

Наименование издания:

«Инновационная
медицина Кубани»
№ 2(18)/2020

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-journal@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:

К.С. Тальчук,
О.А. Резникова

Адрес типографии:

ООО «Полибит 1»,
350020, г. Краснодар,
ул. Дзержинского, 5
Заказ № от 00.00.2020 г.
Дата выхода: 00.00.2020 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. 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

№ 2(18) · 2020

DOI: 10.35401/2500-0268

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
(Люксембург)

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

П. Филосо, 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.м.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)

М.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
#2(18)/2020

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:
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:
PI # FS 77-63978
Published quarterly

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

Translators:
K.S. Talchuk,
O.A. Reznikova

Printing office:
JSC "Politbit 1",
5, Dzerzhinskogo,
Krasnodar, 350020
Order # , 00.00.2020
Issue date 00.00.2020

The editorial board of the
journal reports 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. 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.

Innovatsionnaya meditsina Kubani [Innovative medicine of Kuban]

Peer-reviewed scientific and practical journal

Volume 18 Issue 2 June 2020

DOI: 10.35401/2500-0268

Editor-in-Chief:

Vladimir A. Porhanov, Professor, Dr. of Sci. (Medicine),
Academician of Russian Academy of Sciences (Krasnodar)

EDITORIAL BOARD

Elena D. Kosmacheva, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Krasnodar)

Gerasim G. Muzlaev, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Krasnodar)

Asker A. Afaunov, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Krasnodar)

Gilbert Massard, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Luxembourg)

Gonzalo Varela, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Salamanca, Spain)

Pier L. Filosso, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Torino, Italy)

Aleksandr A. Vorotnikov, Dr. of Sci.
(Medicine), Professor (Stavropol)

Aleksandr N. Blazhenko, Dr. of Sci.
(Medicine), Professor (Krasnodar)

Marianna A. Barabanova, Dr. of Sci.
(Medicine), Professor (Krasnodar)

Natalya E. Ivanova, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Saint Petersburg)

Mikhail I. Kogan, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Rostov-on-Don)

Vladimir L. Medvedev,
Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Krasnodar)

Elena V. Bolotova, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Krasnodar)

Ilya V. Mikhailov, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Krasnodar)

Vladislav V. Golubtsov, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Krasnodar)

Aleksey V. Pomortsev, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Krasnodar)

Ilya M. Bykov, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Krasnodar)

Yury P. Malyshev, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Krasnodar)

Aleksandr G. Baryshev, Dr. of Sci. (Medicine)
(Krasnodar)

Larisa V. Shulzhenko, Dr. of Sci. (Medicine)
(Krasnodar)

Kirill O. Barbukhatti, Dr. of Sci. (Medicine)
(Krasnodar)

Aleksey N. Fedorchenko, Dr. of Sci. (Medicine)
(Krasnodar)

Irina A. Pashkova, Dr. of Sci. (Medicine)
(Krasnodar)

Evgeny F. Philippov, Dr. of Sci. (Medicine)
(Krasnodar)

Vyacheslav V. Tkachev, Dr. of Sci. (Medicine)
(Krasnodar)

Igor S. Polyakov, Cand. of Sci. (Medicine)
(Krasnodar)

Vasily P. Leonov, Cand. of Sci. (Techn.) (Anapa)

EDITORIAL COUNCIL

Leo A. Bockeria, Academician of Russian
Academy of Sciences, Dr. of Sci., Professor (Moscow)

Aleksandr A. Potapov, Academician of Russian
Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Moscow)

Igor I. Zatevakhin, Academician of Russian
Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Moscow)

Renat S. Akchurin, Academician of Russian
Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Moscow)

Sergey F. Goncharov, Academician of Russian
Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Moscow)

Aleksandr M. Karaskov, Academician of
Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci.
(Medicine), Professor (Novosibirsk)

Mogeli Sh. Khubutia, Academician of Russian
Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Moscow)

Igor N. Pronin, Dr. of Sci. (Medicine),
Corresponding Member of Russian Academy
of Sciences (Moscow)

Valentin E. Sinitsyn, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Moscow)

Kirill G. Zhestkov, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Moscow)

Petr K. Yablonsky, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Saint Petersburg)

Petr V. Tsarkov, Dr. of Sci.
(Medicine), Professor (Moscow)

Vladimir D. Parshin, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Moscow)

Igor E. Turin, Dr. of Sci. (Medicine), Professor
(Moscow)

Sergey N. Alekseenko, Dr. of Sci. (Medicine)
(Krasnodar)

