медицинский университет (Нижний Новгород, Россия). E-mail: andrei_bokov@mail.ru.

Млявх Сергей Геннадьевич, к.м.н., руководитель института травматологии и ортопедии, Приволжский исследовательский медицинский университет (Нижний Новгород, Россия). E-mail: serg.mlyavykh@gmail.com.

Булкин Анатолий Алексеевич, врач-нейрохирург отделения онкологии и нейрохирургии института травматологии и ортопедии, Приволжский исследовательский медицинский университет (Нижний Новгород, Россия). E-mail: anatonbulkin@gmail.com.

Алейник Александр Яковлевич, к.м.н., врач-нейрохирург, травматолог-ортопед отделения онкологии и нейрохирургии института травматологии и ортопедии, Приволжский исследовательский медицинский университет (Нижний Новгород, Россия). E-mail: aaleynik23@gmail.com.

Растеряева Марина Вячеславовна, к.м.н., заведующая отделением лучевой диагностики института травматологии и ортопедии, Приволжский исследовательский медицинский университет (Нижний Новгород, Россия). E-mail: kt-nniito@yandex.ru.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 05.11.2019 г.

AUTHOR CREDENTIALS

Andrey E. Bokov, Cand. of Sci (Med), Head of Department of Oncology and Neurosurgery Department of Trauma and Orthopedic Institute, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia). E-mail: andrei_bokov@mail.ru.

Sergey G. Mlyavykh, Cand. of Sci (Med), Chief of Trauma and Orthopedic Institute, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia). E-mail: serg.mlyavykh@gmail.com.

Anatoliy A. Bulkin, neurosurgeon of Department of Oncology and Neurosurgery of Trauma and Orthopedic Institute, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia). E-mail: anatonbulkin@gmail.com.

Alexander Y. Aleynik, Cand. of Sci (Med), Neurosurgeon and Orthopedics of Department of Oncology and Neurosurgery Department of Trauma and Orthopedic Institute, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia). E-mail: aaleynik23@gmail.com.

Marina V. Rasteryeva, Cand. of Sci (Med), Head of Department of Radiology of Trauma and Orthopedic Institute, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia). E-mail: kt-nniito@yandex.ru

Conflict of interest: none declared.

Accepted 05.11.2019

DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-18-23

А.В. Матюшкин, А.Х. Мустафин*

АНАЛИЗ И МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЧЕРЕПНЫХ НЕРВОВ ПРИ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕКТОМИИ

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

✉ *А.Х. Мустафин, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 105077, г. Москва, ул. 11-ая парковая, дом 32, корпус 3, e-mail: aidm@inbox.ru

Цель	Каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) является эффективным методом профилактики первичного и повторного ишемического инсульта. Однако, как и у любого инвазивного метода лечения, выполнение КЭАЭ сопряжено с риском возникновения осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде. Одним из возможных осложнений является интраоперационное повреждение черепных нервов.
Материал и методы	С 2008 по 2014 г. в условиях университетской клиники на базе ГКБ им. Д.Д. Плетнева г. Москвы было прооперировано 172 пациента с гемодинамически значимыми стенозами ВСА, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в бассейне кровоснабжения стенозированных внутренних сонных артерий (ВСА).
Результаты	В раннем послеоперационном периоде зафиксировано 7 случаев повреждения черепных нервов (4,0%). Наиболее часто во время операции были повреждены: концевые ветви лицевого нерва (VII), подъязычный нерв (XII), языкоглоточный нерв (IX), блуждающий нерв (X). Травмы были связаны с коагуляционным повреждением либо сдавлением нервов. В одном случае зафиксировано пересечение подъязычного нерва.
Заключение	Повреждения черепно-мозговых нервов во время КЭАЭ нередки, их надо учитывать при оценке последствий и рисков этой операции. При соблюдении описанных в статье методов профилактики возможно снижение частоты развития данного осложнения.
Ключевые слова:	каротидная эндартерэктомия, черепные нервы, повреждения.
Цитировать:	Матюшкин А.В., Мустафин А.Х. Анализ и методы профилактики повреждений черепных нервов при каротидной эндартерэктомии. Инновационная медицина Кубани. 2019;16(4):18-23. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-18-23
ORCIDID	А.В. Матюшкин, https://0000-0002-4112-7732 А.Х. Мустафин, https://0000-0001-9831-4988

A.V. Matyushkin, A.Kh. Mustafin*

ANALYSIS AND METHODS OF PREVENTION OF CRANIAL NERVES INJURY DURING CAROTID ENDARTERECTOMY

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉ *A. Kh. Mustafin, Pirogov Russian National Research Medical University, 32, 11, Parkovaja street, Moscow, Russian Federation, 105077, e-mail: aidm@inbox.ru

Aim	CEAE is an effective method of ischemic stroke prevention. However, as any invasive treatment method, CEAE is associated with a risk of complications in the early and late postoperative periods. One of the possible complications is intraoperative injury of cranial nerves.
Material and methods	From 2008 to 2014 in the department of vascular surgery in Pletnev City Hospital in Moscow, 172 patients with hemodynamically significant ICA stenosis who suffered ischemic stroke or TIA underwent surgery.
Results	In the early postoperative period, 7 episodes of cranial nerve injury (4.0%) were detected. The following cranial nerves were most often damaged during surgery: the terminal branches of the facial nerve (VII), the hypoglossus nerve (XII), the glossopharyngeal nerve (IX), and the vagus nerve (X). Injuries were associated with coagulation damage or compression of nerves. In one case, the intersection of the hypoglossus nerve was recorded. In all cases except this one, nerve damage was reversible.
Conclusion	It is impossible to avoid cranial nerves injury during carotid endarterectomy. However, the number of such complications can be reduced by the measures described in this article.
Keywords:	carotid endarterectomy, cranial nerves, injuries.
Cite this article as:	Matyushkin A.V., Mustafin A.H. Analysis and methods of prevention of cranial nerves injury during carotid endarterectomy. Innovative Medicine of Kuban. 2019;16(4):18-23. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-18-23
ORCID ID	A.V. Matyushkin, https://0000-0002-4112-7732 A.H. Mustafin, https://0000-0001-9831-4988

ВВЕДЕНИЕ

В настоящий момент инсульт является второй по частоте встречаемости причиной летальности в мире.

Так, в Европе с населением 715 миллионов человек ежегодно регистрируется до 1,4 миллиона инсуль-

тов [1]. В Российской Федерации число острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) также велико и составляет порядка 420 тысяч в год [2].

В настоящий момент подавляющее большинство как первичных, так и повторных инсультов имеют

ишемическую природу и в одной трети случаев ишемический инсульт возникает вследствие гемодинамически значимого стеноза ВСА [3].

Каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) в течение длительного времени прочно зарекомендовала себя, как эффективный метод профилактики первичного и повторного ишемического инсульта.

Как и у любого инвазивного метода лечения, выполнение КЭАЭ сопряжено с риском возникновения осложнений в раннем и позднем послеоперационном периодах. Одним из подобных возможных осложнений является интраоперационное повреждение черепных нервов.

Наиболее часто повреждаются следующие черепные нервы: n. hypoglossus (IX), n. facialis (VII), n. glossopharyngeus (IX), n. vagus (X)[4].

Подъязычный нерв (IX) иннервирует мускулатуру языка. Симптомы, характерные для повреждения данного нерва, следующие: отклонение языка в сторону «поражения» при его высывании наружу, дизартрия, возможные затруднения при глотании твёрдой пищи. При длительном парезе нерва формируется «географический язык», характеризующийся складчатостью рельефа его поверхности на поражённой половине [5].

Лицевой нерв (VII) на лице отдаёт многочисленные ответвления к мимической мускулатуре, в том числе в шейную ветвь и г. marginalis mandibulae, расположенную по краю нижней челюсти к мышцам подбородка и нижней губы [5]. Именно последние две ветви чаще всего травмируются при КЭАЭ, что проявляется асимметрией лица из-за опущения угла рта на стороне поражения. Асимметрия становится видна более отчетливо, если попросить пациента открыть рот [6].

Языкоглоточный нерв (IX) локализуется в верхнем отделе шеи, располагается между яремной веной и ВСА, где подходит к корню языка и делится на конечные ветви [5]. Основными симптомами поражения языкоглоточного нерва является утрата чувствительности дистальной трети языка и глотки, что может привести к явлениям дисфагии. Также могут отсутствовать глоточный и небный рефлексы [7]. В связи со своим расположением повреждается языкоглоточный нерв довольно редко.

Блуждающий нерв (X) входит в состав сосудисто-нервного пучка шеи и идет позади ОСА. В шейной области он даёт многочисленные ветви, среди которых наибольший интерес для сосудистого хирурга представляют: возвратный гортанный и верхний гортанный нервы. Первый проходит в трахеопищеводной борозде и иннервирует голосовые связки. Второй идет вдоль внутренней сонной артерии и подходит к боковой поверхности гортани, иннервируя ее мышцы [5].

Клиника повреждения блуждающего нерва разнообразна:

- при повреждении возвратного гортанного нерва формируется парез голосовой связки, проявляющийся афонией и охриплостью голоса [8].

- при повреждении верхнего гортанного нерва формируется нарушение тембра голоса, артикуляции гласных и согласных звуков, что очень негативно может сказаться на карьере актеров или певцов.

- при повреждении же основного ствола могут наблюдаться вышеописанные симптомы, также дисфагия, синусовая тахикардия, гиперсаливация, свисание мягкого неба на стороне поражения, отсутствие небного и глоточного рефлекса, отклонение язычка в здоровую сторону [8].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 2008 по 2014 г. в условиях университетской клиники на базе ГКБ им. Д.Д. Плетнева (ранее – ГКБ №57) г. Москвы было прооперировано 172 пациента с гемодинамически значимыми стенозами ВСА, перенесших ишемический инсульт атероземболического генеза или ТИА в бассейне кровоснабжения стенозированной ВСА. Все больные дали письменное согласие на оперативное лечение и участие в исследовании. По половому соотношению преобладали мужчины – 113 (65,6%), средний возраст пациентов составил 65 ± 2 года. Из сопутствующих заболеваний у пациентов наиболее часто встречались: ИБС, гипертоническая болезнь, атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, сахарный диабет, нарушения сердечного ритма, ХОБЛ (табл. 1).

Стадия хронической сосудистой мозговой недостаточности (ХСМН) оценивалась по классификации А.В. Покровского. Из всех прооперированных больных II стадия ХСМН была выявлена у 58 (33,8%) больных, IV стадия установлена у 114 (66,2%) пациентов.

Стеноз ВСА 70% и более с симптомной стороны был выявлен у 167 пациентов (96,4%), у 5 пациентов он варьировал в промежутке 60–70%, при этом по данным обследования обнаружена эмбологенно-опасная бляшка.

Таблица 1
Распределение пациентов по частоте встречаемости сопутствующих патологий

Table 1
Patient disposition according to the frequency of comorbidities

Сопутствующая патология	Количество пациентов (процент)
ИБС	138 (80,2%)
Гипертоническая болезнь	134 (78,4%)
Атеросклероз артерий н/к	84 (49%)
Сахарный диабет	36 (21%)
Аритмии	13 (7,3%)
ХОБЛ	29 (17,1%)

Таблица 2
Распределение пациентов в зависимости
от метода оперативной коррекции стеноза ВСА
Table 2
Patient disposition according
to the method of surgical repair of ICC stenosis

Метод оперативного лечения	Количество пациентов (n, %)
Классическая КЭАЭ с использованием первичного шва	79 (46%)
Классическая КЭАЭ с пластикой зоны артериотомии синтетической заплатой	30 (17,4%)
Эверсионная КЭАЭ	63 (36,6%)

Пациенты были осмотрены врачом-неврологом в до- и раннем послеоперационном периодах. Неврологический статус больных оценивался через 6 мес. и через год после хирургического лечения.

В зависимости от выполненного метода оперативного вмешательства, пациенты были разделены на 3 подгруппы (табл. 2).

Операция проводилась стандартно с доступом по медиальному краю кивательной мышцы. При высокой бифуркации сонной артерии, выявленной на основании данных дооперационного обследования, при короткой шее операция производилась с использованием модифицированного «клюшкообразного» доступа (рис. 1).



Рис. 1. Модифицированный клюшкообразный доступ к сонным артериям

Fig. 1. Modified hockey-stick approach to carotid arteries

В целях профилактики дистальной эмболизации во время доступа, бифуркация общей сонной артерии ОСА оставалась невыделенной, вплоть до пережатия сонных артерий.

Для профилактики развития интраоперационной брадикардии в момент манипуляций на бифуркации ОСА проводится блокада каротидного синуса 1% раствором лидокаина.

Необходимость установки внутреннего шунта оценивалась на основе цифр ретроградного давления.

Показанием к установке внутреннего шунта служили:

- показатели ретроградного давления ниже 40 мм рт. ст. с отсутствием осцилляций во время исследования;
- сочетание окклюзии контралатеральной ВСА с разомкнутым Виллизиевым кругом.

В нашем исследовании, согласно этим критериям, установка внутреннего шунта потребовалась в 18 случаях (10,3%), причем этот показатель отличался от таковых у группы больных без ОНМК, оперированных в этот же период времени. Частота установки внутреннего шунта в группе асимптомных или малосимптомных больных (ХСМН 1 или 3) составила 6,3%.

Техника выполнения КЭАЭ не отличалась от общепринятой, за исключением эверсионной КЭАЭ. В исследовании из 63 пациентов, перенесших эверсионную КЭАЭ, 37 пациентам была выполнена стандартная операция, а 26 – модифицированная эверсионная КЭАЭ, направленная на сохранение иннервации каротидного гломуса. Это осуществлялось в целях профилактики развития послеоперационной артериальной гипертензии.

В рамках профилактики гиперперфузионного синдрома в раннем послеоперационном периоде одним из наиболее важных моментов является своевременное выявление подъема АД и его коррекция.

В нашей клинике следуем нижеуказанным правилам:

- адекватная премедикация перед операцией;
- возвышенное положение головного конца для улучшения венозного оттока в раннем послеоперационном периоде;
- почасовой контроль АД в первые 10-12 часов с момента операции;
- адекватное обезболивание в раннем послеоперационном периоде;
- прием пероральных препаратов, которые получал больной до операции, вскоре после пробуждения.

При повышении систолического АД свыше 170 мм рт. ст., несмотря на прием пероральных антигипертензивных препаратов, которые пациент получал до операции, проводится его коррекция с использованием парентерального метода введения препаратов.

Таблица 3
Ближайшие результаты после оперативного лечения
Table 3
Early postoperative results

Послеоперационные осложнения	Эверсионная КЭАЭ	КЭАЭ с пластикой синтетической заплатой	КЭАЭ с ушиванием артериотомии первичным швом	P
ОНМК	2 (3,2%)	1 (3,3%)	3 (3,8%)	0,69
Травмы периферических нервов	3 (4,7%)	1 (3,3%)	3 (3,8%)	0,08
Гематома послеоперационной раны	2 (3,17%)	3 (9,9%)	1 (1,26%)	0,68

Как правило, первой линией антигипертензивных препаратов являются ингибиторы АПФ, которые вводятся внутривенно. При неэффективности производится парентеральное введение блокаторов кальциевых каналов, в-адреноблокаторов или нитратов, в зависимости от пациента и его сопутствующей патологии.

При отсутствии эффекта пациент переводится в отделение реанимации с мониторингом основных функций и коррекцией гипертензионного синдрома, при этом остается там до утра.

Статистическая оценка данных производилась с использованием статистического пакета SPSS16/01, а также программы Biostatistica.

Проверка статистических гипотез осуществлялась с помощью следующих параметров: точного критерия Фишера, Хи-Квadrата.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В раннем послеоперационном периоде зафиксировано 9 (4,4%) ОНМК, 3 (33,4%) из которых привели к летальному исходу. В остальных случаях, в связи со своевременными проведенными мероприятиями, пациенты были выписаны с неврологической симптоматикой разной степени выраженности (табл. 3).

В раннем послеоперационном периоде зафиксировано 7 случаев повреждения черепных нервов (4,0%). Наиболее часто во время операции повреждались: концевые ветви лицевого нерва (VII), подъязычный

нерв (XII), языкоглоточный нерв (IX), блуждающий нерв (X) и его ветви (табл. 4).

Основными причинами травмы черепных нервов у оперированных больных явились:

- коагуляционное повреждение – 4 (2,3%);
- сдавление нервов ранорасширителями или крючками во время операции – 2 (1,1%);
- непосредственное пересечение нервов, что происходит, к счастью, крайне редко – 1 (0,6%);

Повреждения черепных нервов носили обратимый характер, в нашем исследовании в 6 из 7 (85,7%) случаев в течение 3–6 месяцев происходило восстановление их функций. Единственный случай стойкого сохранения неврологической симптоматики был после пересечения n. hypoglossus во время остановки интраоперационного кровотечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из 7 случаев повреждения черепных нервов, 3 были выявлены у пациентов с высокой бифуркацией ОСА, что потребовало мобилизации n. hypoglossus и рассечения m. digastricus. Зарегистрировано обратимое повреждение n. hypoglossus (XII) (1 случай) и n. glossopharyngeus (IX) (1 случай). В одном случае, в связи с развившимся интраоперационным кровотечением, пересечен n. hypoglossus. Несмотря на то, что целостность пересеченного нерва была восстановлена посредством сшивания его концов, остался стойкий неврологический дефицит.

Таблица 4
Частота повреждения черепных нервов в раннем послеоперационном периоде
Table 4
Frequency of injuries of cranial nerves in early postoperative period

Поврежденные нервы	Эверсионная КЭАЭ	КЭАЭ с пластикой синтетической заплатой	КЭАЭ с ушиванием артериотомии первичным швом	P
facialis (VII)	2 (3,1%)	0	1 (1,2%)	0,68925
hypoglossus (XII)	0	1 (3,34%)	1 (0,6%)	0,72933
glossopharyngeus (IX)	0	0	1 (1,2%)	0,5
vagus (X)	1 (1,58%)	0	0	0,079

В трех случаях травма черепных нервов была зафиксирована после повторных вмешательств, связанных с гематомой послеоперационной раны или кровотечением. В данных случаях потребовалось продление разреза в проксимальном направлении, что сопровождалось повреждением слюнной железы и ветвей лицевого нерва (VII).

В одном случае зафиксирована травма ствола блуждающего нерва (X), что было связано с компрессией нерва сосудистым зажимом, в связи с невыделенной задней стенкой ОСА.

Как указано выше, во всех случаях, кроме одного, травмы черепных нервов носили обратимый характер. Все эти повреждения значительно регрессировали в течение 1 месяца, а в течение 6 месяцев полностью нивелировались. Стойкий дефицит в одном случае был связан со случайным интраоперационным пересечением подъязычного нерва.

Таким образом, основными факторами риска травматизации черепных нервов, исходя из нашего исследования, являются:

- повторные оперативные вмешательства, особенно в условиях кровотечения;
- высокая бифуркация ОСА.

Для снижения вероятности наступления подобных осложнений, с 2012 года нами используется «клюшкообразный» разрез для доступа к сонным артериям при высокой бифуркации или неудобной «короткой» шее (рис. 2).



Рис. 2. Модифицированный «клюшкообразный» доступ
Fig. 2. Modified hockey-stick incision

Для выполнения данного доступа в начале маркируется бифуркация ОСА во время дооперационного УЗДС. Отмечается угол нижней челюсти, от него отмечается расстояние 3-4 см, в зависимости от уровня бифуркации ОСА. В этой точке при разрезе выполняется поворот кзади в сторону *processus mastoideus* под углом около 120 градусов. При возникновении необходимости мобилизации дистального участка ВСА частично пересекается кивательная мышца. Требуются определенные навыки и осторожность из-за проходящего в дистальной части доступа затылочного нерва. Данный разрез представляет возможность произвести более полную мобилизацию ВСА и НСА, даже при высоком расположении бифуркации ОСА, неудобной «короткой» шее и распространенном поражении ВСА без повреждения слюнной железы и ветвей *p. facialis*. Этот доступ также дает возможность адекватно выделить дистальную часть ВСА, и благодаря более латеральному к ней подходу, избежать в значительной степени травм подъязычного, языкоглоточного и ветвей блуждающего нервов. После начала применения такого доступа в нашей практике случаев травм периферических нервов в периоперационном периоде в случаях «высокой бифуркации сонной артерии» не наблюдали.

В рамках профилактики кровотечения, образования гематом в послеоперационном периоде используется вакуум-аспирационная система в течение первых суток после операции, также уделяем большое внимание контролю АД и показателей гемостаза в раннем послеоперационном периоде.

Во время выделения сосудов стараемся не мобилизовать полностью и, тем более, не скелетизировать нервные стволы, не пользоваться коагуляцией при остановке кровотечения рядом с ними.

Приведенные в статье меры позволяют снизить частоту травматических повреждений черепных нервов после КЭАЭ, однако полностью избежать данных осложнений в настоящий момент невозможно. Ключевыми моментами, наряду с безусловным знанием анатомии черепно-мозговых нервов, является аккуратная техника оперирования и тщательное дооперационное планирование вмешательства с привлечением УЗДС маркирования бифуркации и анализа бляшки в сонной артерии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Биллер Х. Практическая неврология. Лечение. Москва: Медицинская литература, 2005. 416 с. [Josse Biller MD. Practicalneurology. Treatment. Moscow: Medicinskaya literature; 2005. 416 p. (in Russ.)].
2. Скворцова В.И., Евзельман М. А. Ишемический инсульт. Орёл: Орёл-Труд, 2006. 404 с. [Skvortsova VI. Evzelman MA. Ichemitcheskij insult. Orel: Orel-Trud, 2006. 404 p. (in Russ.)].
3. Cao P. Giordano G. A randomized study on eversion versus standart carotid endarterectomy: study design and

preliminary results: the EVEREST trial. *J. Vasc. Surgery* 1998;27(4):595-605. doi:10.1016/s0741-5214(98)70223-x.

4. Clagett G.P., Patterson C.B., Fisher D. jr, et al. Vein patch versus primary closure for carotid endarterectomy. A randomized prospective study in a selected group of patients. *Journal of Vascular Surgery*.1989;9(2);213-223.

5. Привес М.Г. Анатомия человека. Санкт-Петербург: Издательский дом СПбМАЛО, 2017. 720 с. [Prives M.G. *Anatomia Cheloveka*. Saint-Petersburg: Izdatelskiy dom SPB MALO, 2017.720 p. (in Russ.)].

6. Demirel S., Attigah N., Bruijnen H., et al. Eversion carotid endarterectomy is associated with impaired postoperative hemodynamic stability compared with the conventional technique. *Annals of Vascular Surgery*. 2012;26(6):755-765. doi: 10.1016/j.avsg.2011.12.015.

7. Liapis C.D., Bell P.R., et al. ESVS Guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *European Journal of Vascular Surgery*. 2009;37(4), p.1-19. doi: 10.1016/j.ejvs.2008.11.006.

8. Taurino M., Filippi F., et al. Hemodynamic changes in Chevalier eversion versus conventional carotid endarterectomy. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2014;48(5):514-520. doi: 10.1016/j.ejvs.2014.08.005.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Матюшкин Андрей Валерьевич, д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии педиатрического факультета, Российский национально-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия). E-mail: 7279507@mail.ru.

Мустафин Айдар Хайсярович, ассистент кафедры факультетской хирургии педиатрического факультета, Российский национально-исследовательский медицинский университет (Москва, Россия). E-mail: aidm@inbox.ru.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 28.10.2019 г.

AUTHOR CREDENTIALS

Andrey V. Matyushkin, MD, Professor of Department of Pediatric Surgery Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). E-mail:7279507@mail.ru.

Aidar Kh. Mustafin, Assistant Professor of Department of Pediatric Surgery Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). E-mail: aidm@inbox.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 28.10.2019

DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-24-31

В.Л. Коробка^{1,2*}, С.В. Толстопятов¹, Р.О. Даблиз¹, А.М. Шаповалов¹**БИЛИАРНАЯ ДЕКОМПРЕССИЯ
У БОЛЬНЫХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ**¹ ГБУ Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Ростов-на-Дону, Россия

✉ *В.Л. Коробка, Ростовская областная клиническая больница, Западный жилой массив, ул. Благодатная, 170, e-mail: rokb@aaanet.ru

Цель	Оценка основных методик декомпрессии желчных путей и результатов их применения у больных с механической желтухой различной этиологии на основе собственного клинического материала.
Материал и методы	Ретроспективный анализ результатов дренирующих вмешательств на желчных путях у 6935 пациентов с механической желтухой (МЖ) доброкачественной и опухолевой этиологии. 87% больных имели МЖ класса «В». Дренирование желчного дерева у пациентов с легкой степенью МЖ выполнено в 93% случаев лапароскопическим или открытым хирургическим доступом. Среди пациентов с «В» классом в 67% наблюдений произведено ретроградное дренирование. При «С» классе МЖ у 66% больных дренирование произведено антеградно.
Результаты	Эффект от дренирующего пособия достигнут у 98% пациентов. В отношении темпа и сроков снижения билирубина все примененные методики показали схожий результат, однако наибольшее число осложнений и смертельных исходов зарегистрировано у пациентов после антеградного чрескожного дренирования желчных путей и методик трансабдоминального доступа. Для 36% пациентов выполненные вмешательства стали окончательным вариантом лечения, 61% больных пролечены в два этапа. Общая летальность составила 3%.
Заключение	Применение чрескожного дренирования оправдано при механической желтухе опухолевого генеза, когда есть возможность радикального этапа хирургического лечения. Дренирование из трансабдоминального доступа может безопасно применяться при доброкачественной этиологии механической желтухи у компенсированных больных. Трансдуоденальные эндоскопические методики – альтернатива способам дренирования желчных путей при тяжелой механической желтухе и желтухе средней тяжести доброкачественной этиологии. Этот же путь дренирования может использоваться как паллиативное лечение больных с опухолями органов гепатопанкреатобилиарной зоны.
Ключевые слова:	механическая желтуха, билиарная декомпрессия.
Цитировать:	Коробка В.Л., Толстопятов С.В., Даблиз Р.О., Шаповалов А.М. Билиарная декомпрессия у больных с механической желтухой. Инновационная медицина Кубани. 2019;16(4):24-31. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-24-31
ORCID ID	В.Л. Коробка, https://000-0003-3205-4647 С.В. Толстопятов, https://0000-0002-7731-8995 Р.О. Даблиз, https://0000-0003-4839-0960 А.М. Шаповалов, https://0000-0002-1942-7122

V.L. Korobka^{1,2*}, S.V. Tolstopyatov¹, R.O. Dabliz¹, A.M. Shapovalov¹**BILIARY DECOMPRESSION IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE**¹ Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov on Don, Russia² Rostov State Medical University, Rostov on Don, Russia

✉ *Vyacheslav L. Korobka, Rostov Regional Clinical Hospital, 344015, 170, Blagodatnaya street, Zapadny zhiloy massiv, Rostov on Don, e-mail: rokb@aaanet.ru

Aim	Evaluation of the biliary tract decompression methods and their use results, in patients with obstructive jaundice of various etiologies on the basis of our own clinical material.
Material and Methods	A retrospective analysis of the biliary tract drain results in 6935 patients with obstructive jaundice with benign and tumor etiology. In 87% cases there was B Class of obstructive jaundice. In 93% we observed mild (A Class) obstructive jaundice. For the biliary tract drainage we used laparoscopic or open surgical access. The retrograde drain we used in sixty-seven percent cases with obstructive jaundice B Class. In sixty-six percent cases of obstructive jaundice C Class, we used antegrade drain.
Results	The biliary decompression was effective in 98%. Regarding the rate and timing of bilirubin reduction, all the applied methods showed a similar result, however, the greatest number of complications and fatalities we recorded in patients after antegrade percutaneous drain of the biliary tract and transabdominal access. In 36% the performed interventions became the final treatment option, and the sixty-one percent of patients underwent two-stage treatment. The overall mortality rate was 3%.
Conclusion	The use of percutaneous drainage is justified for obstructive jaundice with tumor origin, and possible radical surgical treatment. Transabdominal access drainage for benign etiology of obstructive jaundice in compensated patients can be safely used. Transduodenal endoscopic drain is an alternative to other

methods biliary tract drain in severe and medium obstructive jaundice of benign etiology. The same drain method can be used for drainage of biliary tract in patients with tumors of the hepatopancreatobiliary zone organs, as a palliative treatment.

Keywords:

obstructive jaundice, biliary decompression

Cite this article as:

Korobka V.L., Tolstopyatov S.V., Dabliz R.O., Shapovalov A.M. Biliary decompression in patients with obstructive jaundice. *Innovative Medicine of Kuban*. 2019;16(4):24-31. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-24-31

ORCID ID

V.L. Korobka, <https://000-0003-3205-4647>

S.V. Tolstopyatov, <https://0000-0002-7731-8995>

R.O. Dabliz, <https://0000-0003-4839-0960>

A.M. Shapovalov, <https://0000-0002-1942-7122>

ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой абдоминальной хирургии остается диагностика и лечение больных с механической желтухой (МЖ), возникающей при нарушении оттока желчи в двенадцатиперстную кишку (ДПК). Причиной тому нередко становятся доброкачественные воспалительные заболевания желчных путей и опухоли органов гепатопанкреатодуоденальной зоны. Так, у 35-42% больных МЖ возникает при холедохолитиазе, в 70-92,5% наблюдений – при рубцовых стриктурах желчных протоков, у 21-90% больных – при опухолях печени, желчных протоков, большого дуоденального сосочка (БДС) и поджелудочной железы (ПЖ) [1-4].

Первостепенной задачей лечебного алгоритма у больных с МЖ является нормализация пассажа желчи путем декомпрессии желчевыводящих путей, при этом выборе метод декомпрессии определяют как этиологические причины МЖ, так и соматическое состояние больных [5-8].

Задача хирурга быстро достичь желаемого результата, выполнив по экстренным показаниям радикальное оперативное вмешательство, зачастую заканчивается неудачей, что связано с развитием различных осложнений у 10-60% больных, а в 15-30% случаев приводит к смерти. В то же время, в 48-82% случаев тяжесть состояния пациентов просто не позволяет провести радикальную операцию, поэтому этапное хирургическое лечение является современным подходом [2, 9, 10].

Использование на первом этапе минимально инвазивных дренирующих вмешательств, направленных, в первую очередь, на создание условий свободного оттока желчи и проведение радикальной операции вторым этапом, существенно улучшает исход лечения больных с МЖ [3, 11, 12].

ЦЕЛЬЮ РАБОТЫ

стала оценка основных методик декомпрессии желчных путей и результатов их применения у больных с МЖ различной этиологии на основе собственного клинического материала.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основу исследования положен ретроспективный анализ результатов лечения 6935 пациентов с МЖ,

находившихся на лечении в хирургическом отделении №2 ГБУ РО РОКБ с 2007 по 2018 г. Факторов, исключающих включение пациентов в исследование, и особых критериев включения не было.

Клинический материал представлен 4579 пациентками в возрасте от 20 до 78 лет ($40,59 \pm 12,15$) и 2356 пациентами мужского пола в возрасте от 23 до 74 лет ($46,54 \pm 10,43$).

На момент госпитализации основной жалобой больных была желтуха, длительность которой в среднем составила $30,13 \pm 16,43$ дней. Наряду с изменением окраски кожи и слизистых, 4265 (61,5%) пациентов предъявляли жалобы на дискомфорт в эпигастриальной области и правом подреберье, болевой синдром различной интенсивности отмечен у 2198 (31,7%) человек. В 1977 случаях (28,5%) желтуха сопровождалась кожным зудом, 3753 (54,1%) больных имели признаки холангита.

Анамнестически у 1347 (19,4%) больных ранее в других лечебных учреждениях города и области предпринимались попытки нормализации оттока желчи.

Согласно стандартному диагностическому протоколу, при поступлении больных в стационар и в течение всего периода лечения осуществлялся контроль лабораторных показателей крови, привлекались дополнительные инструментальные методы диагностики. Лабораторная оценка включала: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (глюкоза, билирубин, АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины, щелочная фосфатаза), а также коагулограмму. Из инструментальных методов диагностики широко применяли УЗИ органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопию (ЭФГДС) с осмотром зоны большого дуоденального сосочка (БДС), МР-томографию или КТ, с большой осторожностью эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ). В случаях отсутствия верификации диагноза (причины МЖ) использовали эндосонографию (эндоУЗИ).

На момент поступления уровень общего билирубина у пациентов колебался от 39 до 537 мкмоль/л. Среднее значение показателя у лиц мужского пола превосходило таковое у женщин – $116,24 \pm 60,09$ мкмоль/л против $112,77 \pm 58,32$ мкмоль/л соответственно ($p = 0,005$). Легкую степень билирубинемии

(52,86±5,23 мкмоль/л) имели 760 (11,0%) больных, у 5580 (80,5%) больных подтверждена средняя степень билирубинемии (106,69±35,01 мкмоль/л), 595 (8,6%) человек имели тяжелую степень, со средним показателем билирубина 260,09±48,42 мкмоль/л.

Помимо билирубинемии, у 2631 пациента (37,9%) наблюдалось повышение трансаминаз, в частности, АЛТ (35,45±4,25 U/l), у 4437 больных (64,0%) – щелочной фосфатазы (341,79±170,96 ME/l), у 4881 пациента (70,4%) – креатинина (177,34±43,29 мкмоль/л). Достаточно низкий нутритивный статус имел место у 2733 (39,4%) больных, содержание общего белка в сыворотке их крови в среднем составило 59,28±2,93 г/л.

У подавляющего большинства больных (63,3%) с МЖ биохимические нарушения сопровождались изменением показателей гемостаза. Средний показатель протромбинового индекса (ПТИ) составил 66,37±9,46%.

Существенное снижение синтетической функции печени и выраженный внутрипеченочный холестаза свидетельствовали о наличии у больных с МЖ явной печеночно-клеточной недостаточности.

Подтверждением наличия острого воспалительного или гнойного процесса у 3753 (54,1%) больных стало повышение количества лейкоцитов до $24 \times 10^9/l$ (14,27±6,76).

На основании данных дополнительных инструментальных методов диагностики (УЗИ, КТ, МРТ и эндо-УЗИ), было установлено, что причиной механической желтухи у 92% больных были доброкачественные заболевания гепатопанкреатобилиарной зоны (в первую очередь ЖКБ и холедохолитиаз), в 8% – опухолевая патология (табл. 1).

По данным ЭРХПГ, высокий блок имел место у подавляющего большинства пациентов – 77% (5361 человек), низкий был выявлен у 1574 человек. В ходе обследования также было установлено, что практически все больные имели расширенный общий желчный проток, средний диаметр которого составил 22,77±6,53 мм, при этом у 1619 (23,4%) пациентов в

его просвете определялись множественные конкременты с размером камней от 5 до 35 мм.

В соответствии с бальной оценкой тяжести МЖ, предложенной Э.И. Гальпериним [13], все пациенты распределились следующим образом. Класс «А» имели 757 (10,9%) пациентов, средняя степень тяжести МЖ (класс «В») была выставлена в диагнозе у 6059 (87,4%) больных, у 119 (1,7%) человек МЖ была отнесена к тяжелому «С» классу.

Наличие данных о степени билирубинемии, уровне билиарного блока и информации о ранее проведенных хирургических вмешательствах позволило выстроить хирургическую тактику. Декомпрессию желчных путей как при опухолевой патологии, так и доброкачественных заболеваниях осуществляли посредством трансдуоденальных эндоскопических методов (ТДЭМ), чрескожных чреспеченочных вмешательств (ЧЧПВ) или трансабдоминальных операций (ТАО) (в том числе, лапароскопических). Отметим, что методики дренирования легли в основу группового распределения пациентов для последующей оценки результатов их применения.

Дренирование желчного дерева у пациентов с легкой степенью МЖ выполняли преимущественно посредством лапароскопических или открытых операций (93,0% наблюдений), тогда как среди пациентов, имевших «В» класс МЖ, превалировал ретроградный путь (67,3%), а в группе больных с классом «С» – антеградный (65,5%) (табл. 2).

От момента поступления больных в стационар до окончания процедуры дренирования при МЖ неопухолевой этиологии в среднем проходило около 17 часов (0,72±0,24 суток), при опухолевой патологии – 25 часов (1,03±0,36 суток). Это было связано с более тяжелым состоянием пациентов и необходимостью проведения инфузионной терапии, дифференциальной диагностики на преманипуляционном этапе.