Vladimir L. Zelman, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (Los Angeles, USA)

Raja M. Flores, Dr. of Sci. (Medicine), Professor
(New York, USA)

Peter Goldstraw, Dr. of Sci. (Medicine),
Professor (London, Great Britain)

Pascal Thomas, Dr. of Sci. (Medicine),
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.С. Бушуев, В.А. Жихарев, В.А. Порханов, В.А. Корячкин, И.Ю. Шолин, Ю.П. Малышев ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ДЕЛИРИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ТОРАКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ	6	Alexandr S. Bushuev, Vasiliy A. Zhikharev, Vladimir A. Porhanov, Viktor A. Koriachkin, Ivan Yu. Sholin, Yuriy P. Malyshev POSTOPERATIVE DELIRIUM IN ELDERLY PATIENTS AFTER THORACIC SURGERY	6
П.Г. Гаджиева, Д.Б. Гиллер, А.А. Глотов, О.Ш. Кесаев, В.В. Короев, Л.П. Северова, Я.Г. Имагожев, И.И. Мартель ЭКСТРАПЛЕВРАЛЬНЫЙ ПНЕВМОЛИЗ В ЛЕЧЕНИИ ДЕСТРУКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ	15	Patimat G. Gadzhieva, Dmitry B. Giller, Aleksey A. Glotov, Oleg Sh. Kesaev, Vadim V. Koroev, Lyudmila P. Severova, Yakub G. Imagozhev, Ivan I. Martel EXTRAPLEURAL PNEUMOLYSIS FOR CAVITARY PULMONARY TUBERCULOSIS TREATMENT	15
В.Л. Коробка, М.Ю. Кострыкин, Е.С. Пак, Р.О. Даблиз, А.М. Шаповалов ПРОГНОЗ СМЕРТИ БОЛЬНЫХ ТЕРМИНАЛЬНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ: НОВАЯ МОДЕЛЬ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ	21	Vyacheslav L. Korobka, Mikhail Yu. Kostrykin, Ekaterina S. Pak, Rashad O. Dabliz, Alexander M. Shapovalov PREDICTING DEATH IN PATIENTS WITH END-STAGE LIVER DISEASE: A NEW MODEL FOR ASSESSING DISEASE SEVERITY	21
Е.В. Ермилова, Е.В. Зиновьев, Е.Н. Ямпольская ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПОСЛЕ ЭСТЕТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗАХ БОТУЛОТОКСИНОМ ТИПА А	28	Evgeniia V. Ermilova, Evgenii V. Zinovev, Ekaterina N. Yampolskaya TREATMENT OF PAIN SYNDROM AFTER AESTHETIC BREAST SURGERY WITH BOTULINUM TOXIN TYPE A	28
С.М. Рошаль, И.А. Обухов, А.С. Ермишина, М.М. Шевелёва РЕНТГЕНОМЕТРИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ РАЗВИТИЯ ПОПЕРЕЧНОГО ПЛОСКОСТОПИЯ	35	Sergey M. Roshal, Igor A. Obukhov, Alena S. Ermishina, Maria M. Sheveleva X-RAY PREREQUISITES FOR TRANSVERSE PLATYPODIA	35
С.Б. Богданов, В.А. Аладьина, Д.Н. Марченко, А.В. Поляков, К.И. Мелконян, И.В. Гилевич, Ю.А. Богданова ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИЖИВЛЕНИЯ ПОЛНОСЛОЙНОГО КОЖНОГО АУТОТРАНСПЛАНТАТА НА ГРАНУЛИРУЮЩУЮ РАНУ	41	Sergey B. Bogdanov, Valeriya A. Aladina, Denis N. Marchenko, Andrey V. Polyakov, Karina I. Melkonyan, Irina V. Gilevich, Yulia A. Bogdanova SURGICAL ASPECTS OF FULL-THICKNESS SKIN AUTOGRAFT ENGRAFTMENT ON A GRANULATING WOUND	41
А.В. Поморцев, Ю.Ю. Дьяченко, М.А. Матосян ДОПЛЕРОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОГО КРОВОТОКА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА БЕРЕМЕННОСТИ	46	Alexey V. Pomortsev, Julia Yu. Dyachenko, Mariam A. Matosyan DOPPLEROMETRIC CHARACTERISTICS OF TROPHOBLASTIC BLOOD FLOW TO PREDICT ADVERSE PREGNANCY OUTCOME	46

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ51	EXPERIMENTAL STUDY51
И.Е. Коткас, В.П. Земляной ОЦЕНКА УЛУЧШЕНИЯ РЕГЕНЕРАТОРНОЙ СПОСОБНОСТИ ПЕЧЕНОЧНОЙ ТКАНИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ51	Inna E. Kotkas, Viacheslav P. Zemlianoi ENHANCED LIVER REGENERATION WHEN USING CELL THERAPY AFTER LIVER RESECTION51
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ57	CASE REPORTS57
В.Э. Кочарян, Т.Г. Саркисян, Г.И. Ковалев, Г.Г. Музлаев, А.И. Богров РЕДКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ СПОРАДИЧЕСКОЙ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНОЙ ГЕАНГИОБЛАСТОМЫ57	Vladimir E. Kocharyan, Tigran G. Sarkisyan, Georgy I. Kovalev, Gerasim G. Muzlaev, Andrey I. Bogrov A RARE CASE OF SPORADIC SUPRATENTORIAL HEMANGIOBLASTOMA57
А.В. Нестеренко, А.В. Шевченко, И.В. Кузьмин, К.С. Полюшкин, М.В. Левенко, М.Л. Муханов, Р.Ю. Духу, В.А. Порханов СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДВУХСТОРОННЕГО САЛЬМОНЕЛЛЕЗНОГО КОКСИТА64	Andrey V. Nesterenko, Alexander V. Shevchenko, Ilya V. Kuzmin, Kirill S. Polyushkin, Maksim V. Levenko, Mikhail L. Mukhanov, Rashid Yu. Dukhu, Vladimir A. Porhanov CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF BILATERAL SALMONELLA COXITIS64
ОБЗОР69	REVIEW69
А.И. Стукань, И.В. Гилевич, В.А. Порханов, В.Н. Бодня ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОМ С SARS COV-269	Anastasia I. Stukan, Irina V. Gilevich, Vladimir A. Porhanov, Vadim N. Bodnya PATHOGENETIC RATIONALE FOR THE USE OF CELL THERAPY IN LUNG INJURY ASSOCIATED WITH SARS-COV-269
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ79	GUIDELINES FOR AUTHORS79



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ, АВТОРЫ И ЧИТАТЕЛИ!

Этот номер журнала выходит в непростых условиях, когда все силы медицины страны и мира брошены на спасение больных от коронавирусной инфекции. Коллектив авторов также работает в напряженных условиях, но не прекращает научно-исследовательскую работу и приглашает коллег к дискуссии на страницах журнала.

В рамках сложившейся эпидемиологической ситуации будет интересен литературный обзор кубанских ученых. Учитывая темпы распространения инфекции, отсутствие вакцины для предотвращения инфицирования вирусом SARS-CoV-2 и эффективных способов лечения, очевидно, что необходима разработка стратегии терапии тяжелого течения пневмонии при COVID-19 с целью снижения количества летальных исходов. Представленные результаты обзора показали, что клеточную терапию можно рассматривать не только как регенеративную технологию, но и с позиций противовирусной иммуномодулирующей терапии.

В этом выпуске представлена разработка простого и точного метода прогнозирования развития послеоперационного делирия у пациентов после торакальных операций. Предсказать его развитие можно математически, используя формулу, которую предлагают авторы исследования.

Освещены результаты применения малоинвазивного метода лечения деструктивного туберкулеза легких. Экстраплевральный пневмолиз позволяет достичь положительного эффекта у большинства больных при локализации процесса в верхних отделах легкого при отсутствии грубых фиброзных изменений в стенке каверны.

Описан новый оригинальный способ, повышающий точность оценки риска наступления смерти больного циррозом печени в течение одного года в любое время его применения. Эта методика позволит объективно определять приоритетность выполнения трансплантации печени.

Интраоперационное использование стволовых клеток при резекции печени с непосредственной их доставкой к органу является эффективным способом влияния на репаративную регенерацию печеночной ткани и восстановление функции печени в послеоперационном периоде. Это доказано в описанном экспериментальном исследовании.

Уверен, врачи, работающие во время пандемии, трудятся на пике своих возможностей и сил. Свой весомый вклад вносят и ученые всего мира, разрабатывая вакцину, препараты для лечения этой тяжелой инфекции. Всем вам, мои дорогие коллеги, хочу пожелать здоровья и крепости духа. Тот, кто не сдастся, тот никогда не проигрывает!

Хочу поблагодарить всех авторов за интерес к нашему изданию и приглашаю к дальнейшей совместной деятельности на его страницах.