Оценка результатов лечения больных с МЖ была проведена по данным клинического обследования, лабораторных и инструментальных методов диагно-

Таблица 1
Распределение пациентов по причинам механической желтухи
Table 1
Patient distribution due to mechanical jaundice

Причина желтухи	Женщины, n (%)	Мужчины, n (%)	Всего, n (%)
ЖКБ, холедохолитиаз	3472 (75,8)	1183 (50,2)	4655 (67,1)
Метастатическое поражение печени	11 (0,2)	17 (0,7)	28 (0,4)
Опухоли БДС	53 (1,2)	75 (3,2)	128 (1,8)
Опухоли головки ПЖ	92 (2,0)	220 (9,3)	312 (4,5)
Опухоли желчевыводящих путей	66 (1,4)	29 (1,2)	95 (1,4)
Стенозирующий папиллит	94 (2,1)	63 (2,7)	157 (2,3)
Стриктуры ОЖП	582 (12,7)	290 (12,3)	872 (12,6)
Хронический панкреатит	209 (4,6)	479 (20,3)	688 (9,9)
Всего	4579 (100,0)	2356 (100,0)	6935 (100,0)

Таблица 2
Распределение видов дренирования желчных путей
Table 2
Distribution of bile tract drainage types

Вид дренирования	Класс тяжести МЖ			Всего, n (%)
	A, n (%)	B, n (%)	C, n (%)	
ТДЭМ	53 (7,0)	4078 (67,3)	41 (34,5)	4172 (60,2)
ТАО	153 (20,2)	115 (1,9)	0 (0,0)	268 (3,9)
ТАО (Л)	551 (72,8)	1271 (21,0)	0 (0,0)	1822 (26,3)
ЧЧПВ	0 (0,0)	595 (9,8)	78 (65,5)	673 (9,7)
Всего	757 (100,0)	6059 (100,0)	119 (100,0)	6935 (100,0)

стики. Послеоперационные осложнения группировали в соответствии с классификацией хирургических осложнений по Clavien-Dindo [14].

Статистический анализ полученных результатов исследования был проведен с использованием программы IBM SPSS Version 23 (IBM Corp., USA). Для проверки нормальности распределения полученных данных использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Данные выборок с нормальным распределением представлены средними арифметическими величинами (M) и стандартным отклонением (SD). Статистическая значимость различий между сравниваемыми параметрами в случае нормального распределения определялась по t-критерию Стьюдента. В случае отсутствия нормального распределения данных использовали непараметрические критерии: Уилкоксона для парных сравнений зависимых переменных, Манна-Уитни (U-критерий), χ^2 Пирсона – для сравнения независимых переменных. Для качественных данных рассчитывали частоты и доли. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при условии вероятности ошибки менее 0,05. Для оценки выживаемости использовался метод Каплана-Мейера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффект от дренирующего пособия в виде тенденции к снижению уровня билирубина достигнут у 6765 (97,5%) пациентов, у 150 (2,2%), несмотря на проведенное вмешательство, зафиксирован рост показателя, в 20 (0,3%) случаях он остался либо

на прежнем уровне, либо снизился несущественно (табл. 3).

Значительное снижение билирубина с $133,28 \pm 55,53$ мкмоль/л до $44,77 \pm 23,47$ мкмоль/л ($r = 0,674$; $p < 0,001$) при ретроградном дренировании произошло в среднем за 8,34 суток ($r = 0,063$; $p = 0,001$). Учитывая, что исходный билирубин у больных, перенесших открытые дренирующие вмешательства, был не столь высоким, разница в показателях до и после операции была не столь выражена. За 7,75 суток ($r = 0,049$; $p = 0,024$) в этой группе больных билирубин снизился с $66,74 \pm 14,65$ мкмоль/л до $18,22 \pm 3,99$ мкмоль/л ($r = 0,014$; $p = 0,531$). При антеградном дренировании снизить билирубин со $140,71 \pm 78,44$ мкмоль/л до $46,43 \pm 3,07$ мкмоль/л ($r = 0,007$; $p = 0,849$) удалось за 8,07 суток ($r = 0,023$; $p = 0,553$). В дальнейшем темп снижения билирубина замедлялся во всех группах наблюдения.

Таким образом, после разгрузки желчного дерева произошло значительное перераспределение степени билирубинемии у всех пациентов (табл. 4).

При анализе динамики прочих лабораторных тестов было установлено, что процедура дренирования, в совокупности с проводимой медикаментозной терапией к моменту выписки больных из стационара, позволяла корректировать некоторые биохимические показатели (табл. 5), вплоть до их нормализации, однако число таких пациентов оказалось невелико (0,1%).

Различные осложнения после дренирования желчных протоков возникли у 2326 (33,5%) пациентов. После трансдуоденальных эндоскопических вмешательств они наблюдались у 1491 (35,7%) пациента,

Таблица 3
Сравнительная оценка динамики билирубинемии
Table 3
Comparative assessment of bilirubinemia dynamics

Динамика билирубинемии	Уровень билирубина (мкмоль/л)		P
	При поступлении, M \pm SD	После дренирования, M \pm SD	
Без динамики, n = 20	154,00 \pm 87,42	152,52 \pm 63,48	0,200
Снижение, n = 6765	113,57 \pm 59,02	36,77 \pm 22,04	<0,001
Рост, n = 150	125,80 \pm 47,17	137,49 \pm 50,52	<0,001

Таблица 4
Динамика степени билирубинемии на этапах лечения
Table 4
Dynamics of bilirubinemia degree during treatment stages

Степень	При поступлении		После дренирования		p
	М±SD, мкмоль/л	n	М±SD, мкмоль/л	n	
Легкая	52,86±5,23	760	32,47±13,72	5863	<0,001
Средняя	106,69±35,01	5580	70,50±36,57	1016	<0,001
Тяжелая	260,09±48,42	595	187,29±105,67	56	<0,001

Таблица 5
Динамика некоторых лабораторных показателей
Table 5
Dynamics of some laboratory indicators

Показатель	При поступлении, М±SD	После дренирования, М±SD	p
АЛТ(У/л)	27,49±7,69	28,81±4,29	0,711
Общий белок (г/л)	66,24±7,10	71,98±5,97	<0,001
ЩФ (МЕ/л)	256,98±117,89	207,51±144,56	<0,001
Креатинин (мкмоль/л)	151,74±54,23	148,50±16,26	0,931
Мочевина (ммоль/л)	6,19±2,22	6,18±1,10	0,724
ПТИ (%)	66,37±9,46	77,79±3,18	<0,001

при этом 247 (16,6%) из них имели более одного осложнения. После чрескожного дренирования осложнения были зарегистрированы у 457 (67,9%) больных, из них у 164 (35,9%) человек – более одного. После трансабдоминального доступа из 378 (18,1%) больных, имевших осложненное течение послеоперационного периода, более одного осложнения имели 56 (14,8%) человек. Исходя из классификации Clavien-Dindo, осложнения после хирургических вмешательств распределились, как представлено на рисунке 1.

Большинство из осложнений не представляли угрозу жизни больных и на фоне проведенных консервативных мероприятий и медикаментозной терапии были купированы. Тем не менее, у 253 (10,9%) больных в раннем периоде проведены незапланированные повторные хирургические вмешательства. Показаниями к их проведению были внутрипросветное (114) и аррозивное (29) кровотечение, панкреонекроз (48), перфорация стенки ДПК (33), биломы (38), несостоятельность швов билиодигестивных анастомозов (12), разлитой перитонит (15), холангит (27).

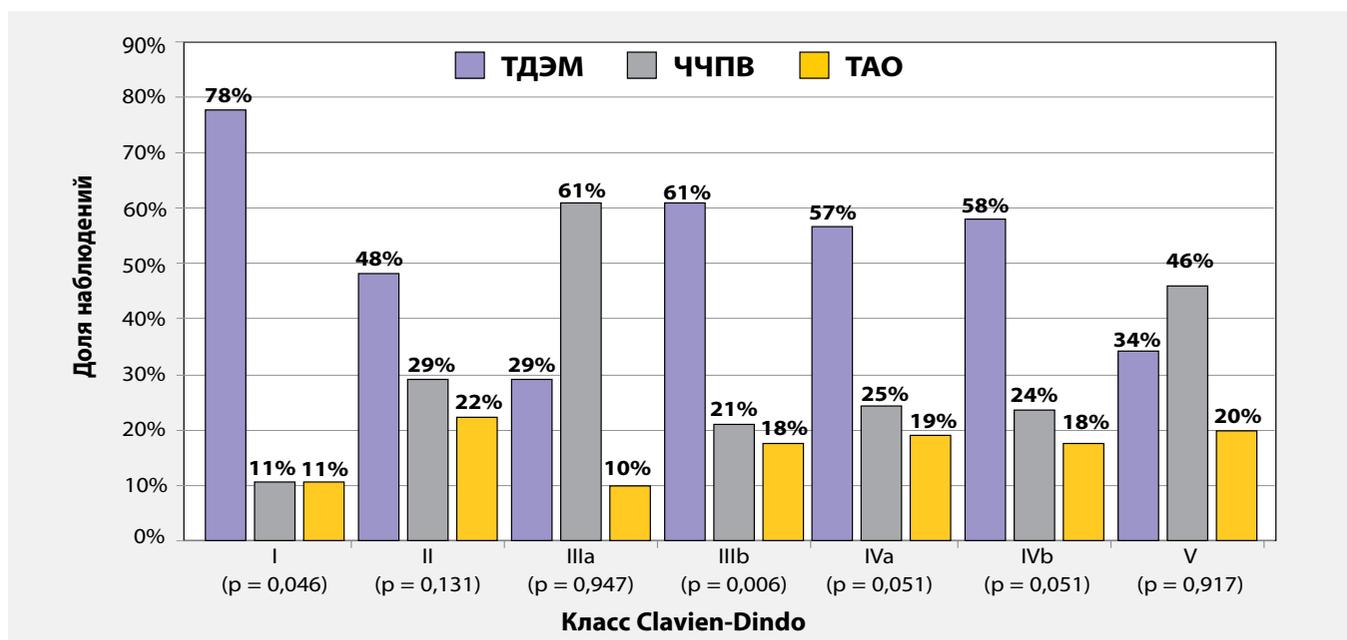


Рис. 1. Гистограмма распределения хирургических осложнений после основных дренирующих вмешательств
Fig. 1. Histogram of Surgical Complications Distribution After Major Draining Interventions

Таблица 6
Характеристика исходов дренирования в зависимости от его вида
Table 6
Description of drainage outcomes depending on its type

Вид дренирования	Исход дренирования		
	Лечение завершено, n (%)	2-х этапное лечение, n (%)	Смерть больного, n (%)
ТДЭМ	455 (10,9)	3648 (87,4)	69 (1,7)
ТАО	222 (82,8)	21 (7,8)	25 (9,3)
ТАО (Л)	1807 (99,2)	0 (0,0)	15 (0,8)
ЧЧПВ	0 (0,0)	581 (86,3)	92 (13,7)
Всего	2484 (35,8)	4250 (61,3)	201 (2,9)

К сожалению, не все срочные операции увенчались успехом, 68 человек умерли. Всего после первого этапа лечения умер 201 больной: 161 (3,3%) пациент – после минимально инвазивного дренирования и 40 (1,9%) человек – после открытых операций. Доля умерших больных составила 2,9%. Для 2484 человек выполненные вмешательства на первом этапе стали окончательным вариантом лечения (табл. 6).

У 4250 пациентов после проведенного интенсивного лечения и нормализации биохимических показателей крови и коагулограммы в течение 1 месяца после дренирования желчного дерева ($28,79 \pm 7,48$ дней) были проведены операции второго этапа лечения. Такими операциями, не многим более половины случаев – 52,3%, были сложные хирургические вмешательства.

Среднее время нахождения больных в стационаре после дренирования желчных путей составило $14,68 \pm 5,52$ дней. Наименьший показатель имели пациенты после ретроградных методик, наибольший – после открытых хирургических вмешательств (рис. 2).

Дальнейшему анализу была подвергнута выживаемость больных с МЖ после дренирования, что дало возможность оценить прогностический исход того или иного метода. Проведя оценку сроков наступления неблагоприятного исхода, мы установили, что смерть больных в среднем наступала спустя $9,42 \pm 3,49$ дней после вмешательства, при этом пик летальности находился в интервале 5-10 суток (рис. 3).

Несмотря на то, что статистически значимая разница показателя между группами отсутствовала ($p = 0,813$), с 5 суток после процедуры дренирования отмечалось увеличение числа умерших больных, особенно в группе чрескожных дренирований (табл. 7).

Анализ выживаемости больных методом Каплана-Мейера показал наибольшую долю выживших при трансабдоминальных дренирующих операциях, выполненных лапароскопическим путем, так как 99,2% пациентов на 15 день после операции были живы. Наиболее высокой была летальность в группе больных, которым были проведены чрескожные дрениро-

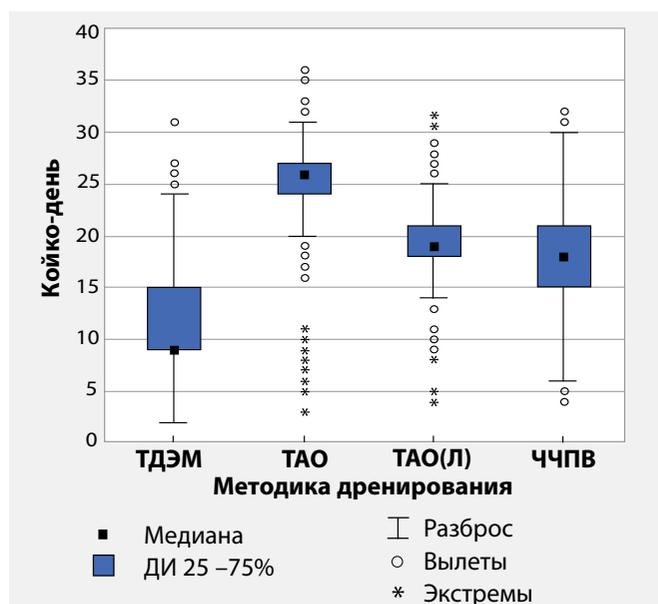


Рис. 2. Сроки госпитализации больных при различных вариантах дренирования желчных путей (ящичная диаграмма размаха): $F(3;6931) = 2878,1121$; $p < 0,001$

Fig. 2. Terms of patients hospitalization with different types of bile tract drainage (box scale diagram): $F(3;6931) = 2878,1121$; $p < 0,001$

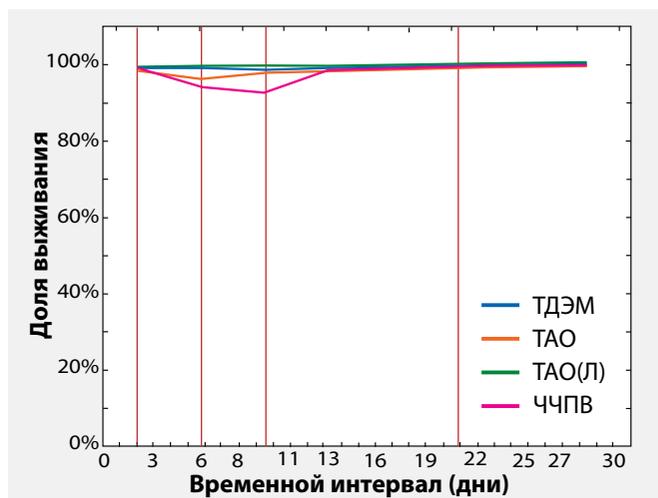


Рис. 3. Распределение показателя летальности и сроки наступления смерти у пациентов разных групп дренирования желчных путей

Fig. 3. Distribution of mortality rate and time of death in patients of different bile tract drainage

Таблица 7

Характеристика выживания больных в зависимости от вида дренирования

Table 7

Characteristics of survival rate according to the drainage type

Вид дренирования	5-е сутки		8-е сутки		10-е сутки	
	Живые (%)	Ошибка	Живые (%)	Ошибка	Живые (%)	Ошибка
ТДЭМ	99,6	0,001	99,3	0,001	98,8	0,002
ТАО	98,5	0,007	95,9	0,012	93,3	0,015
ТАО (Л)	99,7	0,001	99,7	0,001	99,5	0,002
ЧЧПВ	99,4	0,003	95,5	0,008	90,6	0,011

вания. В этой группе к 19 дню после вмешательства умерло 14,1% пациентов (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Обструкция желчевыводящих путей, приводящая к механической желтухе, представляет собой весьма серьезную проблему при хирургическом лечении больных с доброкачественными заболеваниями и опухолями гепатопанкреатобилиарной зоны. Адекватное дренирование желчного дерева является залогом успешного выполнения и положительного исхода последующих хирургических вмешательств, направленных на устранение причин билиарного блока. Несмотря на широкий спектр предлагаемых методик желчной декомпрессии, к сожалению, сегодня нет четких критериев для выбора оптимального способа.

В условиях гипербилирубинемии, суб- и декомпенсированного состояния пациентов, когда риск проведения радикального вмешательства очень высок, на первом этапе оправданы все возможные минимально инвазивные способы декомпрессии желчного дерева. При компенсированном же состоянии пациентов первым и окончательным вариантом лечения могут стать трансабдоминальные операции.

Проведенное исследование показало, что пациенты при различных вариантах дренирования желчных путей имеют равные шансы достичь существенного снижения уровня билирубина, но для каждого из методов имеется своя точка приложения, которая определена, в первую очередь, этиологией механической желтухи.

Совокупность данных, получаемых в ходе дополнительного инструментального обследования больных с опухолевым блоком и свидетельствующих о резектабельности опухоли, исходно предполагает двухэтапное лечение. Однако в этой ситуации следует исключить способы, подразумевающие транспилюлярные вмешательства, в частности, стентирование общего желчного и печеночного протока, и отдать предпочтение чрескожному методу дренирования. Данный подход позволяет исключить распространение по желчным путям восходящей инфекции, дислокацию стента, предотвращает развитие холангита, тем самым сокращает сроки восстановительного периода и создает более благоприятные условия для проведения второго этапа лечения.

В случаях доброкачественной этиологии МЖ безопасной альтернативой традиционным открытым вмешательствам является трансдуоденальный эндоскопический доступ со стентированием или наружным дренированием желчных путей. Применение чрескожного дренирования у таких больных, ввиду большого числа характерных для метода осложнений и высокой летальности, нецелесообразно, так как риски, связанные с самой методикой, превышают риски осложнений, характерных для данного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что из всех проанализированных в исследовании методов билиарной декомпрессии

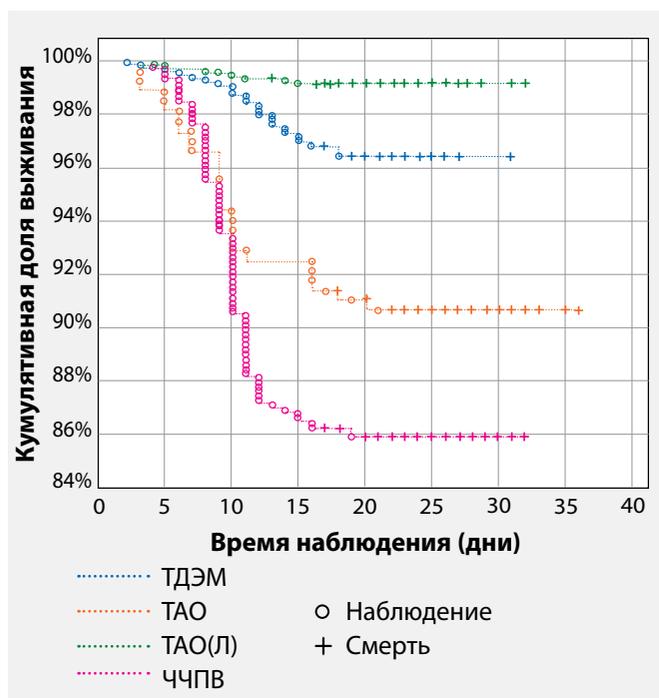


Рис. 4. Анализ выживания больных с МЖ при различных методах дренирования желчных путей (Каплан-Мейер): Mantel-Cox: $\chi^2 = 44,631$; $p < 0,001$

Fig. 4. Analysis of survival in MJ patients with various methods of bile tract drainage (Kaplan-Meier): Mantel-Cox: $\chi^2 = 44,631$; $p < 0,001$

чрескожное дренирование показало не самые обнадеживающие результаты, применение этого метода, на наш взгляд, оправдано в ситуациях опухолевого блока, когда существует возможность радикального этапа хирургического лечения. Методики дренирования из трансабдоминального доступа, как открытые, так и лапароскопические, могут безопасно применяться при доброкачественной этиологии МЖ у компенсированных больных с легкой степенью билирубинемии. Альтернативным способом дренирования желчных путей при тяжелой МЖ и желтухе средней тяжести доброкачественной этиологии могут выступать трансдуоденальные эндоскопические методики. Этот же путь дренирования может использоваться как паллиативное лечение больных с опухолями органов гепатопанкреатобилиарной зоны.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулуто А.М., Прудков М.И. Желчнокаменная болезнь. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 176 с. [Dadvani S.A., Vetshev P.S., Shulutko A.M. Prudkov M.I. Zhelchnokamennaya bolezn'. M.: GEOTAR-Media, 2009. 176 p. (In Russ.)].
2. Гальперин Э.И., Ветшев П.С. Руководство по хирургии желчных путей. М.: Видар М, 2009. 568 с. [Gal'perin E.I., Vetshev P.S. Rukovodstvo po khirurgii zhelchnykh putei. M.: Vidar M; 2009. 568 p. (In Russ.)].
3. Williams E, Beckingham I, El Sayed G, et al. Gut 2017;66:765-782. doi:10.1136/gutjnl-2016-312317
4. Benson III Al B., D'Angelica Michael I., Abbott, Daniel E. Hepatobiliary Cancers, Version 1.2017: Featured Updates to the NCCN Guidelines [Internet] J Natl Compr Canc Netw. 2017 May; 15(5): 563-573. [cited 2019 Jun 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28476736>
5. Раманова Д.Ю., Адылова З.У. Малоинвазивные технологии в лечении механической желтухи. European Research. 2017. №5(28). С. 85-86. [Ramanova D.Yu., Adylova Z.U. Minimally invasive techniques in the treatment of jaundice. European Research. 2017;5(28):85-86. (In Russ.)].
6. Шабунин А.В. Тавобилов М.М. Выбор способа декомпрессии желчных протоков в лечении больных механической желтухой опухолевого генеза. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2016. Т. 24, №1. С. 68-74. [Shabunin A.V., Tavobilov M.M. Selection of decompression bile ducts in the treatment of patients with obstructive jaundice of tumor genesis. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2016;24(1):68-74. (In Russ.)].
7. Мезенцев С.С., Кит О.И., Колесников Е.Н. и др. Миниинвазивные операции желчеотведения при механической желтухе опухолевого генеза. Современные проблемы науки и образования. 2017. №3. Доступно по: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26532> (дата обращения: 15.06.2019). [Mezentsev S.S., Kit O.I., Kolesnikov E.N., et al. Minimally invasive bile diversion surgery for obstructive jaundice of tumor genesis. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia. 2017; 3. [cited 2019 Jun 15]. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26532>
8. Saxena P., Kumbhari V., Zein M., et al. Preoperative biliary drainage. Digestive Endoscopy. 2015; 27: 265-277. doi:10.1111/den.12394
9. Шевченко Ю.Л., Ветшев П.С., Стойко Ю.М. и др. Приоритетные направления в лечении больных с механической желтухой. Анналы хирургической гепатологии. 2011. Т.16, №3. С. 9-15. [Shevchenko Yu.L., Vetshev P.S., Stoiko Yu.M., et al. Priority trends in the obstructive jaundice patients management. Annaly khirurgicheskoi gepatologii. 2011;16(3):9-15. (In Russ.)].
10. Нечитайло М.Е., Грубник В.В., Ковальчук А.Л. и др. Минимально инвазивная хирургия патологии желчных протоков. К.: Здоров'я, 2005. 424 с. [Nechitailo M.E., Grubnik V.V., Koval'chuk A.L., et al. Minimal'no invazivnaia khirurgiia patologii zhelchnykh protokov. K.: Zdorov'ia, 2005. 424 p. (In Russ.)].
11. Fang Y., Gurusamy K.S., Wang Q., et al. Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep 12;(9):CD005444 doi: 10.1002/14651858.CD005444.pub3. [cited 2019 Jun 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972086>
12. Gurusamy KS, Rossi M, Davidson BR. Percutaneous cholecystostomy for high-risk surgical patients with acute calculous cholecystitis. Cochrane Database Syst Rev. 2013. Aug 12;(8):CD007088. doi: 10.1002/14651858.CD007088.pub2. [cited 2019 Jun 15]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007088.pub2/full>
13. Гальперин Э.И. Классификация тяжести механической желтухи. Анналы хирургической гепатологии. 2012. Т. 17, №2. С. 26-33. [Galperin E.I. Classification of the obstructive jaundice severity. Annaly khirurgicheskoi gepatologii. 2012;17(2):26-33. (In Russ.)].
14. Dindo D, Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Annals of Surgery. 2004;240(2):205-213. doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коробка Вячеслав Леонидович, д.м.н., главный врач, Ростовская областная клиническая больница; доцент кафедры хирургических болезней ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет (Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: rokb@aanet.ru.

Толстопятов Сергей Владимирович, заведующий хирургическим отделением №2, Ростовская областная клиническая больница (Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: sergey.tolstopyatov.69@mail.ru.

Даблиз Рашад Омар, врач-хирург, Ростовская областная клиническая больница (Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: rdabliz@mail.ru.

Шаповалов Александр Михайлович, к.м.н., врач-хирург, Ростовская областная клиническая больница (Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: orph-rokb@yandex.ru.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 03.06.2019 г.

AUTHOR CREDENTIALS

Vyacheslav L. Korobka, MD, PhD, Head Physician, Rostov Regional Clinical Hospital, Associate Professor, Rostov State Medical University (Rostov on Don, Russia). E-mail: rokb@aanet.ru.

Sergey V. Tolstopyatov, Head, Surgery Department #2, Rostov Regional Clinical Hospital (Rostov on Don, Russia). E-mail: sergey.tolstopyatov.69@mail.ru.

Rashad O. Dabliz, Surgeon, Rostov Regional Clinical Hospital (Rostov on Don, Russia). E-mail: rdabliz@mail.ru.

Alexander M. Shapovalov, PhD, Surgeon, Rostov Regional Clinical Hospital (Rostov on Don, Russia). E-mail: orph-rokb@yandex.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 03.06.2019

DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-32-39

**Е.П. Голубинская*, Т.Г. Филоненко, Ю.А. Ермола, А.В. Кубышкин,
М.А. Кальфа, Т.В. Крамарь, А.В. Геращенко****ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
СУРФАКТАНТ-АССОЦИИРОВАННОГО БЕЛКА А
ПРИ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ**

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

✉ * Е.П. Голубинская, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Республика Крым, г. Симферополь, пр. Академика Вернадского, 4, e-mail: missive@mail.ru

Введение	Несмотря на прогресс и развитие научных направлений в различных сферах медицины, проблема туберкулеза и его морфологических проявлений остается актуальной и до конца не раскрытой в связи со сложным патогенезом, наличием разнообразных клинических форм, лечебным патоморфозом, торпидностью к терапии, наличием рецидивов. Известно, что особое место в системе местной защиты легких занимает система сурфактанта.
Цель	Изучить состояние сурфактантного белка А в очагах специфической деструкции и в окружающей интактной легочной ткани для оценки ее функционального состояния, степени дыхательной недостаточности и возможной диссеминации туберкулезного воспаления.
Материал и методы	Анализ 163 фрагментов легких умерших либо прооперированных по поводу кавернозного туберкулеза легких, с активным бактериовыделением – 89 фрагментов, с клиническим абациллированием – 74.
Результаты	Проведенное морфологическое исследование выявило стереотипную динамическую депрессию сурфактант-ассоциированного белка А во всех исследуемых образцах, как в участках кавернозной деструкции и перикавернозной зоны, так и в интактной легочной ткани. Максимальная выраженность иммуногистохимической экспрессии данного сурфактантного белка фиксировалась в альвеолярных макрофагах, что свидетельствовало об интенсивной рециркуляции и утилизации компонентов сурфактанта.
Заключение	Минимизация продукции компонентов сурфактанта и его активная утилизация в интактной легочной ткани приводит к коллабированию альвеол с последующим прогрессированием дыхательной недостаточности.
Ключевые слова:	туберкулез легких, сурфактант-ассоциированные белки, иммуногистохимия.
Цитировать:	Голубинская Е.П., Филоненко Т.Г., Ермола Ю.А., Кубышкин А.В., Кальфа М.А., Крамарь Т.В., Геращенко А.В. Иммуногистохимическая оценка сурфактант-ассоциированного белка при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких. Инновационная медицина Кубани. 2019;16(4):32-39. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-32-39
ORCID ID	Е.П. Голубинская, https://0000-0003-3917-924X Т.Г. Филоненко, https://0000-0002-4674-7391 Ю.А. Ермола, https://0000-0003-4474-3714 А.В. Кубышкин, https://0000-0002-1309-4005 М.А. Кальфа, https://0000-0002-7179-3402 Т.В. Крамарь, https://0000-0003-2632-0451 А.В. Геращенко, https://0000-0001-5076-2570

**Е.П. Golubinskaya*, T.G. Filonenko, Y.A. Ermola, A.V. Kubishkin,
M.A. Kalfa, T.V. Kramar, A.V. Geraschenko****IMMUNOHISTOCHEMICAL EVALUATION
OF SURFACTANT-ASSOCIATED PROTEIN IN FIBROSIS-CAVERNOUS
PULMONARY TUBERCULOSIS**

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

✉ * E.P. Golubinskaya, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 4, Prospekt Vernadskogo, Simferopol, Republic of Crimea, 295007, e-mail: missive@mail.ru.

Background	Despite the progress and development of scientific directions in various fields of medicine, the problem of tuberculosis and its morphological manifestations remains relevant and is not fully disclosed due to complex pathogenesis, the presence of various clinical forms, therapeutic pathomorphosis, torpid to therapy, the presence of relapses. It is known that a surfactant system occupies a special place in the system of local lung protection.
Aim	To study the condition of surfactant-associated protein A in the foci of specific destruction and in the surrounding intact lung tissue to assess its functional status, degree of respiratory failure and possible dissemination of tuberculous inflammation.

Material and Methods	An analysis of 163 lung fragments of the dead or operated on for cavernous pulmonary tuberculosis with active bacterial excretion of 89 fragments and with clinical abacilation – 74 was carried out.
Results	A morphological study revealed stereotypical dynamic depression of surfactant-associated protein A in all the samples studied, both in the areas of cavernous destruction and pericavernous zone, and in intact lung tissue. The maximum intensity of the immunohistochemical expression of this surfactant protein was recorded in the alveolar macrophages, which indicated intensive recycling and utilization of the components of the surfactant.
Conclusion	Minimizing the production of surfactant components and its active utilization in intact lung tissue leads to a collapse of the alveoli with subsequent progression of respiratory failure.
Keywords:	pulmonary tuberculosis, surfactant-associated proteins, immunohistochemistry.
Cite this article as:	Golubinskaya E.P., Filonenko T.G., Ermola Y.A., Kubishkin A.V., Kalfa M.A., Kramar T.V., Geraschenko A.V. Immunohistochemical evaluation of surfactant-associated protein in fibrosis-cavernous pulmonary tuberculosis. <i>Innovative Medicine of Kuban</i> . 2019;16(4):32-39. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-32-39
ORCID ID	E.P. Golubinskaya, https://0000-0003-3917-924X T.G. Filonenko, https://0000-0002-4674-7391 Y.A. Ermola, https://0000-0003-4474-3714 A.V. Kubishkin, https://0000-0002-1309-4005 M.A. Kalfa, https://0000-0002-7179-3402 T.V. Kramar, https://0000-0003-2632-0451 A.V. Geraschenko, https://0000-0001-5076-2570

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на прогресс и развитие научных направлений в различных сферах медицины, проблема туберкулеза и его морфологических проявлений остается одной из актуальных и до конца не раскрытых в патоморфологии и фтизиатрии в связи со сложным патогенезом, наличием разнообразных клинических форм, лечебным патоморфозом, торпидностью к терапии, наличием рецидивов [1, 2].

Лечение туберкулеза, как правило, бывает длительным и не всегда эффективным, приводящим к прогрессированию воспалительного процесса и формированию фиброзно-кавернозных форм, требующих оперативного лечения. Одной из причин безуспешного лечения данной инфекции, по общепринятому мнению, является недостаточная эффективность защитных механизмов макроорганизма [3, 4].

Известно, что особое место в системе местной защиты легких занимает сурфактант, важнейшей функцией которого является обеспечение механики дыхания. Однако в последние два десятилетия были выявлены не менее важные свойства сурфактантной системы, а именно – барьерная функция и свойства врожденного и адаптивного иммунитета. Дисбаланс нативного иммунитета при прогрессировании специфического воспаления является звеном клеточного и гуморального механизмов с формированием «порочного круга». Таким образом, сурфактантная система является одной из ключевых в развитии распространенных легочных форм вторичного туберкулеза [5-7].

Легочный сурфактант – это высокоспециализированный поверхностно-активный материал, состоящий в основном из фосфолипидов, нейтральных жиров (холестерол и свободные жирные кислоты) и белков. Особую роль при этом играют сурфактант-ассоциированные белки, которые действуют в качестве первой линии

защиты против некоторых микроорганизмов и вирусов. Белковый компонент сурфактанта представлен гидрофильными (SP-A и SP-D) и гидрофобными (SP-B и SP-C) видами апопротеинов, синтезируемыми альвеолоцитами II типа (A2), нереснитчатыми бронхиолярными эпителиальными клетками и клетками Клара.

Сурфактантный белок А (SP-A, Surfactant Protein A) является основным протеином лёгочного сурфактанта, обладающим выраженными иммуномодулирующими свойствами. SP-A функционирует как в качестве опсонизирующего агента, так и в качестве иммуномодулятора. Опсонизация и агрегация патогенных микроорганизмов белком SP-A способствует их последующему фагоцитозу и киллингу [8-10]. Среди регуляторных функций – способность стимулировать хемотаксис макрофагов, влиять на пролиферацию клеток иммунного ответа и на продукцию провоспалительных цитокинов, повышать выработку реактивных оксидантов, регулировать продукцию оксида азота, повышать фагоцитоз клеток, подвергшихся апоптозу, и стимулировать фагоцитоз [11-13]. Кроме того, SP-A могут инактивировать аллергены и снижать аллерген-индуцированную активность лимфоцитов, а также способствовать высвобождению гистамина, цитокинов, иммуноглобулинов и свободных радикалов иммунными клетками [14-16].

ЦЕЛЬ

Изучение характеристик SP-A для оценки его функционального состояния, степени дыхательной недостаточности и возможной диссеминации туберкулезного воспаления.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили фрагменты легких умерших либо прооперированных по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза (ФКТ)

Таблица 1
Критерии полуколичественной оценки интенсивности экспрессии SP-A
Table 1
Criteria for semi-quantitative evaluation of SP-A expression intensity

Окраска	Степень реакции	Оценка, балл
Отсутствует	Отсутствует	0
Красные полоски по краю цитоплазмы (прерывистый мембранный контур) и слабая интенсивность окраски цитоплазмы	Слабая (низкий уровень экспрессии)	1
Красные зёрна в цитоплазме (dott-like экспрессия), прерывистая полоска, выстилающая поверхность альвеолы	Умеренная (средний уровень экспрессии)	2
Диффузная красная цитоплазматическая окраска и равномерная полоска, выстилающая поверхность альвеолы	Выраженная (высокий уровень экспрессии)	3

легких ($n = 163$). Все пациенты были разделены на 2 основные группы: 84 пациента с верифицированным активным бактериовыделением (МБТ+) и 79 больных с клиническим абациллированием (МБТ-).

В контрольную группу отобрали фрагменты легких 30 больных, умерших от патологии, не связанной с заболеваниями респираторной системы (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения).

Для обзорного микроскопического исследования фрагменты стенки каверны, перикавернозной зоны и макроскопически интактной лёгочной ткани фиксировались в 10% нейтральном формалине с последующей парафинизацией и изготовлением серийных срезов толщиной 4-5 мм. Визуализация патологических изменений осуществлялась путем окраски гематоксилином и эозином [17].

С целью визуализации кислотоустойчивых микробактерий и определения их локализации в легочной ткани проводилось гистологическое исследование по методу Циль-Нильсена.

Детекция SP-A осуществлялась иммуногистохимическим (ИГХ) методом с использованием маркера SP-A (AB 3420; Chemicon Intern. Inc., USA; rabbit anti-human, 1:250). Система визуализации StreptAB Complex/AP Dako Cytomation [18]. Для объективизации степени реакции как внутри различных клеточных элементов, так и на внутренней поверхности альвеол и бронхиол проводили оценку интенсивности экспрессии полуколичественным методом с учетом локализации (табл.1).

Просмотр и фотографирование микропрепаратов осуществляли цифровой камерой OLYMPUS C 5050Z установленной на микроскопе OLYMPUS CX41 с видеоокулярном DCM-130E SCOPE; числовая апертура (NA) – 0,65; рабочее расстояние (W.D.) – 0,6 мм. Морфометрическая обработка полученных данных проводилась с помощью лицензионного программного обеспечения Image J.

Статистическая обработка полученных данных проведена методами вариационной статистики с использованием непараметрических критериев при помощи программного пакета Statistica for Microsoft Windows, version 10.0., Stat Soft Inc., США. Статистический анализ включал построение вариационных рядов количественных данных; вычисление среднего арифметического значения, среднеквадратического отклонения, ошибки средней величины, коэффициента вариации и величины отклонения показателя от контроля и межгрупповых значений. Достоверность различий сравниваемых величин определялась при помощи непараметрического критерия Краскела-Уоллиса. Критический уровень значимости различий между группами был принят равным $p = 0,05$. Описательная статистика представлена как $M \pm SE$, где M – среднее значение, SE – стандартная ошибка.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В срезах ткани легких контрольной группы лиц цитоплазматическая экспрессия SP-A обнаруживается в виде полосок по апикальной поверхности цитоплазмы клеток и/или диффузной красной окраски различной интенсивности, локализуясь во всех обнаруживаемых А2, и в эпителии бронхов. Нужно отметить, что чем выше степень функциональной активности этих клеток, тем более выражена интенсивность диффузной окраски в цитоплазме. Второй клеточной популяцией, экспрессирующей SP-A, являются альвеолярные макрофаги, так как функционально обеспечивают утилизацию и элиминацию сурфактанта (рис. 1Б). В ряде случаев нам удавалось обнаружить спиралевидные или решетчатые красноватые образования, локализованные в просвете альвеол и респираторных бронхиол. Такие скопления были идентифицированы нами, как отработанный сурфактант (рис. 1А).

Оценка экспрессии SP-A у пациентов с верифицированным диагнозом свидетельствует о том, что максимальная выраженность экспрессии определя-

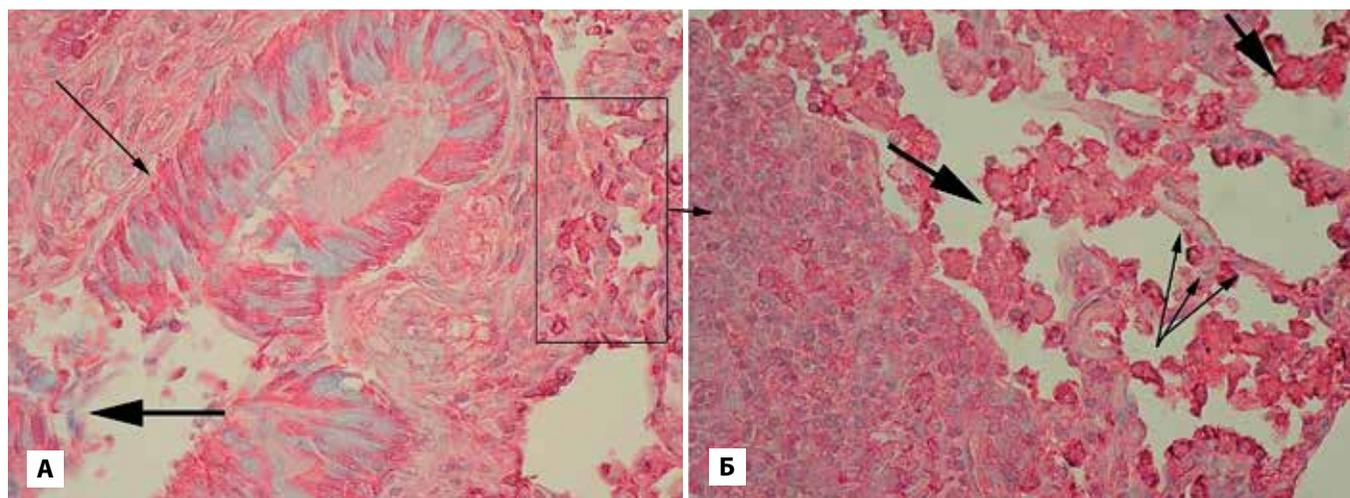


Рис. 1. Контрольная группа. Иммуногистохимическое исследование с маркером SP-A

А – Высокий уровень экспрессии в эпителии терминальной бронхиолы (тонкая стрелка). Отработанный сурфактант в просвете в виде спиралевидных образований (толстая стрелка). $\times 100$

Б – Высокий уровень экспрессии в альвеолоцитах II типа (тонкая стрелка) и альвеолярных макрофагах (толстая стрелка). $\times 400$

Fig. 1. Control group. IGC. SP-A

A – High level of expression in terminal bronchiola epithelium (thin arrow). Spent surfactant in the lumen in the form of spiral formations (thick arrow). $\times 100$

B – High level of expression in type II alveolocytes (thin arrow) and alveolar macrophages (thick arrow). $\times 400$

лась в зоне казеозного некроза группы ФКТ - МБТ + (2,90 \pm 0,30), среди свободно лежащего в просвете, либо фиксированного к подлежащему слою специфической грануляционной ткани, лейкоцитарно-некротического детрита. Данный показатель статистически значимо ($p < 0,05$) отличался от контрольной группы (0,00) и ФКТ - МБТ - (0,06 \pm 0,25) (табл. 2).

В зоне специфических грануляций, характеризующейся разрастанием неполноценных капилляров и вы-

раженной диффузной воспалительной инфильтрацией, регистрировалось наличие немногочисленных макрофагов с зернистыми включениями интенсивно красного цвета в цитоплазме (рис. 2А). При этом в группе пациентов с клиническим абациллированием (МБТ-) на фоне отсутствующего пиогенного слоя, количество таких макрофагов динамически увеличивалось по мере приближения к полости каверны. В пенистых макрофагах, определенных, как клетки с дормантными ми-

Таблица 2
Показатель интенсивности экспрессии сурфактант-ассоциированного белка SP-A у пациентов основной и контрольной группы

Table 2
Rate of expression intensity of surfactant-associated SP-A protein in patients of the main and control groups

Локализация	SP-A		
	Контрольная группа (M \pm SE)	МБТ+ (M \pm SE)	МБТ- (M \pm SE)
Пиогенный слой	0,00	2,90 \pm 0,03*	0,06 \pm 0,03**
Грануляционный слой	0,00	2,82 \pm 0,04*	2,81 \pm 0,04*
Зона фиброза	0,00	1,17 \pm 0,04*	1,05 \pm 0,04**
Зона дистелектаза	0,00	2,90 \pm 0,03*	2,27 \pm 0,06**
Зона эмфиземы	0,00	1,07 \pm 0,03*	0,99 \pm 0,05**
Зона дренирующего бронха	1,03 \pm 0,32	1,94 \pm 0,03*	1,09 \pm 0,03**
Альвеолоциты 2 типа	1,06 \pm 0,25	1,92 \pm 0,03*	1,07 \pm 0,04**
Альвеолярные макрофаги	1,07 \pm 0,25	1,96 \pm 0,03*	2,03 \pm 0,04*

Примечание: * - $p \leq 0,05$ по отношению к контрольной группе

** - $p \leq 0,05$ достоверность межгрупповых отличий МБТ+ и МБТ-

Note: * - $p \leq 0,05$ with respect to the control group

** - $p \leq 0,05$ validity of inter-group differences between MBT+ and MBT -

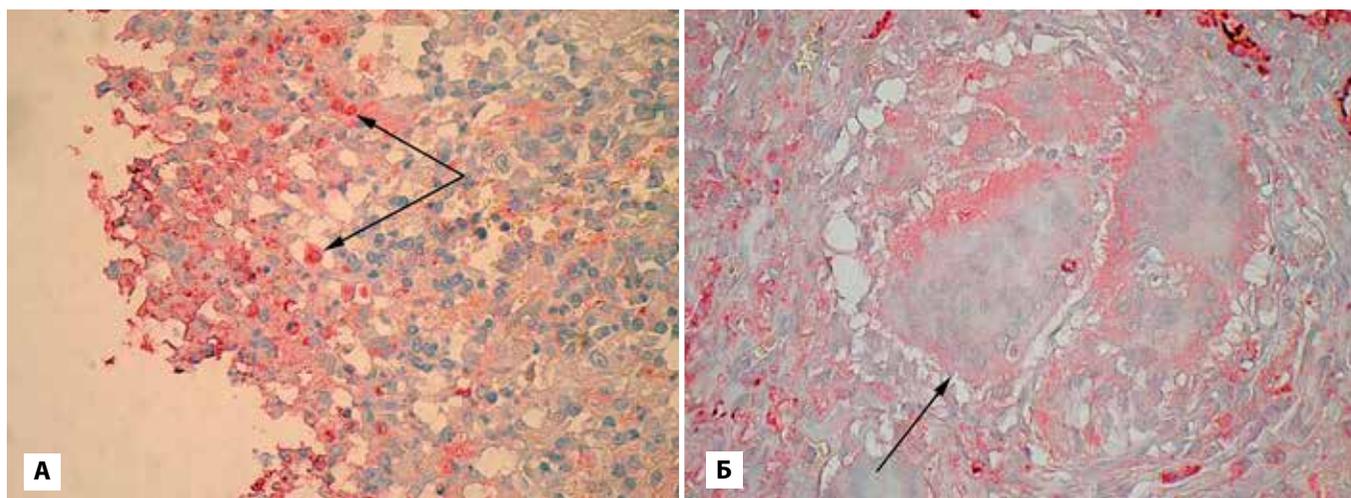


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование с маркером SP-A
 А – МБТ+. Единичные макрофаги с позитивной экспрессией SP-A в зоне специфической грануляционной ткани (стрелка). × 200
 Б – МБТ-. Перикавернозная зона. Гранулема с отрицательной реакцией в гигантских многоядерных клетках Пирогова-Лангханса (стрелка). × 400

Fig. 2. IGC. SP-A.
 А – MBT+. Single macrophages with positive SP-A expression in specific granulation tissue (arrow). × 200
 Б – MBT-. Pericaavernous zone. Granulema with negative reaction in giant multi-nucleate cells Pyrogov-Langhans (arrow). × 400

кобактериями (ярко-красного цвета внутриклеточные фрагменты кислотоустойчивых бактерий, визуализированные методом Циль-Нильсена), а также гигантских многоядерных клетках Пирогова-Лангханса во всех зонах фиксировалась негативная экспрессия (рис. 2Б).

Наблюдался фиброзный слой каверны со слабо выраженным диффузным фоновым окрашиванием красного цвета без фиксации в каких-либо клеточных элементах. Данный характер экспрессии регистриро-

вался во всех наблюдениях, независимо от активности бактериовыделения, что, вероятнее всего, связано с тотальной фиброзной трансформацией легочной паренхимы за счет гистологически подтвержденного (окраска пикрофуксином по Ван-Гизону) разрастания коллагеновых волокон с целью отграничения очага специфического воспаления при туберкулезе.

В перикавернозной зоне, независимо от экскреции МТБ в окружающую среду, визуализировались ин-

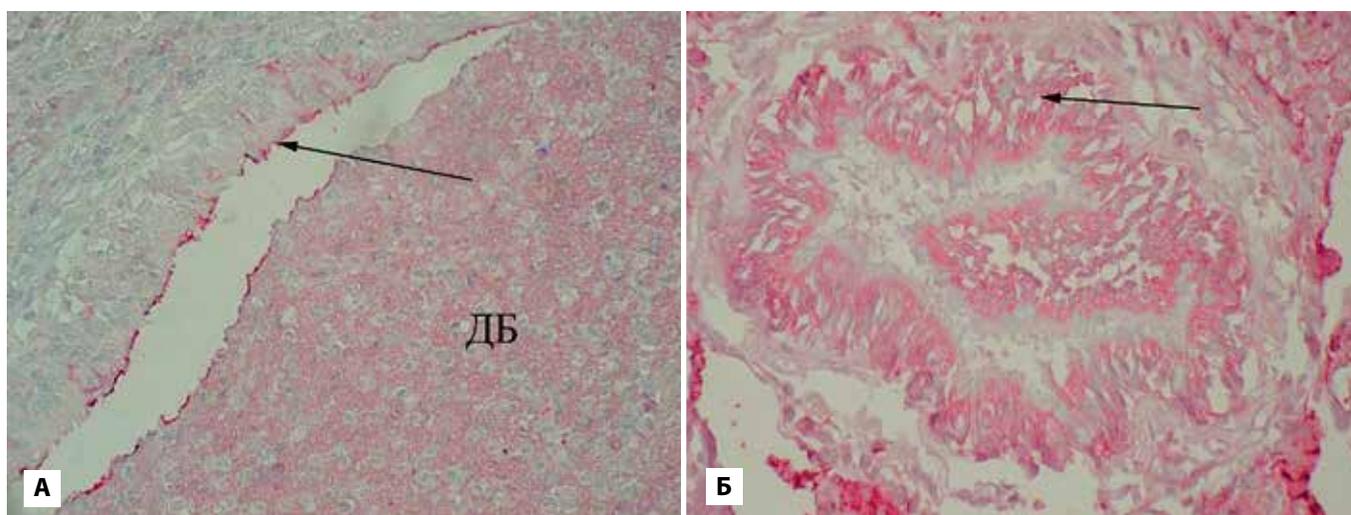


Рис. 3. МБТ+. Иммуногистохимическое исследование с маркером SP-A
 А – Слабая степень экспрессии в виде линейной выстилки эпителия (стрелка) дренирующего бронха (ДБ). ×400
 Б – высокая степень экспрессии SP-A в мерцательном эпителии бронхов (стрелка) и окружающей ткани. × 400
 Fig. 3. MBT+. IGC with SP-A marker.
 А – Mild degree of expression in the form of linear epithelial lining (arrow) of the draining bronchus (DB). × 400
 Б – High degree of SP-A expression in ciliated epithelium of bronchi (arrow) and surrounding. × 400

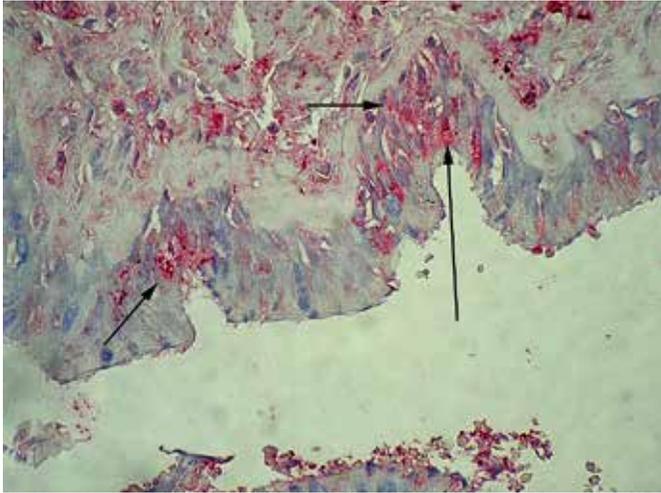


Рис. 4. МБТ. Иммуногистохимическое исследование с маркером SP-A. Dotted-like экспрессия в эпителии бронха. $\times 100$

Fig. 4. MBT. IGC with SP-A marker. Dotted-like expression in bronchial epithelium. $\times 100$

тенсивно окрашенные А2 и АМ, которые компактно группировались в частично коллабированных альвеолярных просветах, располагаясь в два ряда на поверхности альвеолярной стенки.

В участках эмфизематозных изменений альвеол экспрессия SP-A – в виде непрерывной тонкой полоски красного цвета, выстилающей альвеолярную стенку. При этом редуцировано количество А2 с синтетической активностью компонентов сурфактанта и АМ, свободно лежащих в просвете альвеол, и, соответственно, их элиминирующих. В межальвеолярных перегородках регистрируется увеличение количества тканевых макрофагов с зернистыми включениями красного цвета в цитоплазме, что может быть результатом интенсификации фагоцитоза SP-A этими клетками с целью их последующей поляризации.

В области дренирующего бронха также определялись изменения экспрессии SP-A со значимыми межгрупповыми отличиями, в зависимости от активности бактериовыделения ($p < 0,05$).

При ФКТ - МБТ + слабая степень экспрессии в виде линейной выстилки красного цвета локализуется на апикальной поверхности мерцательного эпителия дренирующего бронха и в бронхиальном экссудате ($1,94 \pm 0,24$) (рис. 3А). В отдаленных от каверны бронхах с признаками неспецифического хронического бронхита – высокая интенсивность экспрессии SP-A ($2,83 \pm 0,31$) в цитоплазме клеток мерцательного эпителия и в прилегающей к бронху эпителиальной выстилке альвеолы, в частности, в А2 и АМ (рис. 3Б).

В группе пациентов с ФКТ - МБТ - экспрессия SP-A ($1,09 \pm 0,29$) определялась в виде мелкозернистых цитоплазматических включений (dotted-like) в атрофичных клетках реснитчатого эпителия, за счет выраженной гиперплазии бокаловидных клеток, про-

дуцирующих слизистый секрет в просвет бронха (рис. 4). Кроме того, фиксировалось наличие единичных позитивно окрашенных тканевых макрофагов в перибронхиальном пространстве.

Важно отметить, что позитивно окрашенные макрофаги во всех исследуемых зонах встречались в исключительных случаях и локализовались только в просвете альвеол. Тканевые макрофаги в межальвеолярных перегородках, перибронхиальной и интактной легочной ткани демонстрировали негативную экспрессию.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

История изучения сурфактанта началась еще в 70-е годы прошлого века. Многочисленные исследования позволили установить его физико-химические свойства, роли в физиологических условиях и при различных патологических состояниях легких. Имеется большое количество научных работ, доказывающих роль дефицита сурфактанта при развитии различной бронхолегочной патологии. Разработан широкий спектр препаратов заместительной сурфактантной терапии (ЗСТ) как нативного, так и синтетического происхождения, активно применяющихся для лечения дыхательных расстройств. Однако при туберкулезном процессе использование ЗСТ по-прежнему затруднительно. Наше исследование убедительно доказывает роль сурфактант-ассоциированного белка А не только в поддержании стабильности альвеолы, но и в процессе активации макрофагального звена локального иммунитета легких во время активного бактериовыделения, что косвенно свидетельствует о его опсонизирующем эффекте. Зафиксированы и межгрупповые различия локализационного характера SP-A, проявляющиеся по мере удаленности от очага кавернозной деформации, и в зависимости от активности бактериовыделения. При этом у всех пациентов с ФКТ определено достоверное снижение его общего уровня в сравнении с контрольными образцами легких людей, умерших от патологии, не связанной с дыхательной системой.

Непосредственно в стенке каверны установлена максимальная экспрессия SP-A в зоне казеозного некроза у пациентов ФКТ - МБТ + группы. Данная реакция, возможно, является следствием остаточной антигенной активности некротизированных А2 и АМ, принимающих активное участие в производстве, рециркуляции и утилизации компонентов сурфактанта.

Последующая зональная депрессия интенсивности реакции от слоя специфической грануляционной ткани к фиброзу не демонстрировала достоверных межгрупповых отличий. При этом значимо отличалась от контрольной группы за счет увеличения числа активных макрофагов, инфильтрирующих поля разрастания специфических грануляций. Важно от-

метить, что пенные макрофаги и гигантские клетки Пирогова-Лангханса во всех случаях характеризовались негативной экспрессией, что является следствием перегруженности липидными включениями и гиперактивации белка макросиалина, проявляющегося при слиянии поздней эндосомы и лизосомы фагоцита.

В нашем исследовании установлена интенсификация экспрессии SP-A на поверхности мерцательного эпителия и в перибронхиальных макрофагах при активации бактериовыделения. Данная реакция может быть связана с активизацией опсонизирующего действия гистиоцитов в связи с массивным количеством микобактерий, которые располагаются не только в просвете бронха, но и в ближайшей перибронхиальной ткани. Выраженной бактериальной инсеминацией объясняется появление и позитивно окрашенных тканевых макрофагов, возможно поляризуемых в провоспалительные макрофаги 1 типа с высокой цитокиновой активностью, в том числе с продукцией VEGF для активации неоангиогенеза и ремоделирования межклеточного матрикса.

В перикавернозной зоне, независимо от активности бактериовыделения, происходит перераспределение сурфактант-ассоциированного белка А, что может интерпретироваться, как механическое скопление альвеолоцитов и АМ в зоне дистелектаза. Кроме того, это свидетельствует о компенсаторной активации пролиферативной и синтетической активности А2 в ответ на грубую деструкцию и воспаление, что подтверждает индуктивный иммуномодулирующий и противовоспалительный эффекты сурфактанта. Интенсификация ИГХ реакций в АМ связана с активной утилизацией компонентов сурфактанта, способного стимулировать макрофаги к фагоцитозу.

Таким образом, при формировании деструктивных форм вторичного туберкулеза, в частности, при фиброзно-кавернозном туберкулезе определяется комплексный дефицит сурфактант-ассоциированного белка А, который приводит к дезорганизации монослоя сурфактанта на внутренней поверхности альвеол, их коллабированию и прогрессии дыхательной недостаточности, что определяет необходимость применения ЗСТ всем пациентам, независимо от активности бактериовыделения, с целью стимуляции опсонизации альвеолярными макрофагами *Mycobacteria tuberculosis*.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация. Туберкулез и болезни легких. 2017. Т.95, №5. С.7-16. [Vasil'eva IA, Belilovskij EM, Borisov SE, Sterlikov SA. Global'nye otchety Vsemirnoj organizacii zdruvoohraneniya po tuberkulezu: formirovanie i interpretaciya. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2017;95(5):7-16. (In Russ.)].

2. Яблонский П.К., Вишневецкий Б.И., Соловьева Н.С., Маничева О.А., Догонадзе М.З., Мельникова Н.Н., Журавлев В.Ю. Лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* при различных локализациях заболевания. Инфекция и иммунитет. 2016. Т.6, №2. С. 133-140. [Yablonskij PK, Vishnevskij BI, Solov'eva NS, Manicheva OA, Dogonadze MZ, Mel'nikova NN, Zhuravlev VYu. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in different localizations of the disease. *Infekciya i immunitet*. 2016;6(2):133-140. (In Russ.)].

3. Kishore U, Greenhough TJ, Waters P, et al. Surfactant proteins SP-A and SP-D: structure, function and receptors. *Mol. Immunol*. 2006;43:1293-1315.

4. Ince LM, Pariollaud M, Gibbs JE. Lung Physiology and Defense. *Current Opinion in Physiology*. 2018;5:9-15.

5. Kankavi O, Roberts MS. Detection of surfactant protein A (SP-A) and surfactant protein D (SP-D) in equine synovial fluid with immunoblotting. *Canadian Journal of Veterinary Research*. 2004;68(2):146-149.

6. Pondman KM, Paudyal B, Sim RB, et al. Pulmonary surfactant protein SP-D opsonises carbon nanotubes and augments their phagocytosis and subsequent pro-inflammatory immune response. *Nanoscale*. 2017;9(3):1097-1109. doi: 10.1039/c6nr08807d.

7. Vieira F, Kung JW, Bhatti F. Structure, genetics and function of the pulmonary associated surfactant proteins A and D: the extrapulmonary role of these C type lectins. *Annals of Anatomy*. 2017;211:184-201. doi: 10.1016/j.aanat.2017.03.002.

8. Cabre EJ, Martinez-Calle M, Prieto M, et al. Homo- and hetero-oligomerization of hydrophobic pulmonary surfactant proteins SP-B and SP-C in surfactant phospholipid membranes. *Journal of Biological Chemistry*. 2018;293(24):9399-9411. doi: 10.1074/jbc.RA117.000222.

9. Yang L, Johansson J, Ridsdale R, et al. Surfactant protein B propeptide contains a saposin-like protein domain with antimicrobial activity at low pH. *The Journal of Immunology*. 2009;184(2):975-983. doi: 10.4049/jimmunol.0900650.

10. Augusto LA, Li J, Synguelakis M, et al. Interaction of pulmonary surfactant protein C with CD14 and lipopolysaccharide. *Infect. Immun*. 2003;71:61-67. doi: 10.1128/IAI.71.1.61-67.2003.

11. Jiramethee N, Erasmus D, Noguee L, et al. Pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia associated with surfactant protein C gene mutation. *Case Reports in Pulmonology*. 2017; 2017: 9541419. doi:10.1155/2017/9541419.

12. Golubinskaya EP, Filonenko TG, Zinchenko AA. [Dependence of sclerotic processes on macrophage activity in fibrous-cavernous tuberculosis] [Article in Russian] *Synergy of Sciences*. 2017;8:527-532.

13. Голубинская Е.П., Филоненко Т.Г., Зинченко А.А. Распределение количества альвеолярных макрофагов и особенности их функциональной активности в различных участках легочной ткани при фиброзно-кавернозном туберкулезе. *Синергия наук*. 2017. №8. С. 533-539. [Golubinskaya EP, Filonenko TG, Zinchenko AA. The distribution of the number of alveolar macrophages and the peculiarities of their functional activity in different parts of the lung tissue in case of fibro-cavernous tuberculosis. *Synergy of Sciences*. 2017;8:533-539. (In Russ.)].

14. Голубинская Е.П., Филоненко Т.Г., Кальфа М.А., Ермола Ю.А. Морфологические особенности ангиогенеза при фиброзно-кавернозном туберкулезе. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2018. Т.8. №1. С. 16-19. [Golubinskaya EP, Filonenko TG, Kalfa MA, Ermola YA. Morphological features of angiogenesis in fibro-cavernous pulmonary tuberculosis. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2018;8(1):16-19. (In Russ.)].

15. Голубинская Е.П., Крамарь Т.В. Морфофункциональное обоснование таргетной терапии блокаторами ангиогенеза при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких. Материалы международного форума «Биотехнология: состояние и перспективы развития». 2018, Май 23-25; Москва, Россия. С. 400-402. [Golubinskaya EP, Kramar TV. Morphofunctional substantiation of targeted therapy with blocker angiogenesis in fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis. Materials of the international forum "Biotechnology: state and prospects of development"; 2018, May 23-25; Moscow, Russia; 2018: 400-402. (In Russ.)].

16. Lock MC, McGillick EV, Orgeig S, et al. Mature surfactant protein-B expression by immunohistochemistry as a marker for surfactant system development in the fetal sheep lung. *Journal of Histochemistry&Cytochemistry*. 2015;63(11):866–878. doi: 10.1369/0022155415600201.

17. Yanin VL, Bondarenko OM, Sazonova NA. The educational-methodical manual for postgraduate full-time students to practical classes in the discipline "Methods of research in cytology and histology." Teaching guide - Khanty-Mansiysk: BU "Khanty - Mansiysk State Medical Academy", 2015.

18. Dabbs D.J. *Diagnostic Immunohistochemistry*. 2-nd ed. Elsevier. 2006.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Голубинская Елена Петровна, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии с секционным курсом Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского (Симферополь, Россия). E-mail: missive@mail.ru.

Филоненко Татьяна Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии с секционным курсом Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского (Симферополь, Россия). E-mail: tanya_fil@mail.ru.

Ермола Юлианна Аркадьевна, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии с секционным курсом Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского (Симферополь, Россия). E-mail: varryet@gmail.com.

Кубышкин Анатолий Владимирович, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского (Симферополь, Россия). E-mail: kubyshkin_av@mail.ru.

Кальфа Маргарита Алексеевна, ассистент кафедры патологической анатомии с секционным курсом Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского (Симферополь, Россия). E-mail: rita.kalfa@mail.ru.

Герашенко Алина Витальевна, ассистент кафедры патологической анатомии с секционным курсом Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского (Симферополь, Россия). E-mail: sunlight_a@inbox.ru.

Крамарь Татьяна Вадимовна, студент кафедры патологической анатомии с секционным курсом Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского (Симферополь, Россия). E-mail: kramarva@gmail.com.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 10.11.2019 г.

AUTHOR CREDENTIALS

Elena P. Golubinskaya, Ph. D. in Medicine, Associate Professor of Pathological Anatomy with Sectional Course Department, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol, Crimea Republic, Russia). E-mail: missive@mail.ru.

Tatyana G. Filonenko, Ph. D. in Medicine, Associate Professor of Pathological Anatomy with Sectional Course Department, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol, Crimea Republic, Russia). E-mail: tanya_fil@mail.ru.

Yulianna A. Yermola, Ph. D. in Medicine, Associate Professor of Pathological Anatomy with Sectional Course Department, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol, Crimea Republic, Russia). E-mail: varryet@gmail.com.

Anatoly V. Kubyshkin, Ph. D. in Medicine, Professor of General and Clinical Pathophysiology Department, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol, Crimea Republic, Russia). E-mail: kubyshkin_av@mail.ru.

Margarita A. Kalfa, Assistant of Pathological Anatomy with Sectional Course Department, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol, Crimea Republic, Russia). E-mail: rita.kalfa@mail.ru.

Alina V. Gerashenko, Assistant, Department of Pathological Anatomy with Sectional Course, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol, Crimea Republic, Russia). E-mail: sunlight_a@inbox.ru.

Tatyana V. Kramar, Student, Department of Pathological Anatomy with Sectional Course, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol, Crimea Republic, Russia). E-mail: kramarva@gmail.com.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 10.11.2019

DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-40-46

М.И. Коган¹, В.Л. Медведев^{2,3}, И.В. Михайлов^{2,3}, П.В. Шорников^{2,3}, М.Е. Ефремов^{3*}

ПУТИ РЕШЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ НОКТУРИЕЙ, У ПАЦИЕНТОВ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Ростов-на-Дону, Россия² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия³ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия

✉ * М.Е. Ефремов, ГБУЗ НИИ – ККБ №1, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, e-mail: efremov.uro@yandex.ru

Актуальность	На сегодняшний день симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП) вызывают массу сложностей в понимании как у урологов, так и врачей других специальностей. Среди них наибольшую трудность в трактовке вызывает nocturia. Nocturia встречается у значительной части населения, особенно в старших возрастных группах. В настоящее время нет данных соотношения nocturia при различных заболеваниях неврологической этиологии, которые проявляются учащенным ночным мочеиспусканием. Классифицировать это состояние можно только по данным дневников мочеиспускания: суточная полиурия, ночная полиурия, сниженная ёмкость мочевого пузыря, расстройства сна и циркадного ритма. Nocturia классифицируется также по степеням тяжести: легкая степень тяжести от 1 до 3-х эпизодов ночного мочеиспускания и тяжелая, когда происходит более 3-х ночных пробуждений.
Цель	Доказать эффективность анализа дополнительных данных суточного дневника мочеиспускания совместно с определением удельного веса мочи в дневное и ночное время у пациентов с nocturia.
Материал и методы	Обследовано 211 мужчин с nocturia от 1 до 6 раз, имеющих диагноз «Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ)». Средний возраст пациентов составил 71±4,7 год, возрастной интервал больных – от 50 до 84 лет, с наличием симптомов СНМП, суммой баллов по шкале I-PSS>21, показателем индекса качества жизни QOL > 3, максимальной скоростью потока мочи (Q _{max})>10мл/сек, объемом остаточной мочи (ООМ) <150 мл.
Обсуждения	Отсутствие улучшения нарушений мочеиспускания и невозможность определить тип nocturia привели к углубленному анализу дневников мочеиспускания, учитывающих продолжительность ночного сна, определение ночного и дневного диуреза, а также особенности девиации удельного веса мочи в ночное время. Совместно с одним из дней заполнения дневников мочеиспускания рекомендовалось выполнять анализ мочи по-Зимницкому. У 4 (1,8%) пациентов была определена суточная полиурия с диурезом более 40 мл/кг в сутки. У 139 (65,8%) человек выявлена ночная полиурия с преобладанием ночного диуреза 1,8±0,8 мл/мин над дневным 1,32±0,3 мл/мин. Снижение ёмкости мочевого пузыря выявлено у 56 (26,5%) мужчин. 12 (5,6%) пациентов имели различные нарушения сна, что являлось причиной их пробуждения.
Выводы	Углубленный анализ данных дневников мочеиспускания, включающих информацию о продолжительности сна и определении циркадного ритма удельного веса мочи, – залог успешного определения причины nocturia, особенно у пациентов с ночной полиурией.
Ключевые слова:	суточная полиурия, ночная полиурия, сниженная ёмкость мочевого пузыря, расстройства сна, расстройства циркадного ритма, анализ мочи по-Зимницкому.
Цитировать:	Коган М.И., Медведев В.Л., Михайлов И.В., Шорников П.В., Ефремов М.Е. Пути решения диагностических проблем, обусловленных nocturia, у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Инновационная медицина Кубани. 2019;16(4):40-46. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-40-46
ORCID ID	М.И. Коган, https://0000-0002-1710-0169 В.Л. Медведев, https://0000-0001-8335-2578 И.В. Михайлов, https://0000-0003-3724-2794 П.В. Шорников, https://0000-0002-2358-6302 М.Е. Ефремов, https://0000-0003-2733-0619

М.И. Коган¹, В.Л. Медведев^{2,3}, И.В. Михайлов^{2,3}, П.В. Шорников^{2,3}, М.Е. Ефремов^{3*}

WAYS OF SOLVING DIAGNOSTIC PROBLEMS CAUSED BY NOCTURIA IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

¹ Rostovsky State Medical University, Rostov on Don, Russia² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia³ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, Krasnodar, Russia✉ М.Е. Ефремов, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, 350086, Krasnodar, 1st May street, 167, e-mail: efremov.uro@yandex.ru

Relevance	Today LUTS cause a lot of complexity and misunderstanding among doctors and patients. Among the symptoms, nocturia is the most difficult to interpret. Nocturia affects a significant part of the population, especially in older age groups. Currently, there are no data on the ratio of nocturia in various diseases of neurological etiology which are manifested by nocturia. Nocturia can be classified only according to urination diaries: diurnal polyuria, nocturnal polyuria, decreased bladder capacity, sleep disorders, and circadian rhythm disorders. Nocturia is also classified by degree of severity: mild severity from 1 to 3 episodes of nocturnal urination and severe when the number of nocturnal awakenings for urination is more than 3.
Objective	To prove the effectiveness of the analysis of additional data on the daily diary of urination, together with the determination of the specific gravity of urine in the daytime and at night in patients with nocturia.
Material and methods	Two hundred eleven male patients were examined, with nocturia from 1 to 6 times and with a diagnosis of benign prostatic hyperplasia (BPH). The average age of the patients was 71 ± 4.7 years, the age interval of patients ranged from 50 to 84 years. the presence of symptoms of the lower urinary tract (LUTS), the total score on the I-PSS scale > 21 , an indicator of the quality of life index QOL > 3 , the maximum flow rate of urine (Qmax) > 10 ml / s, residual urine volume (OOM) < 150 ml.
Discussions	The lack of improvement in urination disorders and the inability to determine the type of nocturia led to an in-depth analysis of urination diaries taking into account the duration of night sleep, determination of night and day diuresis, and also, features of deviation of the urine specific gravity at night. Together with one of the days of urination diary filling, it was recommended to perform a urinalysis according to Zimnitsky. In 4 (1.8%) patients, daily polyuria with diuresis of more than 40 ml / kg per day was determined. One hundred thirty-nine (65.8%) people had nocturnal polyuria with a predominance of nocturnal diuresis of 1.8 ± 0.8 ml / min. over daytime 1.32 ± 0.3 ml / min. A decrease in bladder capacity was detected in 56 (26.5%) male patients. Twelve (5.6%) patients had various sleep disorders, which was the reason for their awakening.
Findings	An in-depth analysis of urination diary data, including information on the duration of sleep and the determination of the circadian rhythm of the specific gravity of urine, is the key to successfully determining the cause of nocturia, especially in patients with nocturnal polyuria.
Keywords:	diurnal polyuria, nocturnal polyuria, decreased bladder capacity, sleep disorders, circadian rhythm disorders, urinalysis according to Zimnitsky.
Cite this article as:	Kogan M.I., Medvedev V.L., Mikhailov I.V., Shornikov P.V., Efremov M.E. Ways of solving diagnostic problems caused by nocturia in patients with benign prostatic hyperplasia. Innovative Medicine of Kuban. 2019;16(4):40-46. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-40-46
ORCID ID	M.I. Kogan, https://0000-0002-1710-0169 V.L. Medvedev, https://0000-0001-8335-2578 I.V. Mikhailov, https://0000-0003-3724-2794 P.V. Shornikov, https://0000-0002-2358-6302 M.E. Efremov, https://0000-0003-2733-0619

АКТУАЛЬНОСТЬ

На сегодняшний день основной жалобой больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) является ноктурия, которую пациенты иногда воспринимают как процесс старения организма и решают не обсуждать проблему с врачом [1]. Однако существует сильная корреляция между ноктурией, неблагоприятным состоянием здоровья и благополучием в связи с многофакторной этиологией ночного мочеиспускания [1, 2]. Пациенты не удовлетворены рекомендациями врачей по нивелированию симптомов ноктурии с помощью как простых мер, таких как ограничение жидкости, так и более агрессивных, – хирургическое лечение [3, 4]. Количество ночных мочеиспусканий и средняя емкость мочевого пузыря в дневное и ночное время – это подходящий маркер эффективности лечения. Ноктурия – это проблема, затрагивающая большую часть населения, и может проявляться у пациентов вне зависимости от возраста [2].

Ноктурия является независимым предиктором бессонницы и приводит к плохому сну, о котором со-

общают пациенты [5]. В частности, первое ночное мочеиспускание может существенно снизить его качество, поскольку позыв возникает в течение первых нескольких часов от начала засыпания, прерывая восстановительный медленный сон, который приходится на это время [6].