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

DOI: 10.35401/2500-0268-2020-18-2-6-14

А.С. Бушуев¹, В.А. Жихарев^{1*}, В.А. Порханов^{1,3}, В.А. Корячкин², И.Ю. Шолин¹, Ю.П. Малышев^{1,3}

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ДЕЛИРИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ТОРАКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ

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

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия

✉ * В.А. Жихарев, ГБУЗ НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, e-mail: Vasili290873@mail.ru

Поступила в редакцию 13 февраля 2020 г. Исправлена 11 марта 2020 г. Принята к печати 24 апреля 2020 г.

Актуальность	Послеоперационный делирий – одно из наиболее тяжелых и распространенных осложнений после торакальных операций у пациентов пожилого возраста.
Цель	Разработка простого и точного метода прогнозирования развития послеоперационного делирия у больных после торакальных операций.
Материал и методы	Проведено обсервационное когортное исследование 303 пациентов, подвергшихся лобэктомии по поводу онкологических заболеваний. Проанализированы характер анестезии и оперативного вмешательства, особенности волевого статуса и гемодинамические изменения в периоперационном периоде, оценены лабораторные показатели периоперационного периода.
Результаты	Послеоперационный делирий выявлен у 43 (14,2%) пациентов из 303, включенных в исследование. К немодифицируемым факторам его развития отнесены: возраст, нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, алкоголизм, хроническая сердечная недостаточность, более тяжелый физический статус по классификации Американского общества анестезиологов (англ. American Society of Anesthesiologists, ASA); к модифицируемым – длительность однократной вентиляции, эпизоды периоперационной гипотонии и гипоксемии, использование опиоидов, интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде и сниженная кислородтранспортная функция крови. Кроме того, ряд лабораторных показателей (альбумин крови, глюкоза крови, лейкоцитоз), отражающих степень хирургического стресса, также могут быть полезны в прогнозировании.
Выводы	Составлен прогностический коэффициент с процентом конкордантности 99,9 и Somers' D 0,998. Прогностический коэффициент равен сумме произведений: $(-3,5367) \times$ интенсивность боли по 10-балльной визуально-аналоговой шкале через 1 ч после операции; $2,2037 \times$ уровень альбумина крови на следующее утро после операции; $(-4,8151) \times$ уровень глюкозы крови на следующее утро после операции.
Ключевые слова:	послеоперационный делирий, однократная вентиляция, гипоксемия, болевой синдром, гипоальбуминемия, гипергликемия.
Цитировать:	Бушуев А.С., Жихарев В.А., Порханов В.А., Корячкин В.А., Шолин И.Ю., Малышев Ю.П. Послеоперационный делирий у пациентов пожилого возраста после торакальных операций. <i>Инновационная медицина Кубани</i> . 2020;18(2):6–14. doi:10.35401/2500-0268-2020-18-2-6-14

**Alexandr S. Bushuev¹, Vasily A. Zhikharev^{1*}, Vladimir A. Porhanov^{1,3},
Viktor A. Koriachkin², Ivan Yu. Sholin¹, Yuriy P. Malyshev^{1,3}**

POSTOPERATIVE DELIRIUM IN ELDERLY PATIENTS AFTER THORACIC SURGERY

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

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

³ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

✉ * Vasily A. Zhikharev, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, 167, 1st May str., Krasnodar, 350086, e-mail: Vasili290873@mail.ru

Received 13 February 2020. Received in revised form 11 March 2020. Accepted 24 April 2020.

Background	Postoperative delirium is one of the most severe and common complications of thoracic surgery in elderly patients.
Objective	To establish a simple and accurate method for predicting the development of postoperative delirium in patients after thoracic surgery.
Material and methods	We performed an observational cohort study of 303 patients who underwent lobectomy for oncological diseases. The nature of anesthesia and surgical intervention, features of the volume status and hemodynamic changes during the perioperative period were analyzed, laboratory indicators of this period are evaluated.