Ночные мочеиспускания имеют многочисленные негативные последствия, включая дневную усталость, трудности с концентрацией внимания, изменение настроения и снижение производительности труда на рабочем месте [7]. Падения и переломы костей встречаются с более высокой частотой среди тех, кто страдает ноктурией, эти травмы могут возникать в течение дня из-за усталости, вызванной нарушением сна, когда пациенты просыпаются для совершения микции [8].

На сегодняшний день нет данных соотношения ноктурии с различными заболеваниями неврологической этиологии [9-11]. Эндокринные заболевания, снижение ночного уровня мелатонина в плазме и другие состояния могут проявляться частыми ночными мочеиспусканиями [12, 13].

Ноктурию можно классифицировать на 5 категорий на основе данных дневников мочеиспускания: суточная полиурия, ночная полиурия, сниженная ёмкость мочевого пузыря, расстройство сна и циркадного ритма [11-14].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Доказать эффективность анализа дополнительных данных суточного дневника мочеиспускания с определением удельного веса мочи в дневное и ночное время у пациентов с ноктурией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В результате проведенного исследования нами обследовано 211 мужчин с основной жалобой на ноктурию от 1 до 6 раз и диагнозом «ДГПЖ». Средний возраст пациентов – $71 \pm 4,7$ год, возрастной интервал больных составил от 50 до 84 лет.

Критериями включения в исследование являлись: наличие у пациентов доброкачественной гиперплазии предстательной железы, симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП), сумма баллов по шкале I-PSS > 21, показатель индекса качества жизни QoL > 3, максимальная скорость потока мочи (Q_{max}) > 10 мл/сек, объем остаточной мочи (ООМ) < 150 мл. Критериями исключения из исследования были: абсолютные показания к хирургическому лечению ДГПЖ, злокачественные заболевания мочевыводящих путей и предстательной железы, травмы или любые хирургические вмешательства в области таза, увеличение простат-специфического антигена (ПСА) более 4,0 нг/мл, камни и дивертикулы мочевого пузыря, инфекции мочевых путей или хронический простатит в фазе обострения, дисфункции нижних мочевыводящих путей нейрогенного происхождения, стриктура уретры или склероз шейки мочевого пузыря.

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе при обследовании и лечении больных с СНМП не нейрогенного генеза и ДГПЖ использовались клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов 2018 г. Проводился сбор анамнеза, анкетирование (анкета IPSS позволяет оценить субъективные ощущения пациентов с СНМП, а определение индекса качества жизни QoL – отношение пациента к этим жалобам). Также мужчины заполняли дневники мочеиспускания в течение 3-х суток, им проводилось пальцевое ректальное исследование (ПРИ), двукратно урофлоуметрия, трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы, ультразвуковое исследование верхних и нижних мочевыводящих путей с определением объема остаточной мочи, определялся простат-специфический антиген.

В результате анализа анкет I-PSS и QoL, средние показатели оценки субъективных симптомов и индек-

са качества жизни составили: I-PSS - $28,3 \pm 3,2$ балла, QoL – $4,6 \pm 0,3$.

После проведенного обследования у всех пациентов выявлены беспокоящие СНМП. 128 (60,7%) больных имели жалобы на ослабление струи мочи, 49 (23,2%) из которых отмечали это состояние на протяжении суток в равной степени, а 79 (37,4%) пациентов – только в ночные и утренние часы. 131 (61,1%) пациент жаловался на необходимость прикладывать усилия при мочеиспускании, на чувство неполного опорожнения мочевого пузыря – 109 (51,6%) пациентов.

В результате сбора анамнеза на резко возникший, нестерпимый позыв к мочеиспусканию, требующий безотлагательного посещения туалета (ургентность) предъявляли жалобы 93 (44,1%) пациента, а при анализе данных дневников мочеиспускания этот симптом отмечен лишь у 47 (22%) человек. У 207 (98,1%) пациентов выявлена поллакиурия, среднее количество мочеиспусканий за сутки – $13,2 \pm 2,3$ (от 9 до 17 в сутки), причем 127 (60,2%) опрошенных предъявляли данный симптом в качестве жалобы, а у 80 (38%) пациентов этот симптом был выявлен по данным дневников мочеиспускания. У 97 (46%) больных количество мочеиспусканий за сутки составило более 10; у 56 (26,5%) пациентов – более 12 микций и у 54 (25,5%) – более 14. В то же время у 4-х пациентов при анализе дневников мочеиспускания данных за поллакиурию выявлено не было. Ноктурию, как основной симптом, который являлся критерием включения в исследование, отметили все 211 пациентов, среднее количество мочеиспусканий за ночь составило $3,8 \pm 1,4$ (от 1 до 6 за ночь).

Анализируя дневники мочеиспускания у 14 пациентов, обнаружено увеличенное употребление жидкости от 300 до 1200 мл в вечерние и ночные часы, что явилось обоснованием корректировки ее приема в это время суток.

Пациентов с жалобой на ноктурию не представлялось возможным классифицировать и распределить по типам, вследствие отсутствия информации о продолжительности сна и, соответственно, невозможности определения ночного и дневного диуреза. Единственное, что удалось установить, это избыточное употребление жидкости в ночные и вечерние часы, а также обнаружить суточную полиурию.

Ноктурия, как моносимптом был выявлен у 12 (5,6%) пациентов, в остальных случаях она сочеталась с другими СНМП.

На основании полученных данных первого этапа обследования, всем пациентам назначено соответствующее лечение. Альфа-адреноблокаторы получали 119 (56%) пациентов, 67 (31,7%) больным с преобладанием ирритативных симптомов назначены антагонисты мускариновых рецепторов и 66 (31,2%)

Таблица 1

Динамика выраженности СНМП по субъективным и объективным критериям и показатели инструментальных методов обследования у пациентов после месячного курса терапии

Table 1
Dynamics of SNMP expression regarding subjective and objective criteria and indicators of instrumental diagnostic methods in patients after a one-month therapeutic course

	До лечения	После лечения
IPSS (баллы)	28,3±3,2	20,4±2,1*
QoL (баллы)	4,5±0,3	3,5±0,45*
Q max (мл/сек)	12,5±3,1	13,4±2,6
ООМ (мл)	61,5±17,2	53,1±11,3
Критерии, оцениваемые по данным дневников мочеиспускания		
Поллакиурия (количество эпизодов)	13,2±2,3	11,9±1,3
Ноктурия (количество эпизодов)	3,8±1,4	3,1±0,9
Кол-во пациентов с urgentными позывами на мочеиспускание	93 пациента	81 пациент
Кол-во пациентов с абдоминальным напряжением	131 пациент	99 пациентов*
Кол-во пациентов со слабой струей мочи	128 пациентов	109 пациентов*

* – $p \leq 0,05$

со смешанной (обструктивной и ирритативной) симптоматикой в схему лечения включены антагонисты мускариновых рецепторов и альфа-адреноблокаторы. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы (ингибиторы 5 АРИ) в комбинации с альфа-адреноблокаторами были назначены 91 (43,1%) пациенту. Комбинированная терапия (альфа-адреноблокаторы + ингибиторы 5 АРИ + антагонисты мускариновых рецепторов) применялась у 27 (12,8%) пациентов.

Через 1 месяц терапии пациентам провели контрольное обследование. Оценка результатов с помощью статистического анализа пакета прикладных программ STATISTICA 13 позволила определить достоверное улучшение показателей IPSS и QoL. Что касается объективных критериев нарушений мочеиспускания (данные дневников мочеиспускания, ООМ и УФМ), то достоверного улучшения показателей не получено (табл. 1).

В связи с этим проведен углубленный анализ дневников мочеиспускания, учитывающих продолжительность ночного сна с определением ночного и дневного диуреза, а также изучены особенности девиации удельного веса мочи в ночное время. Пациентам даны рекомендации по ведению дневника мочеиспускания, обязывающие равномерно распределять прием жид-

Таблица 2

Типы ноктурии у пациентов с ДГПЖ, выявленные после углубленного анализа дневников мочеиспускания

Table 2
Types of nocturia in patients with DHPG identified after in-depth analysis of urination diaries

Суточная полиурия	Ночная полиурия	Ноктурия, обусловленная сниженной емкостью мочевого пузыря	Ноктурия в результате нарушения сна
4 (2,8%) пациента	139 (65,4%) пациентов	56 (27%) пациентов	12 (5,6%) пациентов

кости в течение дня, исключить ее избыточный прием вечером и в ночное время, а также принудительно опорожнять мочевой пузырь перед сном и сразу после пробуждения. В дневниках мочеиспускания вводились графы времени отхода ко сну и утреннего пробуждения. Дневники заполнялись в течение 3-х суток. В один из дней заполнения дневников мочеиспускания пациентам с признаками ночной полиурии было рекомендовано выполнить анализ мочи по Зимницкому.

Анализируя показатели расширенных дневников мочеиспускания на втором этапе, удалось классифицировать ноктурию по типам (табл. 2). У 4 (1,8%) пациентов была определена суточная полиурия с диурезом более 40 мл/кг в сутки. У 139 (65,8%) человек выявлена ночная полиурия с преобладанием ночного диуреза 1,8±0,8 мл/мин над дневным 1,32±0,3 мл/мин. Снижение ёмкости мочевого пузыря определено у 56 (26,5%) мужчин. 12 (5,6%) пациентов имели различные нарушения сна, что являлось причиной их пробуждения и похода в туалет.

У 2-х пациентов с суточной полиурией был выявлен сахарный диабет, у 2-х пациентов после дообследования у эндокринолога диагностирован несахарный диабет, что послужило основанием для назначения соответствующей терапии.

У 56 пациентов, у которых ноктурия была обусловлена уменьшенной емкостью мочевого пузыря, был заподозрен синдром гиперактивного мочевого пузыря. На фоне проведенной им ранее медикаментозной терапии положительная динамика от лечения отмечена у 31 пациента, что привело в этой группе к уменьшению выраженности эпизодов ноктурии с 3,1±0,9 до 2,2±0,23 ($p \leq 0,05$). В данной группе имеет место не только достоверное улучшение симптома ноктурии, но и увеличение емкости мочевого пузыря и положительная динамика показателей СНМП, по данным дневников мочеиспускания, что ранее не представлялось возможным оценить, так как пациенты терялись в общей группе больных.

Все пациенты с жалобами на ноктурию в результате нарушений сна были проконсультированы терапевтом и невропатологом с подбором им соответствующей терапии.

Усиление ночного диуреза над дневным потребовало от нас выяснения ее причины. Для определения механизма никтурии использовали одномоментное ведение дневника мочеиспускания и получение данных анализа мочи по-Зимницкому с целью определения девиаций циркадных колебаний удельного веса мочи. У 38 (27,3%) пациентов с ночной полиурией проведенная проба по-Зимницкому позволила выявить гиперстенурию в ночное время при нормальном удельном весе в дневное время.

У 11 (7,9%) пациентов с гиперстенурией в ночных порциях при детальном опросе пациента и его родственников выявлено наличие храпа, в связи с чем заподозрено ночное апноэ, пациенты направлены к врачу-оториноларингологу и сомнологу. 9 (6,3%) пациентам в итоге назначена СИПАП (от англ. Constant Positive Airway Pressure, CPAP) – терапия с созданием постоянного положительного давления воздуха в дыхательных путях.

Еще одну подгруппу составили 15 (10,8%) больных, у которых была диагностирована сердечно-сосудистая патология. Данные пациенты консультированы кардиологом, им назначена соответствующая

терапия. У 12 (8,6%) больных этой группы так и не была определена причина ночной полиурии.

У 21 (15,1%) пациента выявлена гипостенурия в ночных порциях мочи при нормальном удельном весе в дневное время, у 1 (0,7%) пациента при углубленном обследовании – хроническая венозная недостаточность и у 18 (13,6%) пациентов определена эндокринная патология (табл. 3).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Коррекция приема жидкости у 13 (9,35%) пациентов в вечернее и ночное время привела к уменьшению симптомов ноктурии, но, несмотря на рекомендации уролога, у 6 (4%) человек с продолжающимся употреблением избыточного количества воды в вечерние и ночные часы, сохранилась жалоба на учащенное мочеиспускание. Необходимость избегать посещения туалета в ночное время привела к снижению выраженности симптома у 11 (5,2%) больных.

У 9 (6,3%) пациентов с гиперстенурией после лечения у врача-оториноларинголога и сомнолога при заполнении дневников мочеиспускания отметили значимое снижение эпизодов ноктурии с $4,3 \pm 0,23$ до $1,1 \pm 0,34$, ($p \leq 0,01$), у 3 (2%) пациентов, не получающих СИПАП-терапию, изменений не наблюдалось.

В результате лечения пациентов у кардиолога у 4 (2,8%) пациентов с артериальной гипертензией эпи-

Таблица 3
Причина ночной полиурии у пациентов с ДГПЖ
Table 3
Cause of polyuria in patients with DHPG

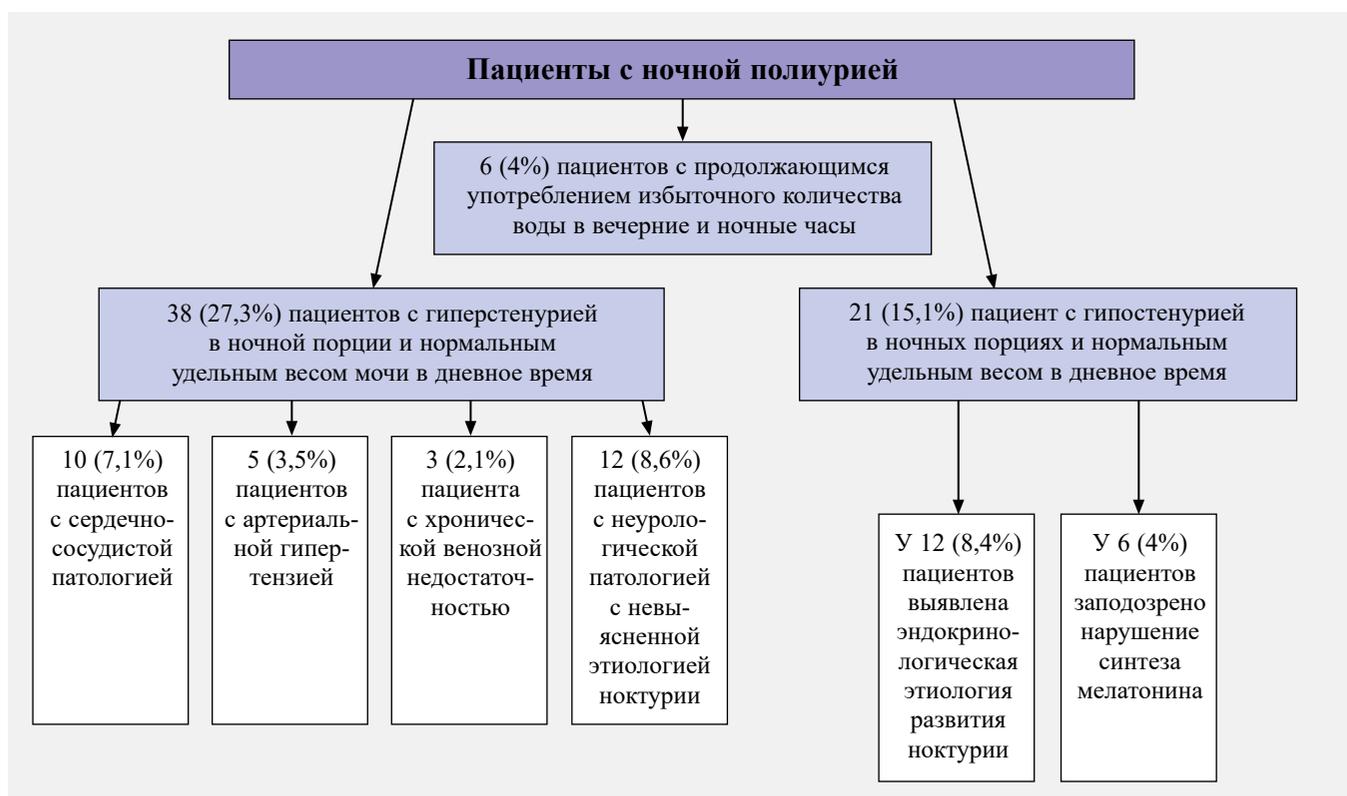


Таблица 4

Выраженность СНМП по субъективным и объективным критериям и показатели инструментальных методов обследования у пациентов после первого и второго этапа обследования и лечения

Table 4
Expression of SNMP according to subjective and objective criteria and indicators of instrumental examination methods in patients after the first and second stage of examination and treatment

	После 1-го этапа обследования и лечения	После 2-го этапа обследования и лечения
IPSS (баллы)	20,4±2,1	17,1±1,5*
QoL (баллы)	3,5±0,45	2,1±0,12*
Q max (мл/сек)	13,4±2,6	13,7±1,9
ООМ (мл)	53,1±11,3	49,7±9,4
Критерии, оцениваемые по данным дневников мочеиспускания		
Поллакиурия (количество эпизодов)	11,9±1,3	9,3±1,1*
Ноктурия (количество эпизодов)	3,1±0,9	1,2±0,3**
Кол-во пациентов с абдоминальным напряжением	99	121*
Кол-во пациентов со слабой струей мочи	110	98

* – $p \leq 0,05$

** – $p \leq 0,01$

зоды ноктурии снизились с $4,1 \pm 0,7$ до $0,7 \pm 0,21$, а у 9 пациентов с сердечно-сосудистой патологией количество ночных микций уменьшилось с $3,9 \pm 0,4$ до $1,1 \pm 0,3$ эпизода за ночь, в сравнении с первым этапом ($p \leq 0,01$). У 12 (8,6%) пациентов с гиперстенурией в ночное время при нормальном удельном весе в дневное время так и не найдена причина ночной полиурии. У 18 (13,6%) выявлена эндокринная патология: у 12 (8,4%) пациентов – сахарный диабет, при компенсации которого 10 (7%) человек отметили снижение выраженности ноктурии с $3,2 \pm 0,26$ до $1,2 \pm 0,13$ эпизодов. У 6 (4,2%) больных при обследовании у эндокринолога заподозрено нарушение синтеза мелатонина, им было назначено лечение аналогами вазопрессина, в результате чего снизилось количество эпизодов ноктурии с $3,8 \pm 0,45$ до $0,81 \pm 0,4$ ($p \leq 0,01$) (табл. 4).

В результате проведенного обследования у 101 пациента не выявлена урологическая причина ноктурии. У 62 пациентов установлена смешанная как урологическая, так и сопутствующая причина ночного учащенного мочеиспускания, и только 42 пациента составили группу с урологической патологией, которую врач-уролог может эффективно лечить самостоятельно.

ВЫВОДЫ

Ноктурия – многофакторный клинический симптом, нуждающийся в углубленном понимании различных вариантов развития патофизиологического процесса у конкретного больного. Наличие таких сопутствующих заболеваний, как сердечно-сосудистая патология, обструктивное апноэ, сахарный и несахарный диабет у пациентов с ДГПЖ могут быть как самостоятельными причинами ноктурии, так и значимо влиять на ее развитие.

Углубленный анализ данных дневников мочеиспускания, включающих информацию о продолжительности сна и определении циркадного ритма удельного веса мочи, – залог успешного определения причины ноктурии, особенно у пациентов с ночной полиурией.

Требуются продолжение исследований, направленных на поиски причин ноктурии, особенно у пациентов с невыясненной этиологией этого самого беспокоящего пациентов симптома.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ефремов М.Е., Медведев В.Л. Современный взгляд на ноктурию у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Вестник урологии. 2017;5(2):12-19. DOI:10.21886/2306-6424-2017-5-2-12-19. [Efremov M.E., Medvedev V.L. Modern view of nocturia in patients with benign prostatic hyperplasia. Herald Urology. 2017;5(2):12-19. (In Russ.)]. DOI:10.21886/2306-6424-2017-5-2-12-19.
2. Mattsson S. Urinary incontinence and nocturia in healthy schoolchildren. Acta Paediatr. 1994; 83:950-54. doi.org/10.1111/j.1651-2227.1994.tb13179.x
3. Пушкарь Д.Ю. Качество жизни пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей после перенесенной ТУРП по поводу ДГПЖ /Д.Ю. Пушкарь, А.Н. Берников, Л.А. Ходырева, А.А. Дударева, С.Х. Аль-Шукри, Р.Э. Амдий, И.А. Абоян, К.А. Ширанов, В.Л. Медведев, М.Е. Ефремов// Урология. 2018. №1. DOI:https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.1.53-61. [Pushkar D.Yu. Quality of life for patients with lower urinary tract symptoms after undergoing TURP for BPH / D. Yu. Pushkar, A.N. Bernikov, L.A. Khodyreva, A.A. Dudareva, S.Kh. Al-Shukri, R.E. Amdiy, I.A. Aboyan, K.A. Shiranov, V.L. Medvedev, M.E. Efremov. Urology. 2018. №1. DOI:https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.1.53-61.
4. Головкин С.В. Функциональные результаты лечения больных с симптомами нижних мочевых путей, вызванных доброкачественной гиперплазией предстательной железы после открытых и трансуретральных операций. Хирургия Украины. 2014. №1 (49). С. 25-29. [Golovko S.V. Functional results of treatment of patients with lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia after open and transurethral operations. / C.V. Golovko, A.F. Savitsky. Surgery of Ukraine. 2014;1(49):25-29. (In Russ.)].
5. Bliwise DL, Foley DJ, Vitiello MV, et al. Nocturia and disturbed sleep in the elderly. Sleep Med. 2009;10(5):540-8. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2008.04.002
6. Stanley N. The Underestimated Impact of Nocturia on Quality of Life. Eur Urol Suppl. 2005;4(7):17-9. 10.1016/j.eursup.2005.07.002 https://doi.org/10.1016/j.eursup.2005.07.002
7. Kobelt G, Borgström F, Mattiasson A: Productivity, vitality and utility in a group of healthy professionally active

individuals with nocturia. *BJU Int.* 2003;91(3):190-5. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2003.04062.x>.

8. Nakagawa H, Niu K, Hozawa A, et al. Impact of nocturia on bone fracture and mortality in older individuals: a Japanese longitudinal cohort study. *J Urol.* 2010;184(4):1413-8. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.05.093>

9. Oelke M, Adler E, Marschall-Kehrel D, et al. Nocturia: State of the art and critical analysis of current assessment and treatment strategies. *World J Urol.* 2014; 32:1109-17. <https://doi.org/10.1007/s00345-014-1396-0>

10. Gulur DM, Mevcha AM, Drake MJ. Nocturia as a manifestation of systemic disease. *BJU Int.* 2011;107:702-13. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2010.09763.x>

11. Drake MJ. Should nocturia not be called a lower urinary tract symptom? *Europ Urol* 2015;67:289-90. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.09.024>

12. Endeshaw Y. Correlates of self-reported nocturia among community-dwelling older adults. *The J Gerontol Seri A: Biolog Sci Med Sci.* 2009; 64:142-8. <https://doi.org/10.1093/gerona/gln009>

13. Greibling T. Overactive bladder in elderly men: Epidemiology, evaluation, clinical effects, and management. *Curr Urol Rep.* 2013;14:418-25. <https://doi.org/10.1007/s11934-013-0367-0>

14. Philip Van Kerrebroeck, K-E Andersson Terminology, Epidemiology, Etiology and Pathophysiology of nocturia Neurourology and urodynamics. 2014 <https://doi.org/10.1002/nau.22595>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коган Михаил Иосифович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии, Ростовский государственный медицинский университет (Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: dept_kogan@mail.ru.

Медведев Владимир Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, Кубанский государственный медицинский университет, заместитель главного врача по урологии, руководитель уронефрологического центра, НИИ – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: medvedev_vl@mail.ru.

Михайлов Игорь Валерьевич, д.м.н., профессор кафедры урологии, Кубанский государственный медицинский университет, врач-онкоуролог онкоурологического отделения, НИИ – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: docmiv@mail.ru.

Шорников Павел Валентинович, к.м.н., ассистент кафедры урологии, Кубанский государственный медицинский университет, заведующий отделением функциональной диагностики №2, НИИ – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: shpvkr@mail.ru.

Ефремов Михаил Евгеньевич, врач-уролог, НИИ – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: efremov.uro@yandex.ru.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 28.10.2019 г.

AUTHOR CREDENTIALS

Mikhail I. Kogan, PhD, Professor, Head of the Urology and Reproductive Health Department with a Course of Pediatric Urology and Andrology, Rostovsky State Medical University (Rostov on Don, Russia). E-mail: dept_kogan@mail.ru.

Vladimir L. Medvedev, PhD, Professor, Deputy Chief Doctor on Urology, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, Head of the Regional Uronephrologic Center, Chief External Urologist of Health Care Ministry of Krasnodar Region, Head of Urology Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: medvedev_vl@mail.ru.

Igor V. Mikhailov, PhD, Professor of Urology Department, Kuban State Medical University, Oncourologist of Oncological Urology Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: docmiv@mail.ru.

Pavel V. Shornikov, CMS, Teaching Assistant of Urology Department, Kuban State Medical University, Head of the Functional Diagnosis Department #2, (Krasnodar, Russia). Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: shpvkr@mail.ru.

Mikhail E. Efremov, urologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: efremov.uro@yandex.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 28.10.2019

DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-47-54

В.А. Бывальцев^{1,2*}, А.А. Калинин^{1,2}, М.А. Алиев¹, В.В. Шепелев¹, Б.Р. Юсупов¹, Б.М. Аглаков¹

РАЗРАБОТКА ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МНОГОУРОВНЕВЫМИ ДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

¹ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Иркутск, Россия²НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский» ОАО «РЖД», Иркутск, Россия

✉ * В.А. Бывальцев, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, e-mail: byval75vadim@yandex.ru

Обоснование	В настоящее время отсутствует единая тактика дифференцированного использования дорсальных декомпрессивно-стабилизирующих методик при многоуровневых дегенеративных заболеваниях шейного отдела позвоночника, а результаты применения таких хирургических технологий являются во многом противоречивыми.
Цель исследования	Анализ неудовлетворительных исходов дорсальных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств при лечении пациентов с многоуровневыми дегенеративными заболеваниями шейного отдела позвоночника и разработка клинко-инструментального алгоритма дифференцированной хирургической тактики.
Материал и методы	В ретроспективное исследование включено 112 пациентов с дегенеративными заболеваниями шейного отдела позвоночника на двух уровнях и более за счет грыж межпозвонковых дисков, гипертрофии желтой связки и артроза дугоотростчатых суставов, которым в 2007-2014 гг. выполнены дорсальные декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства в объеме ламинотомии с ламинопластикой (ЛП) и ламинэктомии с фиксацией за боковые массы (ЛФ). Произведен корреляционный анализ клинических параметров с анамнестическими данными, инструментальными результатами, особенностью принятой хирургической тактики и послеоперационными неблагоприятными последствиями.
Результаты	Установлено, что удовлетворительные послеоперационные исходы ЛП ассоциируются с нейтральной или лордотической конфигурацией шейного отдела позвоночника, сохранностью сегментарных движений без клинко-инструментальных признаков нестабильности. Кроме этого, использование ЛФ возможно при мобильной кифотизации шейного отдела позвоночника и наличии трансляционной неустойчивости шейных сегментов. Неудовлетворительные послеоперационные результаты ЛП и ЛФ находятся в прямой корреляционной связи с длительностью заболевания, наличием миелопатического очага и ригидным кифозом шейного отдела.
Заключение	Дифференцированное применение дорсальных декомпрессивно-стабилизирующих методик на основании комплексной оценки длительности заболевания, конфигурации шейного отдела позвоночника, состояния спинного мозга и объема сегментарных движений позволяет уменьшить неврологическую симптоматику, снизить уровень болевого синдрома и улучшить функциональный статус пациентов, а также значимо сократить количество неблагоприятных исходов, связанных с прогрессированием кифотической деформации, ухудшением неврологической симптоматики и ревизионными декомпрессивно-стабилизирующими вмешательствами.
Ключевые слова:	многоуровневые дегенеративные заболевания, шейный отдел позвоночника, клинические проявления, диагностика, хирургическое лечение.
Цитировать:	Бывальцев В.А., Калинин А.А., Алиев М.А., Шепелев В.В., Юсупов Б.Р., Аглаков Б.М. Разработка дифференцированной хирургической тактики при лечении пациентов с многоуровневыми дегенеративными заболеваниями шейного отдела позвоночника. Инновационная медицина Кубани. 2019;16(4):47-54. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-47-54
ORCID ID	В.А. Бывальцев, http://0000-0003-4349-7101 А.А. Калинин, https://0000-0002-6059-4344 М.А. Алиев, https://0000-0002-7676-1127 В.В. Шепелев, https://0000-0001-5135-8115 Б.Р. Юсупов, https://0000-0001-9175-6871 Б.М. Аглаков, https://0000-0001-5458-0184

V.A. Byvaltsev^{1,2*}, A.A. Kalinin^{1,2}, M.A. Aliyev¹, V.V. Shepelev¹, B.R. Yusupov¹, B.M. Aglakov¹

DEVELOPMENT OF DIFFERENTIATED SURGICAL TECHNIQUE FOR TREATING PATIENTS WITH MULTILEVEL DEGENERATIVE DISEASES OF CERVICAL SPINE

¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia²Rail Road Clinical Hospital, Irkutsk-Passenger Station, Irkutsk, Russia

✉ *V.A. Byvaltsev, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, ul. Krasnogo Vosstaniya, 1, Russia, 664003, e-mail: byval75vadim@yandex.ru

Background	Currently, there is no uniform tactics for the differentiated use of dorsal decompressive-stabilizing techniques for multilevel degenerative diseases of the cervical spine, and the results of these technologies application are largely controversial.
Aim	Analysis of the unsatisfactory outcomes of dorsal decompressive-stabilizing interventions in the treatment of patients with multilevel degenerative diseases of the cervical spine and development of a clinical-instrumental algorithm for differentiated surgical tactics.
Material and methods	A retrospective study included 112 patients with degenerative diseases of the cervical spine at two levels or more due to hernias of intervertebral discs, yellow ligament hypertrophy and arthrosis of facet joints, which in 2007-2014 underwent dorsal decompressive-stabilizing interventions in the volume of laminotomy with laminoplasty (LP) and laminectomy with fixation for lateral masses (LF). A correlation analysis of clinical parameters with anamnestic data, instrumental parameters, a feature of accepted surgical tactics and postoperative adverse effects.
Results	In the analysis, it was established that «satisfactory» postoperative outcomes of LP are associated with a neutral or lordotic configuration of the cervical spine, the preservation of segmental movements without clinical and instrumental signs of instability; In addition, the use of LF is possible with mobile kyphotization of the cervical spine and the presence of translational instability of the cervical segments. The «unsatisfactory» postoperative results of the LP and LF are in direct correlation with the duration of the disease, the presence of myelopathic focus and rigid kyphosis of the cervical region.
Conclusion	Differential use of dorsal decompressive-stabilizing techniques based on a comprehensive assessment of disease duration, configuration of the cervical spine, spinal cord condition and volume of segmental movements allows to reduce neurological symptoms, improve the level of pain and improve the functional status of patients, as well as significantly reduce the number of adverse outcomes associated with the progression of kyphotic deformity, deterioration of neurological symptoms and revision on-line decompressive-stabilizing interventions.
Keywords:	multilevel degenerative diseases, cervical spine, clinical manifestations, diagnosis; surgical treatment.
Cite this article as:	Byvaltsev V.A., Kalinin A.A., Alyev M.A., Shepelev V.V., Yusupov B.R., Aglakov B.M. Development of differentiated surgical technique for treating patients with multilevel degenerative diseases of cervical spines. <i>Innovative Medicine of Kuban.</i> 2019;16(4):47-54. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-47-54
ORCID ID	V.A. Byvaltsev, http://0000-0003-4349-7101 A.A. Kalinin, https://0000-0002-6059-4344 M.A. Aliyev, https://0000-0002-7676-1127 V.V. Shepelev, https://0000-0001-5135-8115 B.R. Yusupov, https://0000-0001-9175-6871 B.M. Aglakov, https://0000-0001-5458-0184

ВВЕДЕНИЕ

Дегенеративные заболевания шейного отдела позвоночника являются одной из причин развития значимого неврологического дефицита за счет прямой компрессии спинного мозга и опосредованного нарушения спинального кровообращения [1, 2]. При наличии цервикальной миелопатии число госпитализаций составляет 4 на 100000 человек, кроме того, отмечается постоянный рост количества оперативных вмешательств при дегенерации шейных сегментов [3, 4].

Частота и степень развития неврологической симптоматики при дегенерации шейных сегментов различна, в связи с чем оптимальная хирургическая тактика не predetermined [5]. Ранняя диагностика клинической симптоматики до развития необратимых изменений в спинном мозге является залогом успеха хирургического лечения пациентов с патологией шейного отдела [6].

На сегодняшний день разработаны различные способы хирургической коррекции дегенеративных заболеваний шейных сегментов [2, 6]. Основными методиками оперативных вмешательств являются вентральная декомпрессия с установкой кейджей или телескопических протезов и дорсальные декомпрессивно-стабилизирующие методики в виде ламинотомии с ламинопластикой (ЛПП) и ламинэктомии

с винтовой фиксацией (ЛФ) [3, 7]. Установлено, что передние хирургические способы эффективны при односегментарной дегенерации и имеют высокую частоту формирования костного блока [8]. При этом дорсальные методы считаются оптимальными при многоуровневой патологии [9].

Сравнительный анализ результатов применения методик ЛПП и ЛФ во многом противоречив. Некоторые авторы описывают схожие клинические и инструментальные результаты указанных методов [10], но также встречаются сведения о преимуществах ЛПП перед ЛФ в связи с большей травматичностью последней [2, 3].

В современной специализированной литературе отсутствует единая тактика дифференцированного использования дорсальных декомпрессивно-стабилизирующих технологий при многоуровневых дегенеративных заболеваниях шейного отдела позвоночника, что сподвигло авторов к выполнению данной работы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ неудовлетворительных исходов дорсальных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств при лечении пациентов с многоуровневыми дегенеративными заболеваниями шейного отдела позвоночника и разработка клинко-инструментального алгоритма дифференцированной хирургической тактики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование 112 пациентов, которым при поражении двух уровней и более, за счет грыж межпозвонковых дисков (МПД), гипертрофии желтой связки и артроза дугоотростчатых суставов (ДС), осуществлены декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства из заднего доступа. Вмешательства проведены в период с января 2007 по декабрь 2014 г. в центре Нейрохирургии НУЗ ДКБ на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД».

Пациенты оперированы одной хирургической бригадой в объеме ламинотомии по типу открытых дверей [11] и ламинопластики (ЛП) в 64 случаях (рис. 1А), в 48 – ламинэктомии и фораминотомии с установкой винтовых систем в боковые массы шейных позвонков по методике Anderson–Sekhon (ЛФ) (рис. 1Б) [12].

Изучались исходная клиническая симптоматика и длительность заболевания. Анализировались клинические параметры (уровень болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), функциональный статус по NDI, шкалы послеоперационных исходов Masgab и Nurick), наличие осложнений. Инструментальные характеристики проводились по данным шейной рентгенографии (сагиттальный профиль шейного отдела, наличие сегментарной нестабильности) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) (наличие миелопатического очага и его размер по отношению к сегментам позвоночника).

Статистическая обработка результатов исследования произведена на персональном компьютере с использованием программы Statistica 8. Для оценки значимости различий выборочных совокупностей использовали критерии непараметрической статистики, в качестве нижней границы достоверности принят уровень $p < 0,05$. Данные представлены медианой и интерквартильным размахом в виде Me (25; 75).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемой группе медиана возраста составила 59 лет (от 46 до 64 лет), преобладали лица мужского пола ($n = 63$, 56,6%), индекс массы тела (ИМТ) верифицирован в среднем $26,1 \text{ кг/м}^2$ (от $23,4$ до $29,5 \text{ кг/м}^2$).

При изучении клинических проявлений у оперированных пациентов в большинстве случаев выявлено: радикулярный болевой синдром (97,3%), боли в шейном отделе позвоночника (88,4%), дерматомный характер нарушения чувствительности 65 (58%) со снижением сухожильных рефлексов верхних конечностей (64,3%). При этом миелопатический синдром диагностирован в 10,7% случаев.

Изучалась степень влияния времени развития неврологических проявлений до выполнения хирургического вмешательства. Установлено, что доминирующее число пациентов имели длительность клинической симптоматики от 2 до 4 лет ($n = 80$,

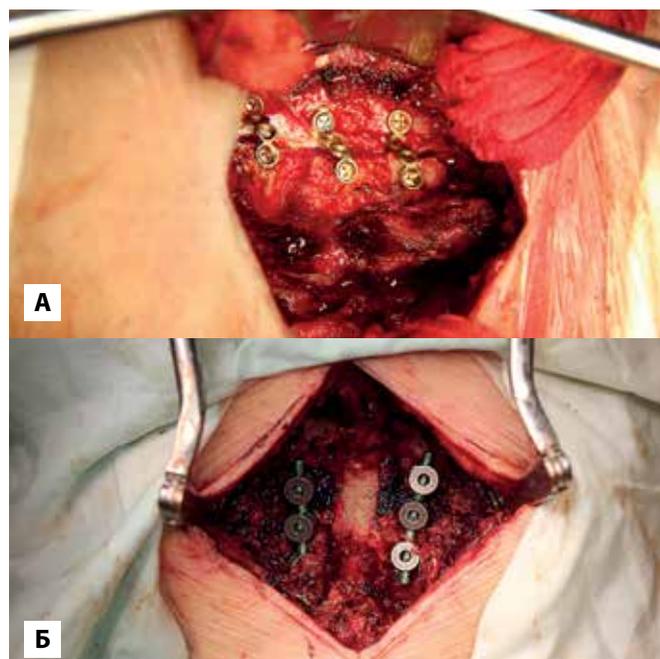


Рис. 1. Интраоперационные фотографии выполняемых оперативных вмешательств: А – после имплантации системы ламинопластики (ARCH Laminoplasty System (Synthes, Швейцария); Б – после ламинэктомии с фиксацией за боковые массы по методике Anderson–Sekhon системой Neon-3 (Ulrich, Германия)

Fig. 1. Intraoperative photographs of the performed surgical interventions: А – after implantation of the laminoplasty system (ARCH Laminoplasty System (Synthes, Switzerland); Б – after laminectomy with fixation for the lateral mass according to the Anderson – Sekhon technique using the Neon-3 system (Ulrich, Germany)

71,4%), до 2 лет – в 19 случаях (17%) и более 4 лет – в 13 (11,6%).

По результатам МРТ во всех случаях диагностирован многоуровневый процесс, распространяющийся на 2 сегмента и более, миелопатический очаг выявлен в 33,9% случаев (табл. 1).

Таблица 1

Характеристики нейровизуализационных данных исследуемых пациентов

Table 1

Characteristics of neuroimaging data of the studied patients

Критерии		Исследуемая группа (n = 112)
Локализация патологического процесса	СIII-CIV, CIV-CV	9 (8%)
	CIV-CV, CV-CVI	15 (13,4%)
	CV-CVI, CVI-CVII	19 (17%)
	СIII-CIV, CIV-CV, CV-CVI	42 (37,5%)
	CIV-CV, CV-CVI, CVI-CVII	24 (21,4%)
	СIII-CIV, CIV-CV, CV-CVI, CVI-CVII	3 (2,7%)
Очаг миелопатии	Отсутствует	74 (66,1%)
	Размер менее 1 сегмента	21 (18,7%)
	Размер в пределах 1 сегмента	11 (9,8%)
	Размер более 1 сегмента	6 (5,4%)

Таблица 2
Сведения о верифицированных неблагоприятных последствиях у пациентов исследуемой группы
Table 2
Information about verified adverse effects in patients of the study group

Признак	Исследуемая группа (n=112)
Интраоперационные осложнения, n, %	6 (5,3%)
Травма ТМО	2
Повреждение корешка	1
Разрушение кости в области фиксации	3
Ранние послеоперационные осложнения, n, %	15 (13,4%)
Формирование послеоперационной гематомы	3
Инфекция области хирургического вмешательства	5
Венозные тромбоэмболические осложнения	1
Радикулопатия С5 корешка	6
Отдаленные послеоперационные осложнения, n, %	18 (16,1%)
Формирование грыжи диска смежного с операцией уровня	3
Кифотическая деформация	6
Нестабильность фиксирующей конструкции	2
Сохранение симптоматики за счет недостаточной декомпрессии	4
Ухудшение неврологической симптоматики за счет рубцово-спаечного процесса	3

Анализ клинических исходов

В послеоперационном периоде зарегистрировано значимое уменьшение выраженности болевого синдрома в шейном отделе позвоночника с 74,5 мм (71;80) до 20 мм (14;23) ($p = 0,00002$) (рис. 2).

При изучении значений NDI установлена значительная положительная динамика функционального состояния после операции по сравнению с дооперационными показателями с 42 (38;46) до 19,5 (14;23) ($pW = 0,00005$) (рис. 3).

В анамнезе 24 месяцев по шкале Macnab количество хороших и отличных результатов составило 64% ($n = 72$) (рис. 4), по шкале Nurick полный регресс и улучшение состояния верифицировано в 19% ($n = 21$) и 62% ($n = 69$) случаев соответственно (рис. 5).

Ретроспективно зарегистрированные осложнения, связанные с проведением оперативного вмешательства, отражены в таблице 2.

Для изучения степени влияния дооперационных клинических и инструментальных параметров на отдаленные результаты дорсальных вмешательств при многоуровневых дегенеративных заболеваниях шейного отдела позвоночника – выраженность боли по

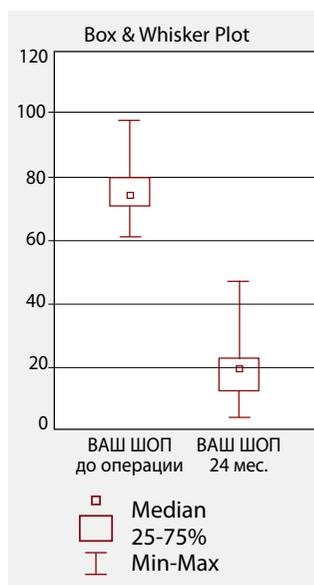


Рис. 2. Динамика уровня болевого синдрома по ВАШ в шейном отделе позвоночника у пациентов исследуемой группы
Fig. 2. Dynamics of pain level by VAS in the cervical spine in patients of the study group

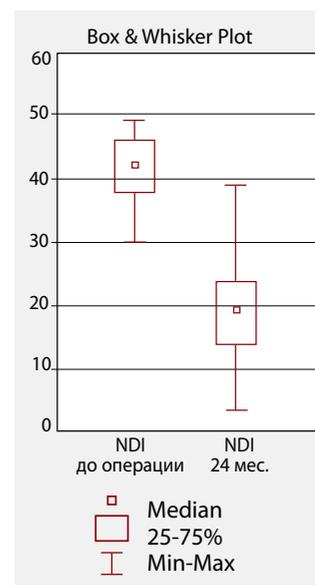


Рис. 3. Динамика функционального статуса по NDI в исследуемой группе пациентов
Fig. 3. Dynamics of functional status by NDI in patients of the study group

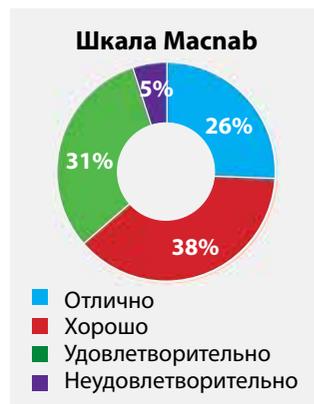


Рис. 4. Субъективная удовлетворенность проведенной операцией в отдаленном послеоперационном периоде по шкале Macnab у пациентов исследуемой группы
Fig. 4. Subjective satisfaction with the operation in the long-term postoperative period according to the Macnab scale in patients of the study group



Рис. 5. Объективный исход клинических проявлений в отдаленном послеоперационном периоде по шкале Nurick у пациентов исследуемой группы
Fig. 5. Objective outcome of clinical manifestations in the long-term postoperative period according to the Nurick scale in patients of the study group

ВАШ, функциональный статус по NDI, развитие осложнений, произведен корреляционный анализ.

Установлена положительная корреляционная зависимость анамнестических сведений (длительность заболевания), дооперационных инструментальных характеристик шейного отдела позвоночника (конфигурация, наличие сегментарной нестабильно-

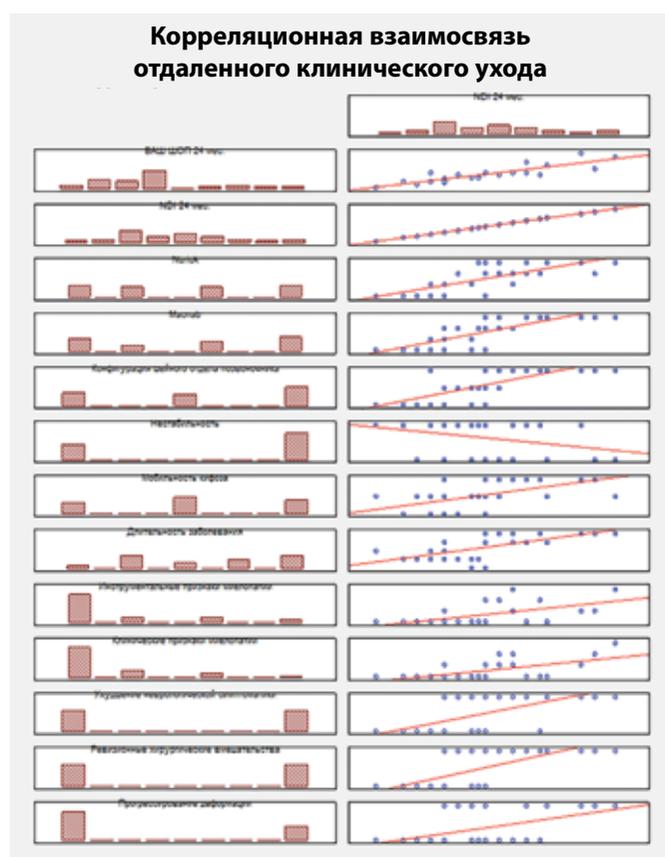


Рис. 6. Общая корреляционная зависимость отдаленного исхода от дооперационных клинических и инструментальных параметров

Fig. 6. General correlation dependence of long-term outcome on preoperative clinical and instrumental parameters

сти, мобильность кифоза, миелоишемические МР-признаки в спинном мозге), клинических данных (неврологические проявления миелопатии) и неблагоприятных послеоперационных исходов (прогрессирование кифотической деформации, ухудшение неврологической симптоматики, ревизионные декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства) с отдаленным исходом оперативного лечения по ВАШ и NDI (рис. 6).

Для детализации вышеописанной корреляционной взаимосвязи и возможной разработки тактики хирургического лечения пациентов с многоуровневыми дегенеративными заболеваниями шейного отдела позвоночника выделено 2 вида результата:

- «удовлетворительный» определен как исход без изменения обычной повседневной двигательной активности пациентов.

- «неудовлетворительный» – состояние со значительным нарушением обычной повседневной двигательной активности пациентов.

Сравнительный анализ клинических параметров, в зависимости от послеоперационного результата, отражен в таблице 3.

При анализе результатов установлено, что в группе пациентов, оперированных по методике ЛП, «удовлетворительные» исходы ассоциируются с: длительностью заболевания до 3 лет; дооперационной лордотической или нейтральной конфигурацией шейного отдела позвоночника, а также с сохранением

Таблица 3

Сравнительный анализ клинических данных в зависимости от послеоперационного результата у исследуемых пациентов

Table 3

Comparative analysis of clinical data depending on the postoperative result in the studied patients

Показатель	ЛП (n = 64)		p	ЛФ (n = 48)		p
	«удовлетворительные» исходы (n = 53)	«неудовлетворительные» исходы (n = 11)		«удовлетворительные» исходы (n = 39)	«неудовлетворительные» исходы (n = 9)	
NDI 24 месяца	10 (4;14)	20 (16;28)	0,003	10 (6;16)	20 (18;28)	0,002
ВАШ шейный отдел 24 мес.	8 (6;15)	26 (16;34)	0,001	9 (6;16)	28 (18;35)	0,003
Длительность заболевания	До 3 лет	Более 3 лет	0,03	До 4 лет	Более 4 лет	0,01
Конфигурация шейного отдела	Лордотическая/нейтральная	Кифотическая	0,02	Лордотическая/нейтральная/кифотическая	Лордотическая/нейтральная/кифотическая	0,54
Мобильность кифоза	Не предусмотрено	-/+	0,001	+	-	0,006
Сегментарная нестабильность	-	+	0,007	-/+	-/+	0,009
Клинические проявления миелопатии	-	+	0,002	-	+	0,001
Наличие миелопатического очага по МРТ	-	+	0,004	-	+	0,007
Размер миелопатического очага по МРТ	Менее 1 сегмента	1 сегмент и более	0,001	До 1 сегмента	Более 1 сегмента	0,003

Примечание: NDI – индекс недееспособности; ВАШ – визуально-аналоговая шкала боли; p – степень достоверности статистических различий

Note: NDI – incapacity index; VASH – visual-analog pain scale; p – confidence level of statistical discrepancy

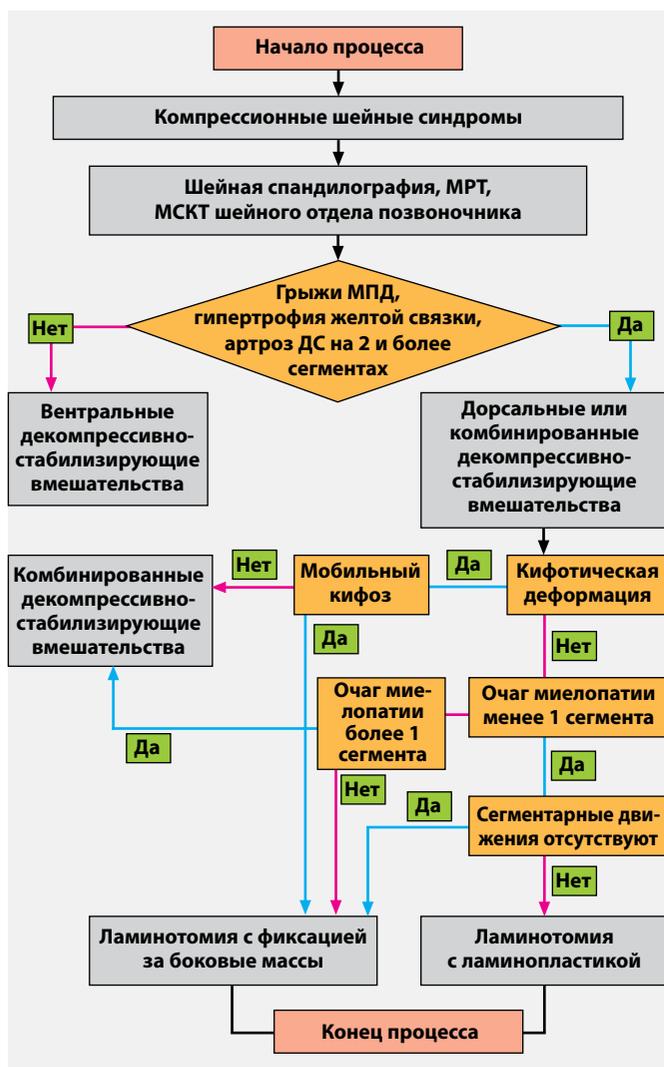


Рис. 7. Алгоритм тактики хирургического лечения пациентов с многоуровневыми дегенеративными заболеваниями шейного отдела позвоночника (МПД – межпозвоночные диски, ДС – дугоотростчатые суставы).

Fig. 7. Algorithm for the tactics of surgical treatment of patients with multilevel degenerative diseases of the cervical spine (IVD - intervertebral discs, FJ - facet joints).

физиологического объема сегментарных движений; отсутствием клинико-инструментальных признаков миелопатии или наличием только МР-признаков изменений в спинном мозге размером менее 1 сегмента. В группе пациентов, оперированных по методике ЛФ, «удовлетворительные» исходы ассоциируются с: длительностью заболевания до 4 лет; дооперационной лордотической или нейтральной конфигурацией шейного отдела позвоночника, в том числе с мобильной кифотизацией; наличием трансляционной неустойчивости шейных сегментов; отсутствием клинико-инструментальных признаков миелопатии или наличием только МР-признаков изменений в спинном мозге размером не более 1 сегмента.

Для оптимизации результатов оперативного лечения пациентов с многоуровневыми дегенеративными

заболеваниями шейного отдела позвоночника, с учетом прогнозируемого устранения неблагоприятных исходов, разработан клинично-инструментальный алгоритм дифференцированной хирургической тактики (рис. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время вопрос выбора способа хирургического доступа при дегенеративных заболеваниях шейного отдела позвоночника остается нерешенным. Вентральный подход имеет преимущества в прямой декомпрессии передних (двигательных) отделов спинного мозга, возможности коррекции кифотической деформации, отсутствии повреждения мышц заднего опорного комплекса [6]. Считается, что при 1-2 сегментарном поражении возможно выполнение передних декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств; в случае вовлечения 3 и более уровней, наличии локального кифоза и задней компрессии спинного мозга целесообразным является задний или комбинированный доступы [2]. Использование дорсального доступа позволяет обеспечить широкую декомпрессию, в том числе ликвидировать вентральное сдавление спинного мозга за счет его смещения кзади [10]. В связи с чем важным является предоперационное исследование сагиттального профиля шейного отдела позвоночника для прогнозирования степени возможной мобилизации невральных структур [3, 5]. Так, Shamji с соавт. установили, что при дооперационной лордотической конфигурации шейного отдела клинические исходы при использовании вентральных и дорсальных вмешательств являются сопоставимыми. При этом наличие кифотической деформации ассоциировано с лучшими неврологическими результатами при выполнении передних или комбинированных доступов [13].

В настоящее время остается невыясненным какой способ является оптимальным при лечении пациентов с полисегментарными дегенеративными заболеваниями шейных сегментов – передний или задний, так как на выбор способа влияют конфигурация шейного отдела, количество сегментов, вовлеченных в патологический процесс, и характер сдавления спинного мозга (вентральный или дорсальный) [2].

Помимо высоких рисков периоперационных неблагоприятных исходов вентральных вмешательств, дорсальные являются предпочтительными при анатомических особенностях пациентов (ожирение, короткая шея, бочкообразная форма грудной клетки и так далее) [7]. Основными оперативными вмешательствами, имеющими высокую популярность в вертебрологии, стали ЛП и ЛФ [3].

Установлено, что ЛП высокорезультативна при отсутствии сегментарной нестабильности, сохранности шейного лордоза и невыраженной боли в шейном от-

деле позвоночника [4]. Указанная методика способствует сохранению естественной биомеханики оперированных сегментов при ограниченной декомпрессии невралных структур [1]. Основными недостатками ЛП являются послеоперационная радикулопатия С5 корешка, потеря сегментарного объема движений и формирование кифоза [9].

ЛФ способствует значительной декомпрессии спинного мозга и восстановлению сегментарной стабильности [8]. Но при этом существуют значительные риски миграции погружных конструкций, сохранения болевого синдрома за счет диссекции паравerteбральных мышц и ускоренной дегенерации смежных сегментов [3].

В своем мета-анализе Lee с соавт. [14] при сравнении результатов хирургического лечения пациентов с многоуровневыми дегенеративными заболеваниями шейного отдела позвоночника отметили сопоставимые отдаленные клинические параметры, нарастание кифотической деформации и развитие периоперационных осложнений ЛП и ЛФ.

Помимо важности сагитального профиля шейного отдела, отдельное внимание заслуживает состояние спинного мозга, влияющее на отдаленный результат. Так, Alafifi с соавт. свидетельствуют о худших клинических исходах у пациентов с наличием изолированных МР-признаков изменения интрамедуллярного сигнала, а тем более при клинических проявлениях цервикальной миелопатии [15].

При анализе специализированной литературы, исследований, посвященных качественному анализу степени влияния различных дооперационных критериев на отдаленный клинический исход у пациентов с многоуровневыми дегенеративными заболеваниями шейного отдела позвоночника при использовании дорсальных декомпрессивно-стабилизирующих методик, ранее не проводилось.

Таким образом, успешность хирургического вмешательства у такой категории пациентов является многофакторной. При этом использование предложенных критериев: анамнестических сведений, дооперационных инструментальных характеристик шейного отдела позвоночника, клинических данных и неблагоприятных послеоперационных исходов способствует принятию обоснованной хирургической тактики для управления и оптимизации отдаленных функциональных исходов.

Дальнейшее проведение мультицентровых и качественных рандомизированных клинических исследований с длительным периодом наблюдения необходимо для анализа эффективности предложенного алгоритма тактики хирургического лечения пациентов с многоуровневыми дегенеративными заболеваниями шейного отдела позвоночника и предопределения оптимальной хирургической стратегии.

ВЫВОДЫ

1) Всем пациентам, имеющим компрессионные шейные синдромы, необходимо на дооперационном этапе определить конфигурацию шейного отдела позвоночника, состояние спинного мозга и объем сегментарных движений, при этом раннее выполнение дорсальных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств ассоциировано с лучшими отдаленными клиническими результатами.

2) При существовании объективных данных, указывающих на наличие многоуровневых дегенеративных заболеваний шейного отдела позвоночника за счет грыж МПД, гипертрофии желтой связки и артроза ДС, в случае нейтральной или лордотической конфигурации шейного отдела позвоночника, сохранности сегментарных движений, отсутствия клинико-инструментальных признаков миелопатии или наличия только МР-признаков изменений в спинном мозге размером менее 1 сегмента, возможно выполнение ЛП. При этом, при мобильной кифотизации шейного отдела позвоночника, наличии трансляционной неустойчивости шейных позвонков, отсутствии клинико-инструментальных признаков миелопатии или наличия только МР-признаков изменений в спинном мозге размером не более 1 сегмента, обоснованным является проведение ЛФ по методике Anderson-Sekhon.

3) Дифференцированное применение декомпрессивно-стабилизирующих методик на основании комплексной оценки анатомо-физиологических и клинико-инструментальных данных позволяет значительно уменьшить клинические проявления, снизить уровень болевого синдрома и улучшить функциональную активность пациентов, а также сократить количество неблагоприятных исходов, связанных с прогрессированием кифотической деформации, ухудшением неврологической симптоматики и ревизионными декомпрессивно-стабилизирующими вмешательствами.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Алиев М.А., Аглаков Б.М., Юсупов Б.Р., Шепелев В.В. Клиническая эффективность ламинопластики при лечении пациентов с многоуровневыми дегенеративными заболеваниями шейного отдела позвоночника. *Практическая медицина*. 2018;16(9):82-86. [Byvaltsev V.A., Kalinin A.A., Aliev M.A., Aglakov B.M., Yusupov B.R., Shepelev V.V. Clinical efficacy of laminoplasty in the treatment of patients with multilevel degenerative diseases of the cervical spine. *Prakticheskaya medicina*. 2018;16(9):82-86. (In Russ.)].
2. Hirai T., Yoshii T., Arai Y., Sakai K., Torigoe I., Maehara H., et al. Comparative Study of Anterior Decompression With Fusion and Posterior Decompression With Laminoplasty for the Treatment of Cervical Spondylotic Myelopathy Patients With Large Anterior Compression of the Spinal Cord. *Clin Spine Surg*. 2017;30(8):E1137–E1142. doi: 10.1097/BSD.0000000000000500
3. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Алиев М.А., Шепелев В.В., Юсупов Б.Р., Аглаков Б.М. Сравнительный анализ ре-

зультатов ламинопластики и ламинэктомии с фиксацией за боковые массы при лечении пациентов с многоуровневыми дегенеративными заболеваниями шейного отдела позвоночника. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 2: URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28685> (дата обращения: 28.03.2019). DOI 10.17513/spno.28685. [Byvaltsev V.A., Kalinin A.A., Aliev M.A., Shepelev V.V., Yusupov B.R., Aglakov B.M. Comparative analysis of the results of laminoplasty and laminectomy with fixation of the lateral masses in the treatment of patients with multilevel degenerative diseases of the cervical spine. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019;2:URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28685> (дата обращения: 28.03.2019). DOI 10.17513/spno.28685. (In Russ.)].

4. Bakhsheshian J, Mehta V.A., Liu J.C. Current Diagnosis and Management of Cervical Spondylotic Myelopathy. *Global Spine J*. 2017; 7 (6): 572–586. doi: 10.1177/2192568217699208.

5. Wu J.C., Ko C.C., Yen Y.S., Huang W.C., Chen Y.C., Liu L., et al. Epidemiology of cervical spondylotic myelopathy and its risk of causing spinal cord injury: a national cohort study. *Neurosurg Focus*. 2013; 35 (1): E10. doi: 10.3171/2013.4.FOCUS13122.

6. Singh A., Tetreault L., Casey A., Laing R., Statham P., Fehlings M.G. A summary of assessment tools for patients suffering from cervical spondylotic myelopathy: a systematic review on validity, reliability and responsiveness. *Eur Spine J*. 2015; 24 (Suppl 2): 209–228. doi: 10.1007/s00586-013-2935-x.

7. Chen T.P., Qian L.G., Jiao J.B., Li Q.G., Sun B., Chen K., et al. Anterior decompression and fusion versus laminoplasty for cervical myelopathy due to ossification of posterior longitudinal ligament: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (1): e13382. doi: 10.1097/MD.00000000000013382.

8. Zhang L., Chen J., Cao C., Zhang Y.Z., L.F. Shi, et al. Anterior versus posterior approach for the therapy of multilevel cervical spondylotic myelopathy: a meta-analysis and systematic review. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2019. doi: 10.1007/s00402-018-03102-6.

9. Liu X., Chen Y., Yang H., Li T., Xu B., Chen D. Expansive open-door laminoplasty versus laminectomy and instrumented fusion for cases with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament and straight lordosis. *Eur Spine J*. 2017; 26 (4): 1173–1180. doi: 10.1007/s00586-016-4912-7.

10. Lee C.H., Jahng T.A., Hyun S.J., Kim K.J., Kim H.J. Expansive Laminoplasty Versus Laminectomy Alone Versus Laminectomy and Fusion for Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament: Is There a Difference in the Clinical Outcome and Sagittal Alignment? *Clin Spine Surg*. 2016; 29 (1): E9–E15. doi: 10.1097/BSD.0000000000000058.

11. Hirabayashi K., Watanabe K., Wakano K., Suzuki N., Satomi K., Ishii Y. Expansive open-door laminoplasty for cervical spinal stenotic myelopathy. *Spine*. 1983;8(7):693-699.

12. Sekhon L.H. Posterior cervical lateral mass screw fixation: analysis of 1026 consecutive screws in 143 patients. *J Spinal Disord Tech*. 2005;18:297-303.

13. Shamji M.F., Mohanty C., Massicotte E.M., Fehlings M.G. The Association of Cervical Spine Alignment with Neurologic Recovery in a Prospective Cohort of Patients with Surgical Myelopathy: Analysis of a Series of 124 Cases. *World Neurosurg*. 2016; 86: 112–119. doi: 10.1016/j.wneu.2015.09.044.

14. Lee C.H., Lee J., Kang J.D., Hyun S.J., Kim K.J., Jahng T.A., et al. Laminoplasty versus laminectomy and fusion for multilevel cervical myelopathy: a meta-analysis of clinical and radiological outcomes. *J Neurosurg Spine*. 2015; 22(6): 589-595. doi: 10.3171/2014.10.SPINE1498.

15. Alaffi T., Kern R., Fehlings M. Clinical and MRI predictors of outcome after surgical intervention for cervical

spondylotic myelopathy. *J Neuroimaging*. 2007;17(4):315-322. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2007.00119.x

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бывальцев Вадим Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нейрохирургии и инновационной медицины, Иркутский государственный медицинский университет; главный нейрохирург, руководитель центра нейрохирургии, Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский (Иркутск, Россия). E-mail: byval75vadim@yandex.ru.

Калинин Андрей Андреевич, к.м.н., доцент кафедры нейрохирургии и инновационной медицины, Иркутский государственный медицинский университет; врач-нейрохирург центра нейрохирургии, Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский (Иркутск, Россия). E-mail: andrei_doc_v@mail.ru.

Алиев Марат Амангелдиевич, к.м.н., докторант кафедры нейрохирургии и инновационной медицины, Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск, Россия). E-mail: a.marat.a0903@mail.ru.

Шепелев Валерий Владимирович, к.м.н., докторант кафедры нейрохирургии и инновационной медицины, Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск, Россия). E-mail: shepelev.dok@mail.ru.

Юсупов Бобур Рузбаевич, аспирант кафедры нейрохирургии и инновационной медицины, Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск, Россия). E-mail: yusupov_babur@mail.ru.

Аглаков Бахыт Мейхарамович, аспирант кафедры нейрохирургии и инновационной медицины, Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск, Россия). E-mail: aglakov_jan@mail.ru.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 11.04.2019 г.

AUTHOR CREDENTIALS

Vadim A. Byvaltsev, Dr. med. Sci., Head of the Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University; Chief Neurosurgeon of JSC ‘Russian Railways’, Head of the Center for Neurosurgery, ‘Road Clinical Hospital at st. Irkutsk-Passenger “JSC” Russian Railways’ (Irkutsk, Russia). E-mail: byval75vadim@yandex.ru.

Andrey A. Kalinin, CMS, Assistant Professor of the Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University; Neurosurgeon of the Center for Neurosurgery, “Road Clinical Hospital at st. Irkutsk-Passenger “JSC” Russian Railways” (Irkutsk, Russia). E-mail: andrei_doc_v@mail.ru.

Marat A. Aliyev, CMS, Postdoctoral Student of the Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia). E-mail: a.marat.a0903@mail.ru.

Valery V. Shepelev, CMS, Postdoctoral Student of the Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia). E-mail: shepelev.dok@mail.ru.

Bobur R. Yusupov, Graduate of the Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia). E-mail: yusupov_babur@mail.ru.

Bakhit M. Aglakov, Graduate of the Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia). E-mail: aglakov_jan@mail.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 11.04.2019

DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-55-61

**Г.Г. Петрик^{1,2}, Е.Д.Космачева^{1,2}, С.В.Бутаева²,
М.И. Шевченко^{2*}, Д.В. Соколова², А.С. Соколова¹****БИЛАТЕРАЛЬНАЯ ФЕОХРОМОЦИТОМА И ОПУХОЛЬ ТОЩЕЙ КИШКИ
ПРИ НЕЙРОФИБРОМАТОЗЕ 1 ТИПА**¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

✉ * М.И. Шевченко, ГБУЗ НИИ-ККБ №1, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167, e-mail: Shmi.1983@mail.ru

Аннотация Нейрофиброматоз 1 типа (НФ1) – наследственное заболевание с высокой частотой развития нейроэндокринных опухолей. В статье представлен клинический случай диагностики НФ1 у пациента в возрасте 40 лет с билатеральной феохромоцитомой и злокачественной гастроинтестинальной стромальной опухолью тощей кишки в анамнезе.

Клинический диагноз НФ1 заподозрен на основании типичных кожных проявлений. Своевременная диагностика этого заболевания имеет существенную практическую значимость, поскольку ориентирует врачей различных специальностей на целенаправленный поиск нейроэндокринных опухолевых образований у данного контингента больных.

Ключевые слова: нейрофиброматоз 1 типа, нейроэндокринные опухоли, билатеральная феохромоцитома, злокачественные новообразования.**Цитировать:** Петрик Г.Г., Космачева Е.Д., Бутаева С.В., Шевченко М.И., Соколова Д.В., Соколова А.С. Билатеральная феохромоцитома и опухоль тощей кишки при нейрофиброматозе 1 типа. Инновационная медицина Кубани. 2019;16(4):55-61. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-55-61**ORCID ID**
Г.Г. Петрик, <http://0000-0003-4145-5602>
Е.Д. Космачева, <http://0000-0001-8600-0199>
С.В.Бутаева, <http://0000-0001-7774-04994>
М.И. Шевченко, <http://0000-00002-6446-6833>
Д.В. Соколова, <http://0000-0002-9766-5687>
А.С. Соколова, <http://0000-00003-3616-2290>**G.G. Petrik^{1,2}, E.D. Kosmacheva^{1,2}, S.V. Butaeva²,
M.I. Shevchenko^{2*}, D.V. Sokolova², A.S. Sokolova¹****BILATERAL PHEOCHROMOCYTOMA AND A TUMOR
OF THE JEJUNUM WITH NEUROFIBROMATOSIS OF TYPE 1**¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.² Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, Krasnodar, Russia✉ * M.I. Shevchenko, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, Krasnodar, Russia, 1st May street, 167, 350086, e-mail: Shmi.1983@mail.ru

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a hereditary disease with the high frequency of neuroendocrine tumors. This article represents a clinical case of the diagnosed NF1 in a 40-year old patient with the history of bilateral pheochromocytoma and malignant gastrointestinal stromal tumor of the jejunum. Clinical diagnosis NF1 was suspected on the basis of the typical skin manifestations. The timely diagnosis of NF1 has practical significance as it enables physicians persistently search for neuroendocrine lesions in a such cohort of patients.

Keywords: neurofibromatosis type I, neuroendocrine tumours, bilateral pheochromocytoma, malignant tumors.**Cite this article as:** Petrik G.G., Kosmacheva E.D., Butaeva S.V., Shevchenko M.I., Sokolova D.V., Sokolova A.S. Bilateral pheochromocytoma and a tumor of the jejunum with neurofibromatosis of type 1. Innovative Medicine of Kuban. 2019;16(4):55-61. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-55-61**ORCID ID**
G.G. Petrik, <http://0000-0003-4145-5602>
E.D. Kosmacheva, <http://0000-0001-8600-0199>
S.V. Butaeva, <http://0000-0001-7774-04994>
M.I. Shevchenko, <http://0000-00002-6446-6833>
D.V. Sokolova, <http://0000-0002-9766-5687>
A.S. Sokolova, <http://0000-00003-3616-2290>

Особенностью современной клинической практики является увеличение числа нейроэндокринных опухолей (НЭО) в общей структуре патологии человека. За последние 40 лет заболеваемость НЭО выросла в 6,4 раза, что существенно превышает рост

других новообразований [1]. В ряде случаев нейроэндокринные опухоли носят спорадический характер, однако часто их появление отмечено у лиц с наследственными заболеваниями в рамках синдромов множественных нейроэндокринных неоплазий (МЭН),

нейрофиброматоза 1 типа (НФ1), синдрома Гиппеля-Линдау и др.

В настоящее время в силу большого числа публикаций и выступлений, посвященных проблемам МЭН, у клиницистов сложился четкий диагностический алгоритм, направленный на выявление сочетанной нейроэндокринной патологии в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий разного типа. Напротив, литературных сведений о других генетических заболеваниях, течение которых также осложняется появлением нейроэндокринных образований на разных этапах жизни, не столь много. Поэтому целью настоящей работы является привлечение внимания врачей различных специальностей к выявлению НФ1 и активному поиску новообразований различной локализации, осложняющих его течение.

Нейрофиброматоз 1 типа – системное наследственное заболевание с преимущественным поражением кожи и нервной системы. Это одно из самых распространенных патологических состояний с аутосомно-доминантным типом наследования, высокой пенетрантностью и частотой возникновения новых мутаций, предрасполагающих к возникновению опухолей [2]. Частота НФ1 сопоставима в различных географических регионах, гендерных и этнических группах, и составляет 1 на 3000 населения [3]. Нередки семейные формы НФ1, прослеживающиеся в поколениях. Риск рождения ребёнка от родителей с этим заболеванием составляет 50 и 100% в случае гетеро и гомозиготного состояний. Половина случаев возникновения этого заболевания представлена мутацией *de novo*. Генетический дефект локализуется на 17 хромосоме в зоне 11.2 (17q11.2). Мутации данной области ингибируют супрессорный эффект гена НФ1 в отношении клеточной пролиферации и нарушают регулируемую роль в каскаде онкогенеза.

НФ1 – системная патология, первые признаки которой появляются при рождении, однако большинство проявлений присоединяется с возрастом. Ведущая причина смерти пациентов с НФ1 – злокачественные новообразования и сердечно-сосудистые осложнения, сокращающие продолжительность жизни на 8-15 лет [4].

В типичных случаях на момент рождения у ребенка имеются крупные с ровными краями пятна цвета «кофе с молоком» ("café au lait macules" CALMs), врожденные дисплазии и костные аномалии (незаращение дужек позвонков, краниовертебральные аномалии, асимметрия черепа, псевдоартроз). К 3-5 годам появляются кожные веснушки (симптом Crowe), которые чаще локализуются в подмышечных и паховых областях, недоступных воздействию солнца, однако веснушки могут носить и диффузный характер. Дополнительными кожными проявлениями являются зуд, ювенильные ксантогранулемы и бледные плоские пятна, не изменяющие цвет при потирании

(nevus anemicus) [5]. Узелки Лиша – пигментные пятна на радужке глаза (гамартромы) еще один патогномоничный признак НФ1. Выявляемость узелков Лиша увеличивается с возрастом и после 20 лет более 95% пациентов с НФ1 имеют гамартромы.

Другим специфическим проявлением этого заболевания является появление в раннем детском или подростковом возрасте различных по размерам и локализации узелков – нейрофибром. Кожные нейрофибромы представлены небольшими доброкачественными новообразованиями, растущими на оболочках мелких нервов. Плексиформные нейрофибромы характеризуются большими размерами, развиваются на крупных нервных стволах и нарушают их функции. В некоторых случаях НФ1 носит ограниченный характер (например, медиастинальные нейрофибромы в сочетании с образованиями в соответствующем кожном сегменте). Однако гораздо чаще встречаются генерализованные формы с локализацией нейрофибром на туловище, шее, голове, конечностях. Нейрофибромы имеются практически у всех взрослых. При этом их число варьирует от единичных до нескольких тысяч у одного пациента [6]. В 8-13% случаев нейрофибромы малигнизируются [7].

У каждого третьего пациента с НФ1 развиваются осложнения, связанные с возникновением объемных образований или патологией сердечно-сосудистой системы. Глиомы зрительного пути, астроцитомы выявляют у 15-20% детей с НФ1 [8]. Также в любом возрасте возможно появление эпендимом, менингиом, нейролемм, шванном, спинальных нейрофибром, а также гастроинтестинальных стромальных опухолей, феохромоцитом, карциноида, рака молочной железы. Мутация гена НФ1 может быть причиной миелодиспластического синдрома и редкого типа лейкемии – ювенильной миеломоноцитической лейкемии [9].

Поражение сердечно-сосудистой системы при НФ1 характеризуется широким спектром врожденных пороков сердца (стеноз легочной артерии, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, тетрада Фалло, коарктация аорты), гипертрофической кардиопатией [6]. Достаточно распространены при НФ1 сосудистые аномалии. У 2,5-6% детей имеются цереброваскулярные нарушения, стенотические поражения внутренней сонной, средней мозговой или передней церебральной артерий, которые являются угрозой развития инсульта и очаговой неврологической симптоматики [10]. Стеноз почечной артерии, стеноз и коарктация аорты являются причиной артериальной гипертонии, распространенность которой при НФ1 много выше, чем в популяции [11].

Другими характерными проявлениями НФ1 являются невысокий рост, макроцефалия, специфические аномалии костей, когнитивные нарушения. Клинические критерии НФ1 представлены в таблице 1.

Таблица 1
Клинические критерии нейрофиброматоза 1 типа
(NIH Consensus Development Conference Criteria, 1988)
Table 1
Clinical criteria of neurofibromatosis, type 1
(NIH Consensus Development Conference Criteria, 1988)

1	Шесть или более пятен цвета «кофе с молоком» размером более 5 мм в препубертате и более 15 мм в постпубертате	<ul style="list-style-type: none"> • 2-3 пятна рассматриваются как норма • При НФ1 присутствуют с младенчества • В типичных случаях имеют ровные края
2	Две или более нейрофибромы любого типа или хотя бы одна плексиформная нейрофиброма	<ul style="list-style-type: none"> • Кожные и подкожные нейрофибромы в детстве не обнаруживаются • Плексиформная нейробластома обычно изменяет цвет или текстуру вышележащей кожи
3	Веснушчатость подмышечной или паховой области	<ul style="list-style-type: none"> • Обычно в возрасте старше 5 лет • Веснушки в местах, не подверженных воздействию солнца (не характерны для людей без НФ1)
4	Глиома зрительного нерва	<ul style="list-style-type: none"> • Может присутствовать в младенчестве, раннее обнаружение имеет решающее значение для сохранения зрения
5	Две или более гамартромы (узлы Лиша)	<ul style="list-style-type: none"> • Возникновение связано с возрастом: редко присутствует у младенцев и малышей • Имеется у половины детей школьного возраста, большинства подростков и взрослых, не влияет на зрение
6	Деструктивные костные нарушения: дисплазия крыла клиновидной кости или врожденное истончение кортикального слоя трубчатых костей с/без псевдоартроза	<ul style="list-style-type: none"> • Дисплазия большеберцовой кости наиболее распространена. Для диагностики необходима рентгенография большеберцовой кости, заключение ортопеда
7	Родственник первой степени родства с НФ1 с перечисленными критериями	<ul style="list-style-type: none"> • Родитель – носитель дефектного гена НФ1 должен иметь часть симптомов, даже если они слабо выражены (100% пенетрантность), НФ1 не пропускает поколения

Диагноз устанавливается при наличии не менее 2 критериев.

Генетическое тестирование играет немаловажную роль в диагностике НФ1. В настоящее время установлены 4 корреляции гено- и фенотипа данного заболевания, при которых возможны:

1. Полная делеция гена НФ1 и более 10 окружающих генов с вовлечением от 1,4 до 1,5 Мб ДНК, что сопровождается крайне выраженными фенотипическими изменениями с умственной отсталостью, высоким риском злокачественных опухолей периферических нервных оболочек и сердечно-сосудистой мальформацией [12].

2. Специфическая делеция трех оснований в экзоне 22 гена НФ1 с формированием «мягкого» фенотипа с пятнами цвета «кофе с молоком» и веснушками в кожных складках без поражения нервных окончаний [13].

3. Замещение аминокислот в кодоне, кодирующих аргинин, сопровождающееся пигментными особенностями. Данные пациенты могут иметь фенотип синдрома Нунан, невысокий рост и стеноз клапана легочной артерии [14].

4. Варианты, обозначаемые как «спинальный НФ1», когда пигментные изменения и число дер-

мальных нейрофибром минимально или отсутствует, однако имеется большое количество внутренних опухолей с вовлечением позвоночника, корешков и глубоких периферических нервов [15].

Генетическое тестирование НФ1 проводится в целях диагностики, а также при планировании семьи. Если у ребенка имеются диагностические критерии НФ1, молекулярно-генетическое обследование обычно не требуется. Для младенца, имеющего только CALMs пятна, генетическое обследование может подтвердить диагноз перед появлением второй особенности – веснушек в кожных складках. Чувствительность теста – 95%, специфичность – менее 100%. Тест считается надежным, хотя отрицательный результат не позволяет полностью исключить НФ1.

Для постановки диагноза «Нейрофиброматоз 1 типа» необходимы консультации узких специалистов: невролога, офтальмолога, дерматолога, хирурга, генетика. Если в семье имеются родственники с пятнами цвета «кофе с молоком», учитывая аутосомно-доминантный тип наследования, необходимо детальное обследование данных пациентов с последующей диспансеризацией.

Дифференциальный диагноз проводится с многими генетическими заболеваниями и в первую очередь с теми, при которых имеются пятна «café au lait macules», имеющие ровные и правильные границы. В ряде случаев возможны атипичные пятна с неровными краями, однако их наличие обязательно учитывается в комплексе с другими проявлениями НФ1. В настоящее время описано около 100 патологических состояний, имеющих CALMs. В первую очередь, НФ1 следует отличать от синдромов Легиуса, Мак-Кьюна - Олбрайта, Нунана, Сильвера - Рассела, Сотоса, Карни, типичные признаки которых представлены в таблице 2.

Таким образом, клинические особенности проявлений нейрофиброматоза 1 типа создают определенные сложности в своевременной постановке диагно-

за. Трудности диагностического поиска и проведения лечения отражены в представляемом клиническом случае наличия НФ1 у молодого мужчины.

Клинический случай

Пациент К., 40 лет, поступил в эндокринологическое отделение с жалобами на общую слабость, кратковременные эпизоды повышения артериального давления (АД) до 200/100 мм рт. ст.

Anamnesis vitae: Без видимых причин отмечает повышение АД до 200/100 мм рт. ст. в течение года, антигипертензивных препаратов не принимал, т.к. давление снижалось самопроизвольно. При проведении КТ брюшной полости в феврале 2018 г. выявлены объемные образования надпочечников (в правом надпочечнике – 43x33 мм, в левом – 21x25 мм), в под-

Таблица 2
Дифференциальная диагностика пациентов с «café au lait macules» по Miller D. et al, 2019

Table 2
Differentiated diagnosis of patients with "café au lait macules" according Miller D. et al, 2019

Синдром Легиуса	<ul style="list-style-type: none"> • типичные CALMs • умеренные веснушки • нейрофибромы отсутствуют
Синдром Мак-Кьюна Олбрайта	<ul style="list-style-type: none"> • ассиметричные пятна с неровными контурами • фиброзная дисплазия с переломами • преждевременное половое созревание или другие опухоли • отсутствие нейрофибром
Нунан синдром	<ul style="list-style-type: none"> • типичные, но немногочисленные CALMs • лентиго, чаще чем веснушки • стеноз легочной артерии с крыловидными складками шеи • низкий рост, крипторхизм, воронкообразная грудная клетка • специфические черты лица
Синдром Сильвера-Рассела	<ul style="list-style-type: none"> • типичные, но немногочисленные CALMs • отсутствие веснушек • задержка внутриутробного развития и роста в постнатальном периоде, нормоцефалия • клинодактилия пятого пальца, гипоспадия, асимметрия тела
Хромосомная или ДНК нестабильность при синдромах Блюма, Фанкони, Турко	<ul style="list-style-type: none"> • атипичные CALMs, отсутствие веснушек • замедление роста, микроцефалия • повышенная чувствительность к УФ (синдром Блюма), рак мозга и крови (синдром Турко), врожденные пороки развития (синдром Фанкони)
Мутации в гене PTEN	<ul style="list-style-type: none"> • типичные, но немногочисленные CALMs • отсутствие веснушек • CALMs головки и/или полового члена мужчин • макроцефалия • гипотония, образование доброкачественных опухолей (гамартом) • семейный анамнез рака щитовидной или молочной/грудной железы
Хромосомный мозаицизм	<ul style="list-style-type: none"> • атипичные CALMs, пигментная дисплазия • снижение интеллекта • замедление роста, микроцефалия • асимметрия тела
Синдром Сотоса, базальноклеточная карцинома, нейрофиброматоз типа 2, синдром эпидермального невуса, синдром Карни	<ul style="list-style-type: none"> • атипичные CALMs, отсутствие веснушек • физикальные проявления, отличные от НФ1

вздошной кишке – подслизистая бластома. 28.06.18 г. в онкологическом диспансере выполнена резекция тонкой кишки по поводу злокачественной гастроинтестинальной стромальной опухоли тощей кишки (гистологическое заключение GIST тощей кишки T3N0M0). Полгода спустя (25.01.19 г.) проведено дообследование гормонального статуса – метанефрины мочи 4598 мкг/с (норма 3-345 мкг/с), нормметанефрины 4056 мкг/с (30-440 мкг/с). По месту жительства выставлен диагноз: *Suspicio mts* в оба надпочечника с признаками гормональной активности. Назначен доксазалин 2 мг/с. Пациент направлен в эндокринологическое отделение для обследования и определения дальнейшей тактики ведения.

Anamnesis vitae: с детства на коже имелись пятна цвета «кофе с молоком» разного диаметра. Подобные пятна, со слов пациента, имелись и у его двоюродного брата, который умер в возрасте 42 лет от злокачественной опухоли поджелудочной железы. Многоузловой коллоидный зоб – с 2018 г.

Объективные данные: общее состояние удовлетворительное. Кожа бледная, сухая, на животе и в поясничной области пятна цвета «кофе с молоком» диаметром более 20 мм в количестве 8 штук, мелкие множественные веснушчатые высыпания в подмы-

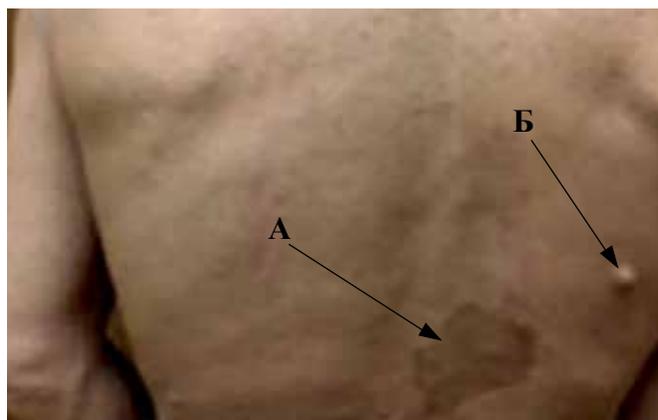


Рис. 1. Пятна «кофе с молоком» (А), веснушки, подкожная нейрофиброма (Б)

Fig. 1. "Café au lait macules" stains (A), sunspots, sub-cutaneous neurofibroma (B)

шечных областях, на спине, груди, подкожные нейрофибромы преимущественно в области правой лопатки и поясничной области, кифоз позвоночника (рис. 1). Тоны сердца ритмичные, звучные, ЧСС 80 уд. в минуту, АД 130/80 мм рт. ст. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания – отрицательный с обеих сторон. Отеков нет.

В лабораторных показателях десятикратное повышение уровня метанефрина и нормметанефрина крови, снижение 25 (ОН) витамина D, увеличение уровня паратгормона. Данные лабораторных методов обследования представлены в таблице 3.

Результаты инструментальных методов:

19.03.19 г. по результатам КТ органов грудной клетки, брюшной полости: буллы обоих легких, образование в правом надпочечнике нативной плотностью до 38 ед. НУ, размерами 43x33 мм; в левом надпочечнике – плотностью до 21 ед. НУ размерами 21x25 мм (рис. 2). Расширен позвоночный канал на уровне

Таблица 3
Данные лабораторных методов исследования пациента К., 40 лет
Table 3
Patient K., laboratory test data, 40 years

	Показатель	Референсные значения
Метанефрины плазмы	>900 пг/мл	0-90 пг/мл
Нормметанефрины плазмы	>1500 пг/мл	0-190 пг/мл
Паратгормон	8,5 пмоль/л	1,5- 7,6 пмоль/л
ТТГ	0,58 мМЕ/мл	0,35-4,5 мМЕ/мл
Свободный Т4	20 пмоль/л	12 -22 пмоль/л
Кальцитонин	9,28 пг/мл	<18,2 пг/мл
Кальций в суточной моче	2,14 ммоль/л	2,5-6,0 моль/л
Кальций крови	2,17 ммоль/л	2,11- 2,55 моль/л
АКТГ	10 пг/мл	0-46 пг/мл
Кортизол крови	440,91 нмоль/л	118,6- 618 нмоль/л
Пролактин	71,25 мМЕ/мл	45-375 мМЕ/мл
25 (ОН) витамин Д	17 нг/мл	30- 50 нг/мл

Сокращения: ТТГ – тиреотропный гормон гипофиза, АКТГ – адренокортикотропный гормон

Abbreviations: ТНН – Thyrotropic hormone of hypophyse, АСН – Adrenocorticotropic hormone



Рис. 2. Объемные образования обоих надпочечников
Fig. 2. Bulky formations of both adrenal glands



Рис. 3. Расширение спинномозгового канала
Fig. 3. Extension of spinal cord



Рис. 4. Незаращение дужек L2 позвонка
Fig. 4. L2 spinafibida

T11-S2 до 23 мм. Незаращение дужек L2 позвонка (рис. 3, 4).

14.02.19 г. УЗИ щитовидной железы: В среднем сегменте правой доли три кистозно-солидных образований: два размерами по 8x6 мм с периферическим типом кровотока и одно 18x13 мм с кровотоком в тканевом компоненте. TIRADS 2.

22.03.19 г. Цитологическое исследование узлообразования щитовидной железы: картина соответствует коллоидному зобу.

20.03.19 г. Сцинтиграфия паращитовидных желез: данных за аденому паращитовидных желез не получено.

04.04.19 г. Офтальмолог: изменений в радужке и патологии зрительного нерва не выявлено.

02.04.19 г. Невролог: Очаговой патологии не выявлено. Аномалия развития спинного мозга.

22.03.19 г. Пульмонолог: Буллезная трансформация обоих легких.

На основании наличия у пациента свыше шести пятен цвета «кофе с молоком» размером более 15 мм, веснушчатых высыпаний в подмышечных областях и верхней половине туловища, подкожных нейрофибром, костных аномалий установлен диагноз: Нейрофиброматоз 1 типа. Объемные образования обоих надпочечников. Феохромоцитома с высоким риском злокачественного потенциала. GIST тощей кишки (TONOM0) после оперативного лечения от 28.06.18 г.

Сопутствующие заболевания: Буллезная трансформация обоих легких. Узловой коллоидный зоб 1 ст. (по ВОЗ), эутиреоз. Начальные проявления церебро-васкулярной недостаточности. Дефицит витамина Д, вторичный гиперпаратиреоз.

Пациент переведен в хирургическое отделение, 25.03.2019 г. выполнена двусторонняя адреналэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений, подобрана заместительная глюкокортикоидная терапия.

Иммуногистохимическое исследование (04.04.2019 г.):

1. Cytokeratin, clone AE1/AE3 – реакция отрицательная в клетках опухоли.

2. CD56, clone MRQ-42 – реакция положительная в клетках опухоли.

3. Chromogranin A, polyclonal – реакция положительная в клетках опухоли.

4. S-100, polyclonal – реакция положительная в части клеток.

5. Melan-A, Clone A103 – реакция отрицательная в клетках опухоли.

6. Ki67, clone 30-9 – реакция положительная в 1,5% клеток опухоли.

Заключение: Иммуноморфологическая картина опухоли исследованного материала соответствует феохромоцитоме. Индекс пролиферации – 1,5%:

1. Феохромоцитома левого надпочечника. PT1. ICD-O 8700/3.

2. Феохромоцитома правого надпочечника. PT2. ICD-O 8700/3

12.09.19 г. выполнено молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH): Результат: *pus ish 17q11(NF1x2), 17q22(MPOx2)*. Дополнительно: По результатам исследования участков 17q11,17q22 хромосомы 17 делеции в указанных локусах не выявлены.

Примечание: Информативность метода – 50%. Полученные результаты имеют отношение только к исследуемым тканям. Тест предназначен только для выявления микроделений в регионах *HФ1(17q11)/MPO(17q22)* хромосомы 17.

Врачебное заключение генетика от 13.09.2019 г.: Нейрофиброматоз Реклингаузена. Тип наследования – аутосомно-доминантный.

Таким образом, представленный клинический случай иллюстрирует появление опухолевых осложнений злокачественной гастроинтестинальной стромальной опухоли тощей кишки и билатеральной фе-

охромоцитомы у пациента с нейрофиброматозом 1 типа, заподозрить который позволило наличие типичных кожных проявлений заболевания пятен "café au lait macules" с ровными границами, веснушек подмышечных областей, нейрофибром, а также имеющаяся аномалия развития позвоночника. И хотя по результатам генетического анализа дефекта в исследуемых локусах 17 хромосомы не обнаружено, врач-генетик подтвердил диагноз «нейрофиброматоза 1 типа», поскольку наличие специфических клинических проявлений имеет приоритетное значение.

В заключении следует отметить, что несмотря на то, что НФ1 относится к группе орфанных болезней с его многообразными проявлениями, информированность и компетентность врачей различных специальностей позволяет своевременно выявить и устранить возникающие осложнения и, соответственно, улучшить качество и увеличить продолжительность жизни не только пациента, но и его родственников, носителей гена нейрофиброматоза 1 типа.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1335-1342.
2. Evans D. G, Howard E, Giblin C, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(2):327-332.
3. Virginia C. Williams, John Lucas, Michael A. Babcock et al. Neurofibromatosis Type 1 Revisited. *Pediatrics.* 2009;123:124-133.
4. Uusitalo E, Leppävirta J, Koffert A, et al. Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland. *J. Invest Dermatol.* 2015;135(3):904-906.
5. Ferrari F, Masurel A, Olivier-Faivre L. et al., Juvenile xanthogranuloma and nevus anemicus in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *JAMA Dermatol.* 2014;150(1):42-46.
6. Miller D.T., Freedenberg D., Schorry E, et al. Supervision for Children with Neurofibromatosis Type 1. *Pediatrics.* 2019;143(5):116.
7. Evans DG, Huson SM, Birch JM. Malignant peripheral nerve sheath tumours in inherited disease. *Clin. Sarcoma Res.* 2012;2(1):17.
8. Listernick R, Charrow J, Gutmann DH. Intracranial gliomas in neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet.* 1999;89(1):38-44.
9. Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. *Br J Cancer.* 2013;108(1):193-198.
10. Rea D, Brandsema JF, Armstrong D, et al. Cerebral arteriopathy in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics.* 2009;124(3):476-83.
11. Dubov T, Toledano-Alhadeef H, Chernin G et al., High prevalence of elevated blood pressure among children with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(1):131-136. [http://doi.org/10.1530/endoabs.32.p.363].
12. Pasmant, E., Sabbagh, A., Spurlock, G., et al. NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *Hum. Mutat.* 2010;31:1506-1518.
13. Upadhyaya M, Huson SM, Davies M, et al. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet.* 2007;80(1):140-151. [http://doi.org/10.1086/510781].
14. Rojnueangnit K, Xie J, Gomes A, et al. High incidence of Noonan syndrome features including short stature and pulmonic stenosis in patients carrying NF1 mis-sense mutations affecting p. *Hum Mutat.* 2015;36(11):1052-63. [http://doi:10.1002/humu.22832].
15. Ruggieri M., Polizzi A, Spalice, et al. The natural history of spinal neurofibromatosis: a critical review of clinical and genetic features. *Clin. Genet.* 2015;87(5):401-410.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Петрик Галина Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры терапии №1 ФПК и ППС, Кубанский государственный университет, врач-эндокринолог, НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: pgg@mail.ru.

Космачева Елена Дмитриевна, д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующая кафедрой терапии №1 ФПК и ППС, Кубанский государственный университет (Краснодар, Россия). E-mail: Kosmachova_h@mail.ru.

Бутаева Светлана Васильевна, заведующая эндокринологическим отделением, НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: havivi@mail.ru.

Шевченко Мария Ивановна, врач-эндокринолог, НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: Shmi.1983@mail.ru.

Соколова Диана Валерьевна, врач-эндокринолог, НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: sokolova.d.v.@mail.ru.

Соколова Анастасия Сергеевна, студентка 6 курса лечебного факультета, Кубанский государственный университет (Краснодар, Россия). E-mail: ilovegold@mail.ru.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 18.10.2019 г.

AUTHOR CREDENTIALS

Galina G. Petrik, Cand. Med. Sci, PhD, assistant professor of Department of Therapy #1 ATF, Kuban State Medical University, endocrinologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: pgg@mail.ru.

Elena D. Kosmacheva, PhD, Chief Medical Officer, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1; Head of Department of Therapy #1 ATF, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: Kosmachova_h@mail.ru.

Svetlana V. Butaeva, Head of Endocrinology Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: havivi@mail.ru.

Diana V. Sokolova, endocrinologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: sokolova.d.v.@mail.ru.

Mariya I. Shevchenko, endocrinologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: Shmi.1983@mail.ru.

Anastasiya S. Sokolova, 6th year student of the Faculty of Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: ilovegold@mail.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 18.10.2019

DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-62-65

А.В. Сергеев*, А.Н. Катрич**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ ТЕКСТИЛЬНОГО ИНОРОДНОГО ТЕЛА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им.проф. С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

✉ *А.В. Сергеев, ГБУЗ НИИ – ККБ №1, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167, e-mail: sergeev-arkadiyy@rambler.ru

В описанном случае представлены особенности клинической картины, трудности диагностики текстиломы, оставленной в организме пациента 3 года назад после оперативного вмешательства. Это привело к развитию острой кишечной непроходимости. Продемонстрирована высокая диагностическая ценность ультразвукового метода в диагностике инородных тел.

Ключевые слова:**Цитировать:**

инородные тела, текстилома, кишечная непроходимость, ультразвуковая диагностика.

Сергеев А.В., Катрич А.Н. Клинический случай диагностики текстильного инородного тела желудочно-кишечного тракта. Инновационная медицина Кубани. 2019;16(4):62-65. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-62-65

ORCID IDА.В. Сергеев, <https://0000-0003-4424-8836>А.Н. Катрич, <https://0000-0002-5195-5945>**A.V. Sergeev*, A.N. Katrich****CLINICAL CASE FOR DIAGNOSIS OF TEXTILOMA IN GASTROINTESTINAL TRACT**

Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, Krasnodar, Russia

✉ *A.V. Sergeev, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, 350086, Krasnodar, 1st May street, 167, e-mail: sergeev-arkadiyy@rambler.ru

In the described clinical case we presented features of a clinical presentation, difficulties of textiloma diagnosis which resulted in acute intestinal obstruction in several years after surgery. The high diagnostic value of an ultrasonic method in diagnostics of foreign bodies was shown.

Keywords:**Cite this article as:**

foreign bodies, textiloma, intestinal obstruction, ultrasonic diagnosis.

Sergeev A.V., Katrich A.N. Clinical case for diagnosis of textiloma in gastrointestinal tract. Innovative Medicine of Kuban. 2019;16(4):62-65. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-62-65

ORCID IDA.V. Sergeev, <https://0000-0003-4424-8836>A.N. Katrich, <https://0000-0002-5195-5945>

Врачебные ошибки, к сожалению, – неотъемлемая часть медицины, с которой приходится сталкиваться любому практикующему врачу.

До недавнего времени проблеме классификации и анализу ятрогений в русскоязычной литературе были посвящены единичные работы, касающиеся частных разделов хирургии [1, 2]. По данным ряда авторов, частота оставления инородных тел колеблется в пределах 0,15-0,2% [3]. В большинстве случаев выявляются оставленные текстильные изделия (до 70-80%), реже – дренажи [6] и, как казуистика – «забытые» инструменты.

Инородные тела (*corpora aliena*) могут располагаться не только в брюшной полости, но и в желудочно-кишечном тракте (проглоченные инородные предметы, введенные восходящим путем, попавшие травматическим путем преднамеренно или случайно, образовавшиеся в организме – копролиты, безоары, живые инородные тела-паразиты [7]). Сроки нахождения инородных тел в брюшной полости варьируют в широких пределах – от 6 часов до 38 и более лет [4, 5]. Длительному бессимптомному течению спо-

собствует асептическая фиброзная реакция местных тканей в виде спаек и инкапсуляции [8]. Однако в ряде случаев из-за давления фиброзных масс на кишечную стенку может развиваться ее некроз с последующей миграцией инородных тел в просвет кишки [9,10]. Случаи «забытых» во время оперативного вмешательства хирургических текстильных изделий (синонимы-текстиломы, госсипибомы) встречаются не только в открытой хирургии, но и при малоинвазивных вмешательствах. Поскольку симптомы текстилом неспецифичны, установление верного диагноза может вызывать определенные сложности. Физикальное обследование и лабораторные тесты чаще всего малоинформативны. На первое место выходят методы лучевой диагностики.

Рентгенография является методом выбора с высокой чувствительностью при выявлении оставленных инструментов, салфеток и тампонов с рентгеноконтрастными метками в их составе, однако в отечественной хирургической практике маркированные текстильные изделия все еще встречаются достаточно редко.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) позволяет идентифицировать практически все виды инородных тел.

Компьютерная томография (КТ) – метод выбора для обнаружения текстилом и их осложнений [9]. Дифференциально-диагностический ряд включает: гематомы, абсцессы, опухолевые поражения, копролиты и др. [10, 11].

Клинический случай

Пациентка К, 39 лет, 04.09.2018 г. обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобами на вздутие, ноющие боли в верхних отделах живота без четкой локализации, тошноту. Из поликлиники доставлена машиной скорой медицинской помощи в приемное отделение (ПО) НИИ – Краевой клинической больницы №1.

Из анамнеза: впервые описанные жалобы стала отмечать с августа 2018 г. В 2015 г. получила сочетанную травму (падение с высоты 3 этажа, была прооперирована в объеме транспедикулярной фиксации с установкой винтовой системы 12 грудного, 1, 4, 5 поясничных позвонков). В 2016 г. перенесла оперативное вмешательство по поводу проникающего ножевого ранения брюшной полости (выписки из истории болезни предоставлены не были). При осмотре: живот несколько вздут, при пальпации умеренно болезнен в эпигастральной области, симптомы раздражения брюшины – отрицательные. В общем анализе крови от 04.09.18 г. – незначительный лейкоцитоз до $10 \times 10^9/\text{л}$, признаки анемии легкой степени.

04.09.18 г. в условиях ПО выполнено УЗИ органов брюшной полости (ОБП): выявлена свободная жидкость межпечельно, в левом гипогастрии обнаружена локально расширенная до 38 мм петля кишки (предположительно, сигмовидная). В просвете кишки определялась гиперэхогенная структура размерами ~ 110x35 мм, дающая эффект «акустической тени» (рис. 1). УЗ-картина была интерпретирована, как кишечная непроходимость, копростаз, гидроперитонеум. В ходе УЗИ возникли сомнения в идентификации и точной локализации выявленной находки и было рекомендовано выполнение УЗИ в динамике.

Для констатации факта и определения уровня непроходимости 04.09.2018 г. женщине выполнена обзорная рентгенография брюшной полости в положении стоя – диагностированы признаки кишечной непроходимости (больше данных за толстокишечную). Для верификации данных, полученных при УЗИ и R-графии ОБП, и уточнения причин острой кишечной непроходимости, была выполнена КТ ОБП с двойным (пероральным и внутривенным) контрастированием.

В результате проведенного исследования во всех отделах брюшной полости выявлены расширенные до 35 мм петли тонкой кишки, которые были заполнены жидкостным содержимым и газом. Межпечельно

и в полости таза определялась жидкость до 51 мм по толщине. КТ-картина была расценена, как частичная тонкокишечная непроходимость.

На основании анамнеза, клинической картины, данных лабораторных и инструментальных методов исследования был выставлен клинический диагноз: Частичная спаечная кишечная непроходимость.

Пациентка была госпитализирована в хирургическое отделение (ХО), где получала консервативную терапию. 10.09.18 г. выписана из стационара с улучшением самочувствия. 13.09.18 г. после погрешности в диете жалобы возобновились, в 16 ч 30 мин пациентка самостоятельно обратилась в ПО НИИ – Краевой клинической больницы №1.

В условиях ПО выполнено УЗИ ОБП, при котором удалось более точно определить локализацию ранее выявленной гиперэхогенной структуры и высказать предположение о наличии инородного тела в просвете тонкой кишки, которое вызывало частичную кишечную непроходимость. Учитывая данные анамнеза, УЗ-картина описанного образования могла соответствовать текстиломе.

В 19 ч 14 мин выполнена повторная КТ, которая подтвердила наличие признаков частичной кишечной непроходимости и не выявила отрицательной динамики в сравнении с данными от 04.09.18 г. По КТ-картине не исключался безоар тонкого кишечника (рис. 2).

На основании полученных данных выставлен диагноз: Острая спаечно-обтурационная кишечная непроходимость. Пациентка была госпитализирована в ХО. В тот же день в 21 ч 30 мин было выполнено оперативное вмешательство в объеме адгезолизиса для устранения непроходимости с резекцией тонкой кишки. В ходе операции в левой мезо-гипогастральной области выявлен спаечно-рубцовый конгломерат, состоящий из тканей большого сальника и петель тонкой кишки. При ревизии брюшной полости в просвете



Рис. 1. УЗ-сканирование по ходу кишечника. Текстильное инородное тело (длинная стрелка) в просвете кишки (стенки кишки отмечены короткими стрелками)

Fig. 1. US examination along the intestinal canal. Textile foreignbody (long arrow) in the bowel lumen (bowel walls are pointed by short arrows)



Рис. 2. КТ ОБП. Инородное тело в просвете подвздошной кишки. Текстилома (длинная стрелка), стенки подвздошной кишки (короткие стрелки)

Fig. 2. CT of abdominal cavity organs. Foreign body in the ileum lumen. Textiloma (long arrow), walls of the ileum (pointed by arrows)

подвздошной кишки (30 см от илеоцекального угла) на протяжении до 8 см обнаружен участок плотно-эластичной консистенции. В проекции зоны обтурации выполнена энтеротомия с извлечением текстильного инородного тела (рис. 3). В связи с выраженной инфильтрацией стенок в зоне обтурации проведена резекция пораженного сегмента длиной 20 см в пределах менее измененных тканей. Учитывая инфильтративные изменения стенки кишки, от наложения первичного межкишечного анастомоза было решено воздержаться, концы петель тонкой кишки были заглушены и погружены в брюшную полость. Повторная лапаротомия (second look) была запланирована через 48 часов. 17.09.18 г. выполнена релапаротомия с наложением энтеро-энтероанастомоза бок в бок. При патогистологическом исследовании изменения, выявленные в стенке резецированного сегмента тонкой кишки, расценены как некроз стенки с перфорацией.

Послеоперационный период протекал спокойно. Пациентка в удовлетворительном состоянии была выписана из стационара на 12-е сутки.



Рис. 3. Извлечение текстиломы во время операции
Fig. 3. Intraoperativetextilomaremoval

Оставление инородного тела в брюшной полости может привести к грозным осложнениям (формирование абсцессов, инфильтратов, свищей), сопровождающихся высокой летальностью. Поэтому своевременная и точная диагностика инородных тел остается актуальным вопросом. Приведенный клинический случай демонстрирует трудности диагностики текстилом в отдаленном послеоперационном периоде и высокую диагностическую ценность УЗ-метода.

Диагностика свободно лежащих текстильных объектов обычно не представляет значительных сложностей, так как для них характерно наличие специфических УЗ-признаков. Диагностика текстиломы с пролежнем в просвет кишки, на фоне возникшей при этом обтурационной кишечной непроходимости, сопровождалась определенными сложностями и потребовала проведения дифференциального диагноза с спаечной непроходимостью, копростазом и безоаром кишечника.

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что при обследовании послеоперационных пациентов следует проявлять клиническую настороженность в отношении инородных тел брюшной полости и помнить о возможности их миграции в просвет желудочно-кишечного тракта.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Седов В.М. Ятрогения. Человек. 2010. 296 с. [Sedov VM. Yatrogeniya. Chelovek. 2010. 296 p. (In Russ.)].
2. Шемякин И.С., Ежов В.М., Курицын А.Н. Классификация послеоперационных осложненных абдоминальных ранений. Военно-медицинский журнал. 1986;(6):28-31. [Shemyakin I.S., Ezhov V.M., Kuricyn A.N. Klassifikaciya posleoperacionnyh oslozhnennyh jabdormal'nyh ranenij. Voenno-meditsinskiy zhurnal. 1986;(6):28-31. (In Russ.)].
3. Ray S, Das K. Gossypiboma presented as abdominal lump seven years after open cholecystectomy. JSurgCaseRep. 2011;2011(8):2-2. doi:10.1093/jscr/2011.8.2
4. Кеда В.В., Угляница К.Н., Каравай А.В., Муринов А.В., Богатырев И.Ч. Инородное тело брюшной полости. 38 лет после операции. Актуальные проблемы медицины. Сборник трудов конференции, Гродненский государственный медицинский университет. 2017. С. 375-379. [Keda V.V., Uglyanica K.N., Karavaj A.V., Murinov A.V., Bogatyrevich I. Ch. Inorodnoe telo bryushnoj polosti. 38 let posle operacii. Aktual'nye problemy mediciny. Sbornik trudov konferencii, Grodnenskiy gosudarstvennyj medicinskiy universitet, 2017. pp. 375-379. (In Russ.)].
5. Субботин В.М., Федосеев В.В., Давидов М.И. Случай 44-летнего пребывания инородного тела в брюшной полости. Анналы хирургии. 2001;(6):69. [Subbotin V.M., Fedoseev V.V., Davidov M.I. Sluchaj 44-letnego prebyvaniya inorodnogo tela v bryushnoj polosti. Annalyhirurgii. 2001;(6):69. (In Russ.)].
6. Рязанцев А.А., Гончарова Т.П. Диагностика ятрогенных инородных тел в раннем и позднем послеоперационном периоде. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2013;(1):15-26. [Ryazancev A.A., Goncharova T.P. Diagnostika yatrogennyh inorodnyh tel v rannem i pozdnem

posleoperacionnom periode. Ul'trazvukovaya i funkcional'naya diagnostika. 2013;(1):15-26. (In Russ.).

7. Давидов М.И. Инородные тела желудочно-кишечного тракта и брюшной полости: автореферат дис. канд. мед. наук. Пермь, 1996. 23 с. [Davidov M.I. Inorodnye tela zheludochno-kishechnogot rakta i bryushnoj polosti: avtoref. diss. kand. nauk. 1996. 23 p. (In Russ.).]

8. Кузнецов Н.А., Зинякова М.В., Харитонов С.В., Игнатенко С.Н., Титкова И.М. Ультразвуковая диагностика инородных тел брюшной полости. Хирургия. 2001;(10):21-23. [Kuznesov N.A., Zinyakova M.V., Haritonov S.V., Ignatenko S.N., Titkova I.M. Ul'trazvukovaya diagnostika inorodnyh tel bryushnoj polosti. Hirurgiya. 2001;(10):21-23. (In Russ.).]

9. Singhal B.M., Kumar V., Kaval S., Singh C.P. Spontaneous intraluminal migration of gossypiboma with intestinal obstruction. OA Case Reports. 2013;15(2):145.

10. Patil K., Patil S., Gorad K., Panchal A., Arora S., Gautam R. Intraluminal migration of surgical sponge: Gossypiboma. Saudi Journal of Gastroenterology. 2010;16(3):221. doi:10.4103/1319-3767.65195.

11. Cheon J., Kim E., Kim K., et al. A Case of Gossypiboma Masquerading as a Gastrointestinal Stromal Tumor. Clin Endosc. 2011;44(1):51. doi:10.5946/ce.2011.44.1.51.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сергеев Аркадий Владимирович, врач ультразвуковой диагностики, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: sergeev-arkadiyy@rambler.ru.

Катрич Алексей Николаевич, к.м.н., заведующий отделением ультразвуковой диагностики, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: katrich-a1@yandex.ru.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 24.06.2019 г.

AUTHORS CREDENTIALS

Arkady V. Sergeev, Ultrasonic Medical Investigation Specialist, Ultrasonic Investigation Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: sergeev-arkadiyy@rambler.ru.

Aleksey N. Katrich, CMS, Head of Ultrasonic Investigation Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: katrich-a1@yandex.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 24.06.2019

DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-66-71

О.А. Бейлерли*, И.Ф. Гареев**МИКРО-РНК КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ
ПРИ НЕЙРОБЛАСТОМАХ**

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

✉ *О.А. Бейлерли, Башкирский государственный медицинский университет, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина 3, e-mail: obeylerli@mail.ru

Нейробластома – наиболее распространенная внекраниальная солидная опухоль, которая является одной из основных причин смерти от рака у детей в возрасте от 1 до 5 лет. Причем на нее приходится около 15% всей смертности от онкологии в детском возрасте. Новообразование имеет характерные особенности, такие как ранний возраст дебюта заболевания, высокая частота метастазирования при диагностике у пациентов старше 1 года и тенденция к спонтанной регрессии у детей раннего возраста. Хотя и было ранее определено несколько прогностических факторов (возраст, стадия, гистология, наследственность), идентификация неинвазивных биомаркеров для наблюдения за болезнью и мониторинг терапии действительно все еще остаются клинической необходимостью. В обзоре описаны последние данные о микроРНК в нейробластоме с акцентом на те, которые участвуют в прогрессировании опухоли, метастазировании и имеют лекарственную устойчивость. Кроме того, обсуждено их потенциальное применение в терапии этой опухоли.

Ключевые слова:**Цитировать:****ORCIDID**

нейробластома, микроРНК, биомаркер, терапия.

Бейлерли О.А., Гареев И.Ф. Микро-РНК как терапевтические мишени при нейробластомах. Инновационная медицина Кубани. 2019;16(4):66-71. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-66-71

О.А. Бейлерли, <https://0000-0002-6149-5460>И.Ф. Гареев, <https://0000-0002-4965-0835>**О.А. Beylerli*, I.F. Gareev****MICRO-RNA AS THERAPEUTIC TARGETS FOR NEUROBLASTOMAS**

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

✉ *Ozal A.Beylerli, Bashkir State Medical University, 450008, 3, Lenina street, Ufa, Republic Bashkortostan, e-mail: obeylerli@mail.ru

Neuroblastoma is one of the most common extracranial solid tumors in children. One of the main causes of death from childhood cancer in children aged one to five years, and it accounts for about 15% of all deaths from cancer in children. They have characteristic features, such as an early age of onset, a high frequency of metastasis in the diagnosis of patients older than 1 year and a tendency to spontaneous regression of tumors in young children. Although several prognostic factors were identified (age, stage, histology, heredity), identifying non-invasive biomarkers for disease surveillance and monitoring therapy is indeed still a clinical necessity. In this review, we describe the latest miRNA data in neuroblastoma, with an emphasis on those involved in tumor progression, metastasis, and drug resistance. In addition, we will discuss their potential use in the treatment of this tumor.

Keywords:**Cite this article as:****ORCID ID**

neuroblastoma, miRNA, biomarker, therapy.

Cite this article as: Beylerli O.A., Gareev I.F. Micro-RNA as therapeutic targets for neuroblastomas. Innovative Medicine of Kuban. 2019;16(4):66-71. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-66-71

O.A. Beylerli, <https://0000-0002-6149-5460>I.F. Gareev, <https://0000-0002-4965-0835>**ВВЕДЕНИЕ**

Нейробластома (НБ) является опухолью симпатической нервной системы, считается эмбриональным раком и встречается в основном у детей и подростков. По оценкам, ежегодно в Европе диагностируется около 15 тысяч новых случаев рака у детей, при этом примерно 8-10% составляют нейробластомы, частота которых достигает 1,8 на миллион человек. НБ представляет 15% всех случаев смерти от онкологии у детей. Является эмбриональной опухолью с наименьшей относительной выживаемостью за пять лет [1]. Зачастую появляется в одном из надпочечников, но также

может возникать в нервных тканях шейного отдела, грудной клетки, живота и таза. Пациенты с НБ распределяются по разным группам риска в соответствии с клиническими патологическими переменными, такими как стадия (классификация ISSN), возраст на момент постановки диагноза, амплификация онкогена MYCN, гистология опухоли (классификация Shimada). Хотя выживаемость пациентов с низким и средним уровнем риска очень хорошая, пациенты с высоким риском имеют плохой прогноз и требуют интенсивных схем химиотерапии. Несмотря на интенсивное лечение, более 60% детей с НБ не выживают [2, 3].

Лечение нейробластом высокого риска

Последовательность лечения, применяемая к НБ высокого риска, состоит из 4 фаз: индукция, местный контроль, консолидация и лечение остаточного заболевания биологическими агентами [4]. Режим индукции состоит из комбинации антрациклинов, алкилирующих агентов, соединений платины и ингибиторов топоизомеразы II, которая называется COJEC (цисплатин, винкристин, карбоплатин, этопозид и циклофосфамид). Обычно его вводят 8 циклов по 10 дней. Этот период интенсивной химиотерапии направлен на уменьшение размера первичной опухоли (местный контроль) для облегчения ее хирургического удаления. После операции лечение вступает в фазу консолидации с высокими дозами миелоабляционной химиотерапии (бусульфан, мелфалан), с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. После выздоровления очаговая лучевая терапия применяется в месте первичной опухоли, а также в местах с метастатическими очагами. Для терапии остаточных опухолевых клеток используют биологические агенты в качестве антител, направленных против специфических антигенов НБ (например, анти-GD2); либо применяют 13-цис-Ретиноевую кислоту в качестве дифференцирующего агента, в основном в комбинации с IL-2 (участвует в активации иммунной системы).

Устойчивость к терапии

Несмотря на последовательное и комбинаторное лечение, у 60% пациентов развиваются рецидивы и метастазы [2, 5]. Прогрессирование НБ высокого риска связано с приобретением невосприимчивости к лечению, которая обычно характеризуется множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). МЛУ обычно обусловлена несколькими клеточными факторами и сигнальными путями, являющимися одним из главных препятствий для успеха химиотерапии. В МЛУ участвуют типичные элементы НБ высокого риска, такие как увеличение экспрессии онкогенов (например, MYCN), усиление передачи сигналов рецепторами тирозинкиназы (TrkB / BDNF) или изменения функции генов-супрессоров опухолей (например, p53) [6-9]. Также была показана экспрессия критических элементов апоптотических сигнальных путей [10, 11]. Кроме того, приобретенная хеморезистентность также может быть вызвана увеличением клеточного изгнания лекарств из-за сверхэкспрессии мембранных транспортеров типа ABC [12, 13]. Из-за множества механизмов, которые могут вызывать резистентность к традиционным методам лечения при НБ, однонаправленной терапии недостаточно для успешного лечения опухолей. В этом смысле желательно найти молекулы, которые могли бы влиять на множественные клеточные процессы и, таким образом, улучшать терапевтический ответ.

Эпигенетическая терапия как новая альтернатива

Эпигенетика охватывает различные механизмы регуляции экспрессии генов посредством структурных модификаций хроматина (например, метилирование ДНК, ацетилирование гистонов) и посттранскрипционную регуляцию с помощью некодирующих РНК (например, микроРНК). В НБ наблюдались изменения в эпигенетической структуре опухолевых клеток, например, в ацетилировании гистонов или aberrантном метилировании в областях промотора ДНК специфических генов, таких как каспаза-8 или крупные фрагменты хромосом [14, 15]. Эти изменения напрямую связаны с выживанием пациентов, метастатической способностью опухолей или резистентностью к терапии [16-18]. Таким образом, эпигенетическая терапия появляется в качестве альтернативы традиционному лечению и направлена на улучшение сдвигов, которые могут способствовать агрессивности опухолей. Примером первых «эпигенетических препаратов», которые в настоящее время находятся в клинической фазе, являются ингибиторы гистондеацетилазы (например, вальпроевая кислота), которые в настоящее время проверяются в клинических испытаниях с минимальными побочными эффектами [19]. Наряду с лекарственными средствами, модулирующими структуру или функцию хроматина, растет интерес к терапевтическому использованию посттранскрипционных регуляторов, таких как некодирующие РНК. На вершине этого типа молекул находятся микроРНК (miRNA), которые представляют собой некодирующие РНК небольшого размера (18-25 нуклеотидов), которые регулируют экспрессию генов посредством прямого взаимодействия с их генами-мишенями.

Функция микроРНК

Гены miRNAs могут быть расположены в межгенных последовательностях, в интронах или экзонах кодирующих генов, как в некодирующих генах. Их транскрипция может быть осуществлена с помощью РНК-полимеразы II-III и транскрибирована в простых единицах от своего собственного промотора или в более сложных молекулах из 2 или более микроРНК (называемых кластерами) от общего промотора. Исходный транскрипт (называемый pri-miRNA) имеет структуру CAP (английская кепка) на 5' конце и хвост полиаденинов на 3' конце. Эта молекула свернута в форме вилки и распознается ферментами DRISHA и DGCR8, которые обрезают концы, образуя самую короткую форму предшественника (~ 70-80 нуклеотидов), называемую pre-miRNA. Эти pre-miRNA экспортируются в цитоплазму благодаря действию фермента XPO5 и обрабатываются эндонуклеазой DICER1, что приводит к образованию функциональной двухцепочечной молекулы (18-25 нуклеотидов).

Наконец, 2 нити разделяются и включаются в мульти-протеиновый комплекс RISC (РНК-индуцированный сигнальный комплекс), функция которого состоит в том, чтобы направлять miRNA к их мРНК-мишени. Обе цепи (-5' и -3') могут быть функционально релевантными независимо от их обилия и стабильности. Как только комплекс RISC-miRNA расположен в гене-мишени, происходит ингибирование трансляции и/или деградации мРНК. В очень специфических случаях miRNAs могут выполнять свою регуляторную роль экспрессии, связываясь с 5'UTR областью [20].

Использование микроРНК в клинике

Растет число доклинических исследований, основанных на микроРНК, которые показали улучшенный или схожий эффект, по сравнению с традиционными методами лечения. Его использование может иметь различные технические преимущества:

1. miRNAs являются регуляторными элементами, которые могут воздействовать одновременно на несколько мРНК и, следовательно, влиять на разные компоненты одного и того же молекулярного сигнального пути или даже на разные. Это сводит к минимуму возможность компенсации другими избыточными путями или другими белками из того же семейства.

2. В отличие от мРНК, зрелые микроРНК уже являются непосредственно функциональным продуктом гена и не требуют какого-либо другого типа регуляции транскрипции для осуществления своей функции.

3. Наконец, miRNAs стабильны в замороженной ткани, а также в образцах тканей, фиксированных в формалине и парафине. Это позволяет извлечь их с помощью стандартизированных методов оценки, таких как количественная ПЦР, в любой момент лечения пациента.

МикроРНК и нейробластома

Lin и др. были одними из первых исследователей, наблюдавших, что анализ экспрессии подмножества miRNAs позволил классифицировать пациентов с высоким и низким риском с высокой чувствительностью и специфичностью. В настоящее время было идентифицировано множество miRNAs, которые регулируют различные онкогенные свойства НБ. Далее сосредоточимся на тех, у которых доказан терапевтический эффект в доклинических исследованиях.

МикроРНК с функцией подавления роста опухоли

Первым примером miRNA, которая подавляла рост НБ, является miR-34a [22]. Эта miRNA расположена в хромосомной области 1p36 и регулируется геном-супрессором опухоли TP53 [23]. Поэтому терапевтическая стратегия направлена на восстановление

уровней этой микроРНК. Фактически, его сверхэкспрессия вызывает уменьшение пролиферации клеток и их увеличение в результате апоптоза как *in vitro*, так и *in vivo* [24]. Одной из первых стратегий выявления микроРНК с терапевтическим потенциалом был анализ их экспрессии и корреляции с различными параметрами агрессивности опухоли. В соответствии с этой стратегией был идентифицирован miR-542, который является одной из miRNAs с более низкой экспрессией в НБ, а также сильнее коррелирует с низкой выживаемостью. Сверхэкспрессия его формы miR-542-5p в ортотопических моделях НБ вызывает явное уменьшение объема опухоли [25]. Недавно также было доказано, что лечение мышцей с НБ наночастицами, нагруженными miR-542-3p, также вызывает уменьшение пролиферации и увеличение гибели клеток вследствие апоптоза в опухолях [26]. Другой используемой стратегией было изучение miRNAs, которые могут модулировать гены или процессы, явно вовлеченные в НБ. Первым очевидным примером для изучения была регуляция MYCN с помощью miRNAs. Результаты этого исследования позволили нам идентифицировать ряд микроРНК, способных подавлять экспрессию белка MYCN, таких как miR-34ac, miR-449, miR-19ab, miR-101 и let-7/miR-202 [27]. Однако только в случае let-7 есть доказательства, которые демонстрируют его терапевтический потенциал. Molenaar и др. продемонстрировали, что регулятор let-7, LIN28B, усилен в НБ высокого риска и, следовательно, частично ответствен за низкую экспрессию let-7 и последующее увеличение экспрессии MYCN [28]. Он также высоко экспрессируется в НБ, частично из-за потери экспрессии miR-27b. Уровни экспрессии miR-27b низки в НБ. Внутривенное введение этой miRNA вызывает значительное снижение роста опухоли при лечении мышцей с НБ [29]. Аналогичные результаты были также получены при лечении мышцей, ксенотрансплантированных клеточными линиями НБ, с miR-200a. Эта miRNA принадлежит к семейству miR-200, изменение ее экспрессии было продемонстрировано во множестве опухолей [30]. Терапевтический эффект от повышения уровней miR-200a был связан со снижением экспрессии транскрипционного фактора AP2-у [31].

Существует ряд исследований, в которых утверждают, что терапия микроРНК может способствовать ограничению метастатической способности клеток НБ. Первый пример найден в работе Zhang и др., где они проанализировали регуляцию металлопротеазы MMP-14 с помощью микроРНК. MMP-14 представляет собой белок, участвующий в миграции, инвазии и метастазировании, поэтому он является терапевтической мишенью для НБ. Авторы продемонстрировали, что сверхэкспрессия miR-9 способна

снижать уровни MMP-14 и подавлять рост опухоли и метастатическую способность клеток НБ [32]. Экспрессия MMP-14 напрямую регулируется фактором HIF-2α. Недавно было отмечено, что HIF-2α может также экспрессироваться в негипоксических опухолевых областях. В свою очередь, этот фактор может регулироваться эпигенетически с помощью miR-145. Сверхэкспрессия miR-145 в НБ вызывает снижение роста опухоли, ангиогенеза и метастазирования [33]. Другой из miRNAs, участвующих в метастазировании, является miR-335. Экспрессия этой miRNA напрямую репрессируется онкогеном MYCN. Как следствие, экспрессия различных элементов сигнального пути TGF (например, ROCK, MAPK1 и LRGR1) может быть увеличена, предоставляя большую способность метастазирования клеткам НБ. В независимом исследовании miR-335 и miR-363 были идентифицированы как гены, регулируемые белком GRP-R, участвующие в онкогенезе и метастазах НБ. Сверхэкспрессия miR-335 и miR-363 в клеточных линиях НБ снижали их способность к росту опухоли и метастазированию *in vivo* [34]. Также было показано, что MYCN может взаимодействовать с HDAC2 для подавления экспрессии miRNAs, таких как miR-183. В этом случае сверхэкспрессия miR-183 также была достаточной для уменьшения роста опухоли *in vivo* [35]. Иногда экспрессии одной микроРНК может быть недостаточно для получения терапевтического эффекта, но ее можно использовать в сочетании с традиционными или экспериментальными методами лечения. Так обстоят дела с miR-138, который регулирует экспрессию гена теломеразы (hTERT), ответственного за неопределенный рост опухолей. Увеличение экспрессии miR-138 при НБ не влияло на рост опухоли само по себе, но усиливало терапевтические эффекты флавоноидов, таких как, например, апигенин [36].

МикроРНК с онкогенной функцией

Был идентифицирован ряд микроРНК, которые могут иметь онкогенные функции, их экспрессия повышена в опухолях с плохим прогнозом, а ингибирование может приводить к терапевтическому эффекту. Примером является недавно описанный miR-558. Эта микроРНК имеет нетрадиционный механизм действия. В отличие от подавляющего большинства микроРНК, основной функцией которых является подавление трансляции и индукция деградации мРНК, miR-558 связывается с промоторной областью геномишеней, таких как ген гепараназы (HSPE), стабилизирующий мРНК и повышающий уровень белка. Этот фермент участвует в процессах инвазии, роста опухоли и ангиогенеза. С другой стороны, Qi и др. продемонстрировали, что внутривенное введение молекул для ингибирования функции miR-558 (антимир) при-

водило к снижению белка HSPE, вызывая уменьшение роста опухоли, количества кровеносных сосудов и легочных метастазов [38]. Еще одна из микроРНК, ингибирование которой имеет большой терапевтический потенциал – это miR-380-5p. Эта микроРНК была идентифицирована, как регулятор гена-супрессора опухоли TP53. Хотя этот ген часто мутирует или удаляется во многих опухолях, в НБ его генетические изменения редки [39]. Однако мы знаем, что функция TP53 важна для передачи сигнала генотоксических стимулов, которые генерируются химиотерапевтическими препаратами. Следовательно, один из механизмов, с помощью которых опухолевые клетки могут переносить экспрессию гена TP53, заключается в посттранскрипционном контроле через miRNA. Функция TP53 важна для передачи сигнала генотоксических стимулов, таких, как те, которые генерируются химиотерапевтическими препаратами. Следовательно, один из механизмов, с помощью которых опухолевые клетки могут переносить экспрессию гена TP53, заключается в посттранскрипционном контроле через микроРНК. Этот вариант кажется правдоподобным для определенной группы пациентов с НБ. В частности, у пациентов с повышенным онкогеном MYCN и плохим прогнозом были обнаружены высокие уровни miR-380-5p. Ингибирование miR-380-5p путем внутрибрюшинного введения антимира было способно уменьшить рост опухолей в новообразованиях, зависящих от онкогена MYCN, индуцирующего TP53-зависимую гибель клеток [40].

ВЫВОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Использование микроРНК в клинической практике стало реальностью. В области онкологии первой молекулой, вступившей в клиническую фазу, является MIRX34. Это соединение имитирует miR-34, miRNA с функцией подавления опухоли, экспрессия которой снижается во множестве опухолей. Одним из ограничений этих соединений является то, что при введении венозным путем и без какого-либо типа инкапсуляции их распределение сосредоточено в основном в печени, где оно очень эффективно, но быстро метаболизируется и выводится из организма, что ограничивает его терапевтический потенциал в других тканях. Следовательно, для улучшения биораспределения микроРНК требуется расширение исследований, возможно, путем их инкапсулирования в везикулярные наночастицы, изготовленные из биосовместимых материалов. Это обеспечит большую стабильность и постоянство в кровотоке, чтобы у них было больше времени для накопления в опухолевой ткани для проявления своей противоопухолевой функции с большей эффективностью.

Таким образом, эпигенетическая терапия становится альтернативой традиционному лечению и на-

правлена на улучшение изменений, которые способствуют агрессивности опухолей.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gatta G, Ferrari A, Stiller CA, et al. Embryonal cancers in Europe. *Eur J Cancer*. 2012;48:1425-33. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.12.027>.
- Zage PE, Kletzel M, Murray K, et al. Outcomes of the POG 9340/9341/9342 trials for children with high-risk neuroblastoma: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51:747-53.
- Seeger RC, Reynolds CP. Treatment of high-risk solid tumors of childhood with intensive therapy and autologous bone marrow transplantation. *PediatrClin North Am*. 1991;38:393-424.
- Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: Biology, prognosis, and treatment. *PediatrClin North Am*. 2008;55:97-120. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2007.10.014>.
- Pearson AD, Pinkerton CR, Lewis IJ, et al. High-dose rapid and standard induction chemotherapy for patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma: A randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008;9:247-56. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70069-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70069-X).
- Ho R, Eggert A, Hishiki T, Minturn JE, Ikegaki N, Foster P, et al. Resistance to chemotherapy mediated by TrkB in neuroblastomas. *Cancer Res*. 2002;62:6462-6.
- Jaboin J, Kim CJ, Kaplan DR, Thiele CJ. Brain-derived neurotrophic factor activation of TrkB protects neuroblastoma cells from chemotherapy-induced apoptosis via phosphatidylinositol 3'-kinase pathway. *Cancer Res*. 2002;62:6756-63.
- Scala S, Wosikowski K, Giannakakou P, et al. Brain-derived neurotrophic factor protects neuroblastoma cells from vinblastine toxicity. *Cancer Res*. 1996;56:3737-42.
- Keshelava N, Zuo JJ, Chen P, et al. Loss of p53 function confers high-level multidrug resistance in neuroblastoma cell lines. *Cancer Res*. 2001;61:6185-93.
- Castle VP, Heidelberger KP, Bromberg J, et al. Expression of the apoptosis-suppressing protein bcl-2, in neuroblastoma is associated with unfavorable histology and N-myc amplification. *Am J Pathol*. 1993;143:1543-50.
- Hopkins-Donaldson S, Bodmer JL, Boursoud KB, et al. Loss of caspase 8 expression in highly malignant human neuroblastoma cells correlates with resistance to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand induced apoptosis. *Cancer Res*. 2000;60:4315-9.
- Goldstein LJ, Fojo AT, Ueda K, et al. Expression of the multidrug resistance, MDR1, gene in neuroblastomas. *J Clin Oncol*. 1990;8:128-36. <https://doi.org/10.1200/JCO.1990.8.1.128>.
- Norris MD, Bordow SB, Marshall GM, et al. Expression of the gene for multidrug-resistance-associated protein and outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med*. 1996;334:231-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM19961253340405>.
- Yang Q, Kiernan CM, Tian Y, et al. Methylation of CASP8, DCR2, and HIN-1 in neuroblastoma is associated with poor outcome. *Clin Cancer Res*. 2007;13:3191-7. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2846>.
- Buckley PG, Das S, Bryan K, et al. Genome-wide DNA methylation analysis of neuroblastic tumors reveals clinically relevant epigenetic events and largescale epigenomic alterations localized to telomeric regions. *Int J Cancer*. 2011;128:2296-305. <https://doi.org/10.1002/ijc.25584>.
- Weber M, Davies JJ, Wittig D, et al. Chromosome-wide and promoter-specific analyses identify sites of differential DNA methylation in normal and transformed human cells. *Nat Genet*. 2005;37:853-62. <https://doi.org/10.1038/ng1598>.
- Grau E, Martinez F, Orellana C, et al. Epigenetic alterations in disseminated neuroblastomatous cells: Influence of TMS1 gene hypermethylation in relapse risk in NB patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136:1415-21. <https://doi.org/10.1007/s00432-010-0796-9>.
- Charlet J, Schnekenburger M, Brown KW, Diederich M. DNA demethylation increases sensitivity of neuroblastoma cells to chemotherapeutic drugs. *Biochem Pharmacol*. 2012;83:858-65. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.01.009>.
- Stiborova M, Poljakova J, Eckschlager T, et al. DNA and histone deacetylases as targets for neuroblastoma treatment. *Interdiscip Toxicol*. 2010;3:47-52. <https://doi.org/10.2478/v10102-010-0010-6>.
- Soriano A, Jubierre L, Almazan-Moga A, et al. MicroRNAs as pharmacological targets in cancer. *Pharmacol Res*. 2013;75:3-14. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.03.006>.
- Lin RJ, Lin YC, Chen J, et al. microRNA signature and expression of Dicer and Drosha can predict prognosis and delineate risk groups in neuroblastoma. *Cancer Res*. 2010;70:7841-50. <https://doi.org/10.1158/0008-5472>.
- Welch C, Chen Y, Stallings RL. MicroRNA-34a functions as a potential tumor suppressor by inducing apoptosis in neuroblastoma cells. *Oncogene*. 2007;26:5017-22. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210293>.
- Raver-Shapira N, Marciano E, Meiri E, et al. Transcriptional activation of miR-34a contributes to p53-mediated apoptosis. *Mol Cell*. 2007;26:731-43. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2007.05.017>.
- Tivnan A, Orr WS, Gubala V, et al. Inhibition of neuroblastoma tumor growth by targeted delivery of microRNA-34a using anti-disialoganglioside GD2 coated nanoparticles. *PLoS One*. 2012;7:e38129. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038129>.
- Bray I, Tivnan A, Bryan K, et al. MicroRNA-542-5p as a novel tumor suppressor in neuroblastoma. *Cancer Lett*. 2011;303:56-64. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.01.016>.
- Althoff K, Lindner S, Odersky A, et al. miR-542-3p exerts tumor suppressive functions in neuroblastoma by downregulating Survivin. *Int J Cancer*. 2015;136:1308-20. <https://doi.org/10.1002/ijc.29091>.
- Buechner J, Tomte E, Haug BH, et al. Tumor-suppressor microRNAs let-7 and mir-101 target the proto-oncogene MYCN and inhibit cell proliferation in MYCN-amplified neuroblastoma. *Br J Cancer*. 2011;105:296-303. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.220>.
- Molenaar JJ, Domingo-Fernandez R, Ebus ME, et al. LIN28B induces neuroblastoma and enhances MYCN levels via let-7 suppression. *Nat Genet*. 2012;44:1199-206. <https://doi.org/10.1038/ng.2436>.
- Lee JJ, Drakaki A, Iliopoulos D, Struhl K. MiR-27b targets PPAR-gamma to inhibit growth, tumor progression and the inflammatory response in neuroblastoma cells. *Oncogene*. 2012;31:3818-25. <https://doi.org/10.1038/ncr.2011.543>.
- Feng X, Wang Z, Fillmore R, et al. MiR 200, a new star miRNA in human cancer. *Cancer Lett*. 2014;344:166-73. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013>.
- Gao SL, Wang LZ, Liu HY, et al. miR-200a inhibits tumor proliferation by targeting AP-2gamma in neuroblastoma cells. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:4671-6. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.11.4671>.
- Zhang H, Qi M, Li S, et al. microRNA-9 targets matrix metalloproteinase 14 to inhibit invasion, metastasis, and angiogenesis of neuroblastoma cells. *Mol Cancer Ther*. 2012;11:1454-66. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-0001>.
- Zhang H, Pu J, Qi T, et al. MicroRNA-145 inhibits the growth, invasion, metastasis and angiogenesis of neuroblastoma

cells through targeting hypoxia-inducible factor 2 alpha. *Oncogene*. 2014;33:387-97. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.574>.

34. Qiao J, Lee S, Paul P, et al. miR-335 and miR-363 regulation of neuroblastomatumorigenesis and metastasis. *Surgery*. 2013;154:226-33. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.04.005>.

35. Lodrini M, Oehme I, Schroeder C, et al. MYCN and HDAC2 cooperate to repress miR-183 signaling in neuroblastoma. *Nucleic Acids Res*. 2013;41:6018-33. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt346>.

36. Chakrabarti M, Banik NL, Ray SK. miR-138 overexpression is more powerful than hTERT knockdown to potentiate apigenin for apoptosis in neuroblastoma in vitro and in vivo. *Exp Cell Res*. 2013;319:1575-85. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2013.02.025>.

37. Nadir Y, Brenner B. Heparanase multiple effects in cancer. *Thromb Res*. 2014;133Suppl 2:S90-4. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(14\)50015-1](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(14)50015-1).

38. Qu H, Zheng L, Pu J, et al. miRNA-558 promotes tumorigenesis and aggressiveness of neuroblastoma cells through activating the transcription of heparanase. *Hum Mol Genet*. 2015;24:2539-51. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv018>.

39. Tweddle DA, Pearson AD, Haber M, et al. The p53 pathway and its inactivation in neuroblastoma. *Cancer Lett*. 2003;197:93-8. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(03\)00088-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(03)00088-0).

40. Swarbrick A, Woods SL, Shaw A, et al. miR-380-5p represses p53 to control cellular survival and is associated with

poor outcome in MYCN-amplified neuroblastoma. *Nat Med*. 2010;16:1134-40. <https://doi.org/10.1038/nm.2227>.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бейлерли Озал Арзуманоглы, аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет (Уфа, Россия). E-mail: obeyleerli@mail.ru.

Гареев Ильгиз Фанилевич, аспирант кафедры нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет (Уфа, Россия). E-mail: ilgiz_gareev@mail.ru.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 27.07.2019 г.

AUTHOR CREDENTIALS

Ozal A. Beylerli, Postgraduate Student of Urology Department with ICPE course, Bashkir State Medical University (Ufa, Russia). E-mail: obeyleerli@mail.ru.

Ilgiz F. Gareev, Postgraduate Student, Department of Neurosurgery and Medical Rehabilitation with ICPE course, Bashkir State Medical University (Ufa, Russia). E-mail: ilgiz_gareev@mail.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 27.07.2019

DOI : 10.35401/2500-0268-2019-16-4-72-78

Е.Н. Плахотина*, Т.Н. Белоусова, Н.Б. Кузина

ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОАКСИАЛЬНЫХ БЛОКАД В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ ПРИ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯХ

ГБУЗ Московской области «Видновский перинатальный центр», г. Видное, Россия

✉ *Е.Н. Плахотина, 142700, Московская область, г. Видное, ул. Заводская, 17, e-mail: enp2004@inbox.ru

Тромбоцитопения является вторым по частоте гематологическим осложнением беременности после анемии. Среди всех тромбоцитопений во время беременности наиболее распространенной является гестационная. Это патологическое состояние не сопровождается нарушениями коагуляции, имеет минимальный риск развития кровотечения как для матери, так и для плода. Тем не менее, по современным представлениям тромбоцитопения является противопоказанием для выполнения акушерских нейроаксиальных блокад только на основании количественного подсчета тромбоцитов без учета коагуляционного статуса. Эти противопоказания заимствованы из практики общей хирургии и травматологии в связи с высоким риском развития эпидуральной гематомы. При этом не учитываются особенности гемостаза беременных с характерной для них физиологической гиперкоагуляцией. Отказ пациентке в проведении нейроаксиальной блокады при родоразрешении на основании только подсчета количества тромбоцитов часто приводит к необоснованному увеличению соотношения риск/польза как для матери, так и для плода. Анализ результатов исследований свидетельствует об изменении отношения к данной проблеме в сторону более лояльного подхода с учетом оценки коагуляционного статуса конкретной пациентки.

Ключевые слова:

гестационная тромбоцитопения, эпидуральная гематома, нейроаксиальная блокада, тромбоэластиграфия.

Цитировать:

Плахотина Е.Н., Белоусова Т.Н., Кузина Н.Б. Применение нейроаксиальных блокад в акушерской практике при тромбоцитопениях. Инновационная медицина Кубани. 2019;16(4):72-78. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-72-78

ORCID IDЕ.Н. Плахотина, <https://0000-0002-6793-2318>Т.Н. Белоусова, <https://0000-0003-3804-7691>Н.Б. Кузина, <https://0000-0002-1223-8740>**Е.Н. Plakhotina*, Т.Н. Belousova, N.B. Kuzina**

THE USE OF NEURAXIAL BLOCKADES IN OBSTETRIC PRACTICE FOR THROMBOCYTOPENIA

Vidnovsky Perinatal Center, Vidnoe, Russia

✉ *E.N. Plakhotina, 142700, Moscow Region, Vidnoe, 17, Zavodskaya str., e-mail: enp2004@inbox.ru

Thrombocytopenia is the second most frequent hematological complication of pregnancy after anemia. Among all thrombocytopenia during pregnancy, the most common is gestational thrombocytopenia. Gestational thrombocytopenia is not accompanied by coagulation disorders, has a minimal risk of bleeding, for both a mother and her fetus. Nevertheless, according to modern concepts, thrombocytopenia is a contraindication for performing obstetric neuroaxial blockades only on the basis of quantitative count of platelets, without taking into account coagulation status. These contraindications are derived from the general surgery and traumatology practice due to the high risk of developing epidural hematoma, but do not take into account the features, including physiological hypercoagulation, of pregnant patients. Refusal of the patient to perform a neuroaxial blockade during delivery on the basis of only counting the number of platelets often leads to an unreasonable increase in the risk / benefit ratio for both the mother and the fetus. Analysis of the research results indicates a change in attitude towards this problem towards a more loyal approach, taking into account the assessment of the coagulative status of a particular patient.

Keywords:

gestational thrombocytopenia, epidural hematoma, neuroaxial blockade, thromboelastography.

Cite this article as:

Plakhotina E.N., Belousova T.N., Kuzina N.B. The use of neuraxial blockades in obstetric practice for thrombocytopenia. Innovative Medicine of Kuban. 2019;16(4):72-78. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-72-7

ORCID IDE.N. Plakhotina, <https://0000-0002-6793-2318>T.N. Belousova, <https://0000-0003-3804-7691>N.B. Kuzina, <https://0000-0002-1223-8740>

Тромбоцитопения является вторым по частоте гематологическим осложнением беременности после анемии, ее распространенность в конце беременности составляет от 7 до 10% [1]. Диагноз «тромбоцитопения» ставится в четыре раза чаще у беременных, чем у небеременных женщин. У 8% всех беременных ко-

личество тромбоцитов находится в пределах 100.000 – 150.000 в мкл [2]. И только в 1% случаев их концентрация снижается ниже 100.000 в мкл [1]. Среди всех тромбоцитопений беременных наиболее часто встречаются гестационная тромбоцитопения (ГТ) и идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП).

ГТ называют псевдоидиопатической тромбоцитопенической пурпурой, «сопутствующей», «случайной», её распространенность в конце беременности составляет от 6,6 до 11,6%. В целом среди всех тромбоцитопений беременных на долю ГТ приходится 70-80%. Она развивается преимущественно во втором и третьем триместре и рассматривается как вариант нормы. Тромбоцитопения менее 100000 в мкл чаще встречается при многоплодной беременности. Несмотря на то, что дебют тромбоцитопении в первом триместре беременности более характерен для ИТП, ГТ также может манифестировать на этих сроках беременности. В таких случаях дифференциальный диагноз бывает затруднен и иногда осуществим только в послеродовом периоде [3]. Патогенез ГТ до конца не ясен. Связать её только с физиологическим разведением крови не представляется возможным, поскольку снижение количества тромбоцитов иногда достигает очень низких значений, не пропорциональных увеличению плазменного объема. Нельзя исключить тромбоцитопению потребления из-за повышения коагуляционного потенциала во время беременности [4]. В возникновении ГТ могут играть роль иммунные механизмы. Доказательством, свидетельствующим об иммунозависимом разрушении тромбоцитов при гестационной тромбоцитопении, является присутствие антител, связывающихся с тромбоцитами, структурно схожих с антителами, выявляемыми у пациенток с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой [2]. Возможно угнетение тромбогенеза эстрогенами, дефицит необходимых для тромбогенеза витаминов, например, витамина В12 [5]. Но, скорее всего, имеет место комплекс факторов. Диагноз ГТ ставится после исключения других причин этого состояния. Она имеет минимальный риск развития кровотечения как для матери, так и для плода, и самостоятельно проходит через 6-8 недель после родов [6]. Несмотря на это, публикуются сообщения о тяжелых ГТ, которые сопровождаются массивными перинатальными кровотечениями, нетипичными симптомами, например, субретинальными кровоизлияниями [7].

В большинстве случаев ИТП по клиническим проявлениям схожа с ГТ. Проведение дифференциального диагноза с использованием иммуноферментного анализа затруднено из-за присутствия схожих антител при этих видах тромбоцитопений. Однако обычно ИТП имеет большую выраженность во время беременности, а тяжелая тромбоцитопения новорожденных встречается примерно в 5-10% случаев [8].

Умеренная и тяжелая тромбоцитопения чаще всего вторична и указывает на тяжесть основного заболевания. Анализ литературных данных показывает, что у новорожденных от матерей с умеренной и тяжелой тромбоцитопенией определяется более низкая оценка по шкале Апгар, чаще встречается внутриутробная

задержка развития плода и мертворождение. Как правило, такая тромбоцитопения – это симптом тяжелой преэклампсии, HELLP-синдрома, наследственной тромбоцитопенической пурпурой, антифосфолипидного синдрома, ВИЧ-инфекции или миелопролиферативного заболевания, манифестировавшего во время беременности [2, 9, 10].

Одной из основных функций тромбоцитов является участие в гемостазе. Снижение их концентрации в сочетании с нарушением функции может негативно отразиться на течении беременности и родов, поскольку приведет к снижению гемостатического потенциала беременной и повышению риска геморрагических осложнений. Нормальным состоянием конца беременности является гиперкоагуляция. Нарастание изменений в системе свертывания крови происходит постепенно по мере прогрессирования беременности и достигает максимума к моменту родов. У большинства женщин при неосложненной беременности количество тромбоцитов на 10% меньше, чем в норме, при этом более значительное снижение их количества возникает в последнем триместре беременности. При этом обычно их функция не изменена по сравнению с небеременными, за исключением повышения чувствительности этих форменных элементов к сниженным дозам АДФ, которое наблюдается в третьем триместре беременности [11].

Влияние тромбоцитопении на мать и плод во время родов и при проведении анестезии зависит от ее выраженности. В настоящее время считается, что самопроизвольные роды безопасны при содержании тромбоцитов более 30000 в мкл. Для оперативного родоразрешения безопасный уровень тромбоцитов определен в 50000 в мкл. Точное число тромбоцитов, необходимых для достижения безопасной эпидуральной аналгезии или анестезии обсуждается, но в большинстве руководств, пороговое значение составляет 75000-80000 клеток в мкл. Теоретически высказываются опасения по поводу риска развития эпидуральной гематомы (ЭГ) при более низком уровне тромбоцитов. Вероятность спонтанных кровотечений возникает только при уровне тромбоцитов менее 20000 в мкл и возрастает, если уровень тромбоцитов опускается ниже 10000 в мкл [12].

На современном этапе наиболее эффективными и безопасными методами аналгезии/анестезии в акушерстве признаны нейроаксиальные блокады, которые активно внедрялись в акушерскую практику в течение последних 30 лет. Применение их в акушерской анестезиологии позволило в несколько раз снизить материнскую анестезиологическую летальность [13]. Однако вместе с регионарными методами аналгезии в акушерство из практики общей хирургии пришли и противопоказания к их проведению. В том

числе ограничения, связанные с тромбоцитопениями. В клинических рекомендациях «Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии» 2018 года среди противопоказаний к использованию нейроаксиальных методов обезболивания выделено: «Нарушение свертывания крови в сторону гипокоагуляции (АЧТВ более чем в 1,5 раза, МНО более чем в 1,5 раза) и тромбоцитопении менее 70000 в мкл, приобретенные или врожденные коагулопатии. При тромбоцитопении от 70 до 100000 в мкл и при отсутствии гипокоагуляции возможно проведение только спинальной анестезии (обязательно использование игл малого размера 27-29 G)» [14]. Причиной подобного ограничения является теоретический риск развития ЭГ.

Необходимо отметить, что частота развития ЭГ после проведения нейроаксиальных блокад в общей популяции явление столь редкое, особенно в последние годы, что преимущественно изучается не сама частота осложнения, а его относительный риск в ретроспективных мультицентровых исследованиях и мета-анализах. По разным данным, частота ЭГ после нейроаксиальных блокад колеблется от 1 на 3600 до 1 на 26400 эпидуральных анестезий; 1 на 775000 субарахноидальных анестезий и 1 на 17800 комбинированных спинально-эпидуральных анестезий [15-20]. Ни одно из приведенных исследований не учитывало наличие и характер коагулопатий у пациентов. Но существуют данные, что даже при нарушении коагуляции частота ЭГ составляет 1 на 315 эпидуральных пункций [21]. Чаще всего они развиваются у пациентов пожилого возраста, которые получают сочетанную тромбопрофилактику. Однако в большом количестве случаев ЭГ диагностируется у пациентов без каких-либо известных факторов риска. И в таких случаях предсказать данное осложнение бывает достаточно трудно. Безусловно, коагулопатия увеличивает риск возникновения ЭГ, но в каждом случае необходима оценка характера коагулопатии и ее выраженности.

Особенностью ЭГ в акушерской практике является ее еще более редкая встречаемость, настолько редкая, что при общепопуляционных исследованиях акушерские пациентки объединяются в отдельные выборки. Скорее всего, такая ситуация обусловлена гиперкоагуляцией, являющейся нормой во время беременности.

Возможности применения нейроаксиальных блокад в акушерской практике при тромбоцитопениях обсуждаются в литературе, но определенных рекомендаций в настоящее время не существует. Недостаточное количество убедительных данных привело к тому, что большое количество практикующих врачей считают неоправданно завышенным рекомендуемый уровень тромбоцитов для безопасной нейроаксиаль-

ной блокады. Так, например, опрос анестезиологов Канады Y. Veilin et al., проведенный еще в 1996 г., показал, что большинство анестезиологов проводило бы эпидуральную анестезию у здоровых рожениц при уровне тромбоцитов 80000-100000 в мкл. А 2% анестезиологов проводят эпидуральную анальгезию даже при уровне тромбоцитов ниже 50000 в мкл [22]. Опрос анестезиологов Германии, проведенный Stamer et al в 2007 г. указывает на то, что более половины опрошенных не считают абсолютным противопоказанием для проведения нейроаксиальной блокады тромбоцитопению 65000-79000 в мкл. При уровне тромбоцитов ниже 65000 в мкл субарахноидальную анестезию проводят 48,7% опрошенных анестезиологов, эпидуральную – 35,5% [22].

Общий расчетный риск развития эпидуральной или спинальной гематомы после нейроаксиальной анестезии в акушерской популяции, по данным разных авторов, значительно различается. Wilhelm Ruppen et al. объединили восемь исследований с общим количеством 1,1 млн. женщин и сообщили о шести случаях ЭГ. При этом в данном исследовании не доступны более подробные данные о состоянии гемостаза, уровне тромбоцитов, сопутствующей патологии пациенток и т.д., которые могли бы повлиять на развитие этого осложнения. По результатам данного наблюдения, частота развития ЭГ была рассчитана как 1 на 183000 случаев [23]. Brian T., Bateman et al. проанализировали 79 837 акушерских эпидуральных анестезий с 1999 по 2010 г. В этом исследовании не было зарегистрировано ни одной ЭГ, которая потребовала бы декомпрессионной ламинэктомии [17]. По данным базы АСА (США), с 1990 по 2013 годы не зарегистрировано случаев спинальных или эпидуральных гематом у рожениц с тромбоцитопениями. Кроме того, из 7 ЭГ в акушерстве, о которых сообщалось с 1966 года, ни в одном случае не было документально подтвержденной тромбоцитопении [24]. Jeffrey Bernstein et al. исследовали безопасность нейроаксиальных блокад у 256 акушерских пациенток с уровнем тромбоцитов ниже 100000 в мкл в период с 2008 по 2015 г. и не выявили ни одного случая ЭГ. Данные этого исследования объединили с 4 другими, получив, таким образом, 755 случаев нейроаксиальных блокад у пациенток с тромбоцитов ниже 100000 в мкл. И в этом исследовании не зафиксировано ни одного случая ЭГ. Учитывая очень малое количество пациенток с концентрацией тромбоцитов ниже 50000 в мкл, статистический анализ в этой группе проведен не был [11]. Linden O. Lee et al. проанализировали в общей сложности 573 случая проведения нейроаксиальных блокад роженицам с содержанием тромбоцитов менее 100000 в мкл. Ни одного случая появления ЭГ, требующего хирургической декомпрессии, не зафиксировано [25].

Motoshi Tanaka et al. исследовали группу пациенток с концентрацией тромбоцитов от 99000 до 50000 в мкл, получивших нейроаксиальную блокаду в родах. В данном наблюдении нижним допустимым пределом для проведения нейроаксиальной блокады был уровень тромбоцитов 50000 в мкл. Каких-либо неврологических осложнений выявлено не было. Исследователи считают, что у пациенток без преэклампсии со стабильным уровнем тромбоцитов и отсутствием клинических признаков кровотечения, нижний предел тромбоцитов для регионарной анестезии должен быть 50000 в мкл [26]. Christopher G. Goodier et al. провели анализ осложнений родов у 499 акушерских пациенток за 1997-2007 гг. и не выявили ни одного случая ЭГ. Объединив полученные данные с ранее опубликованными, авторы уточнили риск развития ЭГ у акушерских пациенток, получающих нейроаксиальную анестезию, как 0-0,6%. Brian T. Batem et al. сообщают об анализе результатов исследований, проведенных в шести учреждениях, и о 79837 акушерских эпидуральных анестезиях. В этом исследовании также не было зарегистрировано случаев ЭГ. По данным P. Gulur et al., расчетный риск ЭГ при количестве тромбоцитов от 0 до 49000 в мкл составляет 11%, от 50 000 до 69 000 в мкл – 3%, и от 70000 до 100000 в мкл – 0,2% [25].

С другой стороны, более детальный анализ показывает, что имеющихся в настоящее время данных недостаточно, чтобы уверенно предложить безопасный уровень для эпидуральной анестезии у пациенток с количеством тромбоцитов ниже 75000-80000 в мкл [27]. Например, в литературе имеются сведения о благополучно проведенных нейроаксиальных блокадах при HELLP-синдроме с концентрацией тромбоцитов у пациентки 42000 в мкл [28]. И, наоборот, о развитии краниальных или нейроаксиальных спонтанных гематом без каких-либо факторов риска и без проведения нейроаксиальной блокады [29-35], или, что чаще, при применении сочетания антикоагулянтных и дезагрегантных препаратов [28, 36]. Как правило, ведущее значение в перечисленных случаях приобретает тяжелая коагулопатия с присоединенной тромбоцитопенией, которая носит вторичный характер.

Таким образом, однозначного мнения о безопасном уровне тромбоцитов при проведении нейроаксиальных блокад у акушерских пациенток в мировом медицинском сообществе нет. Наименьший безопасный для проведения нейроаксиальной блокады уровень тромбоцитов был предложен Douglas & Ballem в 2008 г., он составил 40000 в мкл. В настоящее время большинство авторов склоняются к комплексной оценке гемостаза и клинической картины для оценки риска проведения нейроаксиальной анестезии у пациентки с тромбоцитопенией [20]. Например, у па-

циенток с ИТП активность тромбоцитов остается на достаточном уровне и при уровне в 50000 в мкл, в то время как у больных с HELLP-синдромом даже при более высокой концентрации тромбоцитов их функция может быть значительно повреждена.

В практическом руководстве по акушерской анестезиологии Американского общества анестезиологов отмечено, что количество тромбоцитов не позволяет прогнозировать осложнения нейроаксиальной анестезии. Решение анестезиолога должно быть индивидуальным и основываться на истории пациента, результатах физического обследования, клинических признаках. В рекомендациях многих общественных медицинских организаций, таких как американское «Общество регионарной анестезии и боли», «Общество акушерской анестезиологии и перинатологии», «Гематологическое общество», несмотря на наличие подробных руководств по широкому кругу других вопросов, связанных с изменением коагуляции, не уточняется количество тромбоцитов для безопасного нейроаксиального обезболивания [37]. Американское общество анестезиологов признаёт, что в настоящее время не определено количество тромбоцитов у беременных, увеличивающее риск осложнений, и предлагает проводить подсчет тромбоцитов только у женщин из группы высокого риска развития геморрагических осложнений, без определения безопасного порога концентрации тромбоцитов во всех других случаях. С другой стороны, Американский колледж акушеров и гинекологов определяет допустимый порог концентрации тромбоцитов при проведении нейроаксиальных блокад в 80000 в мкл [25].

В Австралии и Новой Зеландии национальные рекомендации (ANZCA 2008) предлагают считать условно безопасным количество тромбоцитов выше 100000 в мкл. При концентрации тромбоцитов выше 80000 в мкл – учитывать факторы риска и динамику уровня тромбоцитов. Рекомендации Британского и ирландского общества анестезиологов (2013) не содержат указаний на необходимость подсчета тромбоцитов при проведении нейроаксиальных блокад в акушерстве [38]. Однако Британское гематологическое общество рекомендует при проведении эпидуральной анестезии уровень тромбоцитов не ниже 80000 в мкл, при люмбальной пункции – не ниже 40000 в мкл. При этом допускается проведение нейроаксиальных блокад и при более низких значениях тромбоцитов от 20000 до 40000 в мкл в индивидуальном порядке [20].

Представленный обзор показывает отсутствие единого мнения в вопросе важности оценки уровня тромбоцитов при проведении нейроаксиальных блокад в акушерстве и его безопасного уровня. Тем не менее, заметно, что акцент в данной проблеме все больше смещается в сторону оценки коагуляционного статуса беременной в целом. Если еще 30 лет назад

безопасным во всем мире считался уровень 100000 тромбоцитов в мкл, в настоящее время происходит изменение границ безопасности и во многих странах этот уровень снизился до 70-80000 в мкл, а при тщательной оценке индивидуальных особенностей пациента и клинической ситуации нейроаксиальная блокада рассматривается, как возможная, в диапазоне 50-70000 в мкл. И даже уровень тромбоцитов менее 50000 в мкл, при учете соотношения риск – польза, не всегда исключает возможность проведения нейроаксиальной блокады. Разные специалисты предлагают различные конкретные пороговые значения концентрации тромбоцитов, но большинство поддерживают идею стратифицированной оценки пользы и риска. Возможно, в сочетании с клинической ситуацией, уровень тромбоцитов менее 100000 в мкл следует считать триггером для дальнейшего скрининга коагуляционного статуса пациентки и определения возможности проведения нейроаксиальной блокады.

Традиционно внимание акцентируется на подсчете количества тромбоцитов потому, что это легко измеряемый параметр. Однако более важное значение имеет функциональная активность тромбоцитов, а не их количество. Оценка функции тромбоцитов достаточно сложна, тромбоэластография и другие инструментальные методы, которые позволяют оценить функцию тромбоцитов, не являются широко доступными [37]. Несмотря на значительные изменения, которые происходят в системе коагуляции во время беременности, стандартные коагуляционные тесты, такие как протромбиновое время (ПВ), активированное частично тромбопластиновое время (АЧТВ) не изменяются во время беременности или изменяются очень незначительно и никак не отражают функцию клеточного звена гемостаза [38]. Но при тромбоцитопениях необходима более пристальная оценка именно этой функции. Оценить функциональную активность тромбоцитов возможно при помощи различных агрегометрических тестов, таких как оптическая агрегометрия, импедансная агрегометрия и интегральные эластометрические тесты.

Наиболее доступными «прикроватными» тестами, которые выполняются непосредственно анестезиологами-реаниматологами являются тромбоэластография (ТЭГ) и ротационная тромбоэластометрия (РО-ТЕМ). Оба эти теста могут выполняться с нативной или цитратной кровью. С их помощью можно быстро измерить кинетику образования сгустка, оценить все этапы формирования тромба и активность фибринолиза. Для оценки вклада тромбоцитов в процесс тромбообразования в ТЭГ используется тест на функциональный фибриноген. Его суть заключается в том, что к пробе крови добавляется ингибитор тромбоцитарного гликопротеина IIb/IIIa и образование сгустка происходит только за счет фибрина. Параллельно

проводится стандартный тест оценки коагуляции. При сравнении результатов определяется разница между двумя амплитудами кривых тромбообразования (МАр), которая и отражает вклад тромбоцитов в этот процесс. В норме МАр составляет 30-40 мм. В том случае, когда при снижении концентрации тромбоцитов эта амплитуда остается в пределах указанных значений, можно говорить о сохранной функции тромбоцитов [39].

Применение указанных интегральных тестов оценки коагуляции в акушерской практике хорошо изучено при акушерских кровотечениях и практически не используется для оценки риска проведения нейроаксиальных блокад. Тем не менее, появляются исследования и в этом направлении. Orlikowski et al. оценили количество тромбоцитов, параметры ТЭГ, время свертывания крови и время кровотечения у здоровых беременных женщин и у пациенток с преэклампсией. Было выявлено, что максимальная амплитуда (МА) остается в пределах нормы, пока количество тромбоцитов не снижается до 54000 в мкл. На основании этого исследования был сделан вывод о безопасном уровне тромбоцитов у беременных в 75000 в мкл, который должен обеспечивать адекватный гемостаз. Однако в настоящее время нет исследований, подтверждающих, что нормальные показатели ТЭГ, прежде всего, максимальная амплитуда (МА), коррелируют с безопасным применением эпидуральной анальгезии, и полученные данные требуют дальнейшего исследования [38]. В другом исследовании Jeffrey Huang et al. проанализировали 24 случая нейроаксиальных блокад у беременных с тромбоцитопенией с дополнительной оценкой коагуляции с помощью ТЭГ. Исследователи пришли к выводу о возможности проведения нейроаксиальной блокады при уровне тромбоцитов выше 56000 в мкл, поскольку при этом уровне тромбоцитов сохраняется нормальная коагуляция по результатам ТЭГ [38].

Большинство авторов сходятся во мнении о необходимости индивидуальной оценки соотношения риск/польза у пациенток с тромбоцитопениями при решении вопроса о возможности выполнения нейроаксиальной блокады [7]. Во многих urgentных ситуациях риск выполнения общей анестезии с управляемым дыханием будет значительно выше риска регионарной анестезии. Например, риск субарахноидального кровоизлияния у пациентки с гипертензией и тромбоцитопенией будет выше при выполнении общей анестезии. Выбор метода обезболивания у пациенток с тромбоцитопенией в сочетании с «полным желудком» или «трудными дыхательными путями» в экстренной ситуации также должен решаться в пользу регионарных методов анестезии. В литературе предложены разные пороговые значения тромбоцитопении, допускающие проведение нейроаксиальных

блокад, однако большинство авторов сходятся во мнении о необходимости стратифицированного анализа рисков и пользы [40].

По нашему мнению, необходим дифференцированный подход при решении вопроса о проведении регионарных блокад у пациенток с тромбоцитопениями. Прежде всего, должны быть установлены ее причины, исключены тяжелые осложнения беременности или патологические состояния, не связанные с беременностью, симптомом которых может быть тромбоцитопения. Следующим этапом должна быть интегральная оценка гемостаза, например, проведение тромбоэластографии или ротационной тромбоэластометрии с использованием специальных тестов для оценки вклада тромбоцитов в общую коагуляцию и их функциональной активности [23, 41]. При отсутствии нарушений коагуляции, по результатам перечисленных дополнительных исследований, проведение нейроаксиальной блокады возможно без увеличения риска развития осложнений. Уровень тромбоцитов 100×10^9 необходимо считать своеобразным триггером для дополнительного обследования пациенток при необходимости проведения нейроаксиальной блокады.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gernsheimer T. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013;121(1):38-47. doi:10.1182/blood-2012-08-448944.
- Cines DB. Thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2017;130(21):2271-2277. doi:10.1182/blood-2017-05-781971
- Kasai J, Aoki Sh, Kamiya N, et al. Clinical features of gestational thrombocytopenia difficult to differentiate from immune thrombocytopenia diagnosed during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;41(1):44-49. doi:10.1111/jog.12496.
- Swanepoel AC. Erythrocyte-Platelet Interaction in Uncomplicated Pregnancy. Microscopy and Microanalysis. 2014;20:1848-1860. doi:10.1017/s1431927614013518.
- Бышевский А.Ш., Матейкович Е.А., Пустынников А.В. с соавт. Эффекты эстрогенов и гестагенов на гемостаз. Медицинская наука и образование Урала. 2007. №4. С. 81-86. [Byshevsky AS, Mateykovich EA, Pustynnicov AV. Effects of estrogen and gestagen on hemostasis. *Medical science and education of the Urals*. 2007;(4):81-86. (In Russ.)].
- Asif N. Thrombocytopenia in Pregnancy. *Hematology & Transfusion International Journal*. 2017;5(5):1-4. doi:10.15406/htij.2017.05.00133.
- Jodkowska A, Martynowicz H, Kaczmarek-Wdowiak B, et al. Thrombocytopenia in pregnancy – pathogenesis and diagnostic approach. *Poland Postepy Hig Med Dosw*. 2015;(69):1215-1221. doi: 10.5604 / 17322693.1179649.
- Elmukhtar H. Thrombocytopenia in Hypertensive Disease of Pregnancy. *J Obstet Gynaecol India*. 2013;63(2):96-100. doi:10.1007/s13224-012-0257-2.
- Wang X, Xu Y, Luo W, et al. Thrombocytopenia in pregnancy with different diagnoses Differential clinical features, treatments, and outcomes. *Medicine*. 2017;96(29):1-5. doi:10.1097/md.0000000000007561.
- Dikman D, Elstein D, Sch. Levi G, et al. Effect of thrombocytopenia on mode of analgesia/anesthesia and maternal and neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(6):597-602. doi:10.3109/14767058.2013.836483
- Bateman BT. Anesthesiologist as Epidemiologist Insights from Registry Studies of Obstetric Anesthesia-related Complications. *Anesthesiology*. 2014;120(6):1311-1312. doi: 10.1097/aln.0000000000000252.
- Ciobanu AM, Colibaba S, Cimpoca B. Thrombocytopenia in Pregnancy. *MAEDICA – A Journal of Clinical Medicine*. 2016;11(5):55-60.
- Hawkins JL, Chang J, Palmer SK, et al. Anesthesia-Related Maternal Mortality in the United States: 1979-2002. *Obstet Gynecol*. 2011;117(1):69-74. doi:10.1097/01.aoa.0000410759.43471.f3
- Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения. /Под ред. Куликов А.В., Шифман Е.М. М.:Медицина, 2018. [Kulikov AV, Shifman EM, editors. *Anesthesia, intensivnaja terapija i reanimacija v akusherstve i ginekologii. Klinicheskierekomendacii*. Moscow: Medicine, 2018. (In Russ.)].
- Lagerkranser M. Neuraxial blocks and spinal haematoma: Review of 166 case reports published 1994-2015. Part 1: Demographics and risk-factors. *Scand J Pain*. 2017;15(1):118-129. Doi: 10.1016/j.sjpain.2016.11.00.
- Lagerkranser M., Lindquist C. Neuraxial blocks and spinal haematoma: Review of 166 cases published 1994 – 2015. Part 2: diagnosis, treatment, and outcome. *Scand J Pain*. 2017;15(1):130-136. doi: 10.1016/j.sjpain.2016.11.009.
- Bateman BT, Mhyre JM, Ehrenfeld J et al. The Risk and Outcomes of Epidural Hematomas After Perioperative and Obstetric Epidural Catheterization: A Report from the Multicenter Perioperative. *Survey of Anesthesiology*. 2013;57(6):296-298. doi:10.1097/01.sa.0000435539.12797.60
- Pitkänen MT, Aromaa U, Cozanitis DA, Förster JG. Serious complications associated with spinal and epidural anaesthesia in Finland from 2000 to 2009. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57(5):553-564. doi:10.1111/aas.12064.
- Ehrenfeld JM, Agarwal AK, Henneman JP, Sandberg WS. Estimating the Incidence of Suspected Epidural Hematoma and the Hidden Imaging Cost of Epidural Catheterization: A Retrospective Review of 43,200 Cases. *Reg Anesth Pain Med*. 2013;(38): 409-414. doi:10.1097/AAP.0b013e31829ecfa6.
- Van Veen JJ. The risk of spinal haematoma following neuraxial anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals. *Br J Haematol*. 2010;148(1):15-25. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07899.x
- Gulur P, Tsui B, Pathak R et al. Retrospective analysis of the incidence of epidural haematoma in patients with epidural catheters and abnormal coagulation parameters. *Br J Anaesth*. 2015;114(5):808-11. doi: 10.1093/bja/aeu461.
- Beilin Y, Bodian CA, Haddad EM, Leibowitz AB. Practice Patterns of Anesthesiologists Regarding Situations in Obstetric Anesthesia Where Clinical Management Is Controversial. *Anesth Analg*. 1996;83(4):735-41. doi:10.1097/00000539-199610000-00013.
- Ruppen W, Derry Sh, McQuay H, Moore RA. Incidence of Epidural Hematoma, Infection, and Neurologic Injury in Obstetric Patients with Epidural Analgesia/Anesthesia. *Anesthesiology*. 2006;(2):394-399. doi:https://doi.org/10.1097/00132582-200703000-00003.
- Ray NP. Can We Continue to Deny Neuraxial Anesthesia to Other-wise-Healthy Parturients With Thrombocytopenia? *Anesth Analg*. 2017; 124(2):704-705. doi:10.1213/ane.0000000000001785.

25. Lee LO, Bateman BT, Kheterpal S et al. Risk of Epidural Hematoma after Neuraxial Techniques in Thrombocytopenic Parturients. A Report from the Multicenter Perioperative Outcomes Group. *Anesthesiology*. 2017;(6):1053-1064. doi:10.1097 / ALN.0000000000001630.
26. Tanaka M, Balki M, McLeod A et al. Anestesia Regional e Trombocitopenia Não Pré-Eclâmptica; Hora de Repensar o Nível Seguro de Plaquetas. *Rev Bras Anesthesiol*. 2009;(2):142-153. doi:10.1590/s0034-70942009000200002.
27. Goodier CG, Lu JT, Hebbal L et al. Neuraxial Anesthesia in Parturients with Thrombocytopenia: A Multisite Retrospective Cohort Study. *Anesth Analg*. 2015;121(4):988-991. doi:10.1213/ane.0000000000000882.
28. Liu JZ. Uneventful Spinal Anesthesia in a Patient with Precipitous Drop of Platelet Secondary to HELLP Syndrome: A Case Report and Review of Literatures. *Open J Anesthesiol*. 2012;(2):138-141. doi:10.4236/ojanes.2012.24031.
29. Patabendige M. Acute subdural haemorrhage in the postpartum period as a rare manifestation of possible HELLP (haemolysis, elevated liver enzymes, and low-platelet count) syndrome: a case report. *BMC Res Notes*. 2014;7(1):408. doi:10.1186/1756-0500-7-408.
30. Richa F, Chalhoub V, El-Hage C. Subdural hematoma with cranial nerve palsies after obstetric epidural analgesia. *Int J Obstet Anesth*. 2015;24(4):390-1. doi: 10.1016/j.ijoa.2015.05.006.
31. Lim G, Zorn JM, Dong YJ, et al. Subdural Hematoma Associated With Labor Epidural Analgesia A Case Series. *Reg Anesth Pain Med*. 2016;(5):628-631. doi:10.1097/01.aoa.0000521268.10760.69.
32. Won JCh, Ji YK, Hyeok JY, et al. Postpartum spinal subdural hematoma: irrelevant epidural blood patch: a case report. *Korean J Anesthesiol*. 2016;69(2):189-192. doi:10.4097/kjae.2016.69.2.189.
33. Bakar B. Life-threatening acute subdural haematoma after combined spinal-epidural anaesthesia in labour. *Braz J Anesthesiol (English Edition)*. 2015;65(5):417-420. doi:10.1016/j.bjane.2013.07.002.
34. Goyal LD. Caudaequina syndrome after repeated spinal attempts: A case report and review of the literature. *Saudi J Anaesth*. 2015;9(2):214-216. doi:10.4103/1658-354x.152892.
35. Skret-Magierlo J, Barnas E, Sek-Klebukowska B, et al. Intracranial hematoma as the cause of headache after subarachnoid anesthesia for cesarean section-a case report. *Ginekol Pol*. 2014;85(1):58-61. doi:10.17772/gp/1692.
36. Siasios ID, Vakharia K, Gibbons KJ, Dimopoulos VG. Large, spontaneous spinal subdural-epidural hematoma after epidural anesthesia for caesarean section: Conservative management with excellent outcome. *Surg Neurol Int*. 2016; 22(7Suppl 25). doi:10.4103/2152-7806.191073.
37. Camann W. Obstetric Neuraxial Anesthesia Contraindicated? Really? Time to Rethink Old Dogma. *Anesth Analg*. 2015;(4):846-848. doi:10.1213/ane.0000000000000925.
38. Katz D. Disorders of coagulation in pregnancy. *Br J Anaesth*. 2015;115(2):75-88. doi:10.1093/bja/aev374.
39. Буланов А.Ю., Яцков К.В., Буланова Е.Л., Доброва Н.В. Тромбоэластография: клиническая значимость теста на функциональный фибриноген. Вестник интенсивной терапии. 2017. № 1. С. 5-11. [Bulanov AY, Yatskov KV, Bulanova EL, Dobrovrova NV. Thromboelastography: the clinical significance of the test for functional fibrinogen. *Herald of Intensive Care*. 2017;(1):5-11. (In Russ.)].
40. Adler M, Ivic S, Bodmer NS et al. Thromboelastometry and Thromboelastography Analysis under Normal Physiological Conditions – Systematic Review. *Transfusion Medicine et Hemotherapy*. 2017;(44):78-83. doi:10.1159/000464297.
41. Thomas O. Rotational thromboelastometry and multiple electrode platelet aggregometry in four patients with abnormal routine coagulation studies before removal of epidural catheters after major surgery: a case series and research study. *J Med Case Rep*. 2013;7(1):282 doi:10.1186/1752-1947-7-282.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Плахотина Елена Николаевна, д.м.н., заведующая отделением анестезиологии и реанимации, Видновский перинатальный центр (Видное, Россия). E-mail: enp2004@inbox.ru.

Белюсова Тамара Николаевна, к.м.н., главный врач, Видновский перинатальный центр (Видное, Россия). E-mail: beltamara1@mail.ru.

Кузина Наталья Борисовна, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, Видновский перинатальный центр (Видное, Россия). E-mail: natal.kuzina2010@yandex.ru.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 12.03.2019 г.

AUTHOR CREDENTIALS

Elena N. Plakhotina, M.D. (Doctor of Medicine), Head of Anaesthesiology and Resuscitation, Vidnovsky Perinatal Center (Vidnoe, Russia). E-mail: enp2004@inbox.ru.

Tamara N. Belousova, Cand. Sci. (Med), Chief doctor Vidnovsky Perinatal Center (Vidnoe, Russia). E-mail: beltamara1@mail.ru.

Natalia B. Kuzina, Anaesthesiologist-Resuscitator of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Vidnovsky Perinatal Center (Vidnoe, Russia). E-mail: natal.kuzina2010@yandex.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 12.03.2019

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

«Правила» для авторов разработаны в соответствии с едиными требованиями Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и Комитета по публикационной этике (COPE).

Все статьи, принятые к рассмотрению, рецензируются. Использование двойного «слепого» рецензирования необходимо для улучшения качества принятых к печати статей. Все рецензенты – высококвалифицированные ученые, обладающие глубокими профессиональными знаниями и опытом работы по конкретному научному направлению. Это – члены редакционной коллегии, приглашенные эксперты, ведущие специалисты НИИ страны. В процессе рецензирования рецензенты придерживаются базовых принципов, сформулированных COPE. Любая рукопись, поданная на экспертизу, должна рассматриваться как конфиденциальный документ. Недопустимо ее обсуждение с другими экспертами без предварительного разрешения главного редактора.

Датой поступления статьи считается время поступления окончательного (переработанного) варианта статьи.

1. СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо загрузить файлы со сканированными изображениями сопроводительных документов. Статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в необходимых случаях – экспертным заключением, а также заключением этического комитета на проведение публикуемого исследования.

Нельзя направлять в редакцию работы, напечатанные или отправленные в иные издания.

2. ПОРЯДОК ОФОРМЛЕНИЯ ТИТУЛЬНОГО ЛИСТА

- Заглавие статьи должно быть лаконичным и информативным без использования аббревиатур;

- аффилиция (полное наименование учреждения, в котором работает автор (ы), если учреждений несколько – прономеровать надстрочно). В англоязычной аффилиции не рекомендуется писать аббревиатуру названия организации.

- на отдельной странице указываются дополнительные сведения о каждом авторе, необходимые для обработки журнала в РИНЦ: Ф.И.О. полностью на русском языке и в транслитерации, e-mail, почтовый адрес организации для контактов с авторами статьи (можно один на всех авторов).

При переводе фамилии авторов рекомендуется транслитерировать по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.

Для всех авторов следует указать ORCID ID. Для этого автору необходимо зарегистрироваться на сайте <http://orcid.org/> и получить идентификационный номер. Информацию о себе необходимо указать на английском языке.

3. ЭТИЧЕСКИЕ СТАНДАРТЫ

3.1. Исследования с участием человека

Рукописи, подаваемые для публикации, должны содержать заявление о том, что исследования на людях были одобрены соответствующим комитетом по этике и проводились в соответствии с

- этическими стандартами, изложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (этическими принципами медицинских исследований с участием человека) пересмотра 2013 г., перевод на русский язык;

- Рекомендациями по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах, подготовленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (раздел «Защита участников исследования», перевод на русский язык, раздел II E).

В рубрике «Материалы и методы» должно быть указано о получении информированного согласия лиц, включенных в исследование. Детали, способствующие персонификации пациентов, должны быть исключены.

Призываем рецензентов обращать внимание на этические аспекты работ и сообщать редактору о возможных нарушениях в исследовании.

3.2. Исследования с участием животных

Экспериментальные исследования на животных должны соответствовать международным и национальным нормативным актам, рекомендациям и российским нормативно-правовым документам обращения с лабораторными животными:

- Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях: EST №123 от 18 марта 1986 г., Страсбург;

- Приказом Минздрава России от 01.04.2016 №199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (Зарегистрировано в Минюсте России 15.08.2016 №43232);

- ГОСТ 33044-2014. Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики (введен в действие Приказом Росстандарта от 20.11.2014 №1700-ст).

При направлении в журнал результатов экспериментальных исследований в сопроводительном письме необходимо подтвердить, что в обращении с животными соблюдены юридические и этические нормы.

4. ОФОРМЛЕНИЕ СТАТЬИ

Текст статьи должен быть представлен в формате MS (*.doc, *.docx), шрифт Times New Roman, размер кегля 14 pt, междустрочный интервал 1,5 pt, размер полей не менее 2,5 см с каждой стороны страницы. Все страницы должны быть пронумерованы.

Объем статей не должен превышать 18 страниц (включая иллюстрации, таблицы, резюме и список литературы), клинического случая – 4-5 страниц, обзора – 20 страниц, рецензий и информационных сообщений – 3 стр.

Структурированное резюме должно отражать содержание статьи включать пять обязательных разделов, отражающих хронологический порядок проведения исследования: обоснование, цель, методы, результаты и заключение. Должно сопровождаться ключевыми словами (не более 3–5), отражающими тематику статьи и облегчающими поиск статьи в информационных поисковых системах.

5. ТРЕБОВАНИЯ К РИСУНКАМ

Цветные штриховые рисунки: формат файла – TIFF (расширение *.tiff) с разрешением 300 dpi (пиксели на дюйм); возможно использование сжатия LZW или другого. Текст на иллюстрациях должен быть четким.

Иллюстрации к статье (графики, диаграммы, схемы) могут быть помещены в текст, рисунки и фотографии – присланы отдельными файлами в исходном формате.

6. СОКРАЩЕНИЯ

Аббревиатура должна быть расшифрована при первом упоминании в тексте; исключения составляют единицы измерения. Не используйте аббревиатуры, если употребляете термин в тексте менее трех раз. Сокращения и аббревиатуры в таблицах и рисунках должны быть расшифрованы в примечании независимо от основного текста. Аббревиатуры на английском языке расшифровывают и переводят на русский язык.

7. ОФОРМЛЕНИЕ ТАБЛИЦ

Сверху справа необходимо обозначить номер таблицы (если таблиц больше, чем одна), ниже дается ее название. Сокращения слов не допускаются. Все цифры в таблицах должны быть обработаны статистически. Таблицы можно присылать в тексте, не вынося на отдельные страницы. Названия таблиц необходимо переводить на английский язык.

8. БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ СПИСКИ

Правила оформления библиографии (пристатейных списков литературы) должны быть основаны на требованиях Международного комитета редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE), а так же Правилах представления журналов в РИНЦ и требованиях ВАК.

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов и организаций, в которых они работают.

В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы – не более 50, в лекциях и других материалах – до 15.

Библиография должна содержать, помимо основополагающих работ, публикации за последние 5 лет. В списке литературы все работы перечисляются в порядке их цитирования. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Название англоязычных журналов следует приводить в сокращении в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine (NLM Catalog). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Библиографические списки (References) должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). В тех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор (Digital Object Identifier - DOI), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Проверять наличие doi у статьи следует на сайте

<http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Последний сайт, помимо DOI, автоматически генерирует правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в стиле цитирования AMA.

Статья, не рекомендованная решением редакционной коллегии к публикации, к повторному рецензированию не принимается.

Оплата за публикацию рукописей, а также гонорары не предусмотрены. Статьи размещены в свободном доступе на сайте НИИ www.kkbo.ru и платформе Научной электронной библиотеки eLIBRARY.ru

Автор, поставив свою подпись под статьей, передает свои права на издание.

Редакция не несет ответственность за приводимую авторами недостоверную информацию.

Редакция имеет право вносить литературную правку и изменять дизайн иллюстративного материала, не искажая смысла представленной информации.

9. АВТОРСКИЕ ПРАВА

Авторы, публикующие статьи в журнале, соглашаются со следующими условиями:

а. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и передают журналу право первой публикации вместе с работой, одновременно лицензируя ее на условиях Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным указанием авторства и ссылкой на оригинальную публикацию в этом журнале.

б. Авторам разрешается размещать их работу в сети Интернет (например, на их персональном веб-сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению, а также к большему количеству ссылок на опубликованную работу (См. The Effect of Open Access).

с. Авторы согласны на литературное редактирование статьи редакцией журнала.

д. Статья может быть выбрана членами редакционной коллегии для перевода на английский язык.

10. КОНТАКТЫ

Получить справочную информацию и направить материалы для опубликования можно по e-mail: imk-journal@mail.ru
Телефон редакции: +7(861)252-83-34

350029, Краснодар, ул. Российская, 140, Центр грудной хирургии

Главному редактору, д.м.н., профессору, академику РАН В.А. Порханову