Results	Of 303 patients, 43 (14.2%) developed postoperative delirium. Non-modifiable factors for the development of postoperative delirium include age, history of cerebrovascular accident, alcohol misuse disorder, chronic heart failure, more severe physical status according to the ASA (American Society of Anesthesiologists) Physical Status Classification System. Modifiable factors are the following: the duration of one-lung ventilation, episodes of perioperative hypotension and hypoxemia, the use of opioids, the intensity of the pain syndrome in the postoperative period, and reduced oxygen transport function of the blood. A number of laboratory parameters (blood albumin, blood glucose, leukocytosis), reflecting the degree of surgical stress, may also be useful in postoperative delirium predicting.
Conclusion	A prognostic coefficient was compiled with a concordance of 99.9 and Somers' D 0.998. It is equal to the sum of the products: (–3.5367) multiplied by pain intensity on a 10 cm Visual Analogue Scale an hour after surgery; 2.2037 multiplied by the blood albumin level the morning after surgery; (–4.8151) multiplied by the blood glucose level the morning after surgery.
Keywords:	postoperative delirium, one-lung ventilation, hypoxemia, pain syndrome, hypoalbuminemia, hyperglycemia.
Cite this article as:	Bushuev A.S., Zhikharev V.A., Porhanov V.A., Koriachkin V.A., Sholin I.Yu., Malyshev Yu.P. Postoperative delirium in elderly patients after thoracic surgery. <i>Innovative Medicine of Kuban</i> . 2020;18(2):6–14. doi:10.35401/2500-0268-2020-18-2-6-14

ВВЕДЕНИЕ

Послеоперационный делирий (ПОД) – экологически неспецифический органический церебральный синдром, характеризующийся одновременным нарушением сознания и внимания, восприятия, мышления, памяти, психомоторного поведения, эмоций, цикличности сна и бодрствования (МКБ-10, F05.8). В хирургии, в том числе торакальной, частота встречаемости ПОД колеблется от 5,3 до 53% [1, 2], причем вероятность его возникновения значительно увеличивается с возрастом пациентов [3].

Развитие ПОД сопряжено с увеличением длительности пребывания пациентов как в отделениях реанимации и интенсивной терапии, так и в стационаре [4, 5]. Метаанализ показал, что ПОД во время госпитализации в 10 раз увеличивает риск развития деменции, независимо от таких факторов, как возраст, пол и сопутствующие заболевания [6]. Кроме того, установлено, что смертность у пациентов при возникновении ПОД существенно выше по сравнению с больными, у которых делирий не наблюдался [7].

Учитывая вышеизложенное, прогнозирование развития ПОД является одной из основных задач анестезиолога и имеет первостепенное значение в своевременном установлении вероятности его возникновения [8].

ЦЕЛЬЮ

исследования явилась разработка способа прогнозирования развития послеоперационного делирия у пациентов пожилого возраста, подвергнутых лобэктомии по поводу рака легкого.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Осуществлен ретроспективный анализ 303 медицинских карт пациентов, которым проведена лобэктомия по поводу рака легкого в НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского с 2016 по 2019 г. Возраст па-

циентов составил от 65 до 74 лет, из них 199 мужчин и 104 женщины, масса тела исследуемых – от 60 до 98 кг.

Критерии включения: возраст – 65 лет и старше, анестезиологический риск по классификации Американского общества анестезиологов (ASA) – II или III класс. Критерии исключения: психические заболевания в анамнезе и нарушение зрения, языковой барьер.

В предоперационном периоде регистрировали основное и сопутствующие заболевания, а также физическое состояние пациента. Алкогольную зависимость пациента определяли по Мичиганскому тесту (англ. Michigan Alcohol Screening Test, MAST), где 5 баллов и более интерпретировали как положительный результат [9]. Оценивали общий и биохимический анализ крови, коагулограмму, результаты тредмил-теста, данные эхокардиоскопии (ЭХО-КС) и спирографии.

С целью премедикации пациенту на ночь перед операцией назначали 0,1 мг феназепама. Утром больного транспортировали в предоперационную комнату, где ему проводили катетеризацию центральной вены со стороны операции и лучевой артерии.

Эпидуральную блокаду выполняли на уровне Th5–Th6. После укладки пациента на операционный стол в эпидуральный катетер вводили тест-дозу (3,0 мл 0,25%-го раствора ропивакаина), затем начинали инфузию 0,2%-го раствора ропивакаина со скоростью 8–10 мл/ч. После преоксигенации (до достижения концентрации кислорода на выдохе >80%) проводили индукцию анестезии – 2 мг/кг пропофола, 2 мкг/кг фентанила. Интубацию трахеи и главного бронха осуществляли трубкой Карленса после введения 1 мг/кг рокурония бромид. Однолегочную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили в протективном режиме с положительным давлением в конце выдоха – 5 см вод. ст. (давление вдоха подбирали по достижении дыхательного объема 4–6 мл/кг массы тела).

Анестезия поддерживалась ингаляцией севофлурана (0,5–0,7 МАК) в режиме minimal flow. Операцию выполняли в положении пациента «лежа на боку». Перед кожным разрезом, торакотомией и удалением препарата внутривенно вводили 1 мкг/кг фентанила. Миорелаксацию осуществляли инфузией рокурония бромидом со скоростью 0,3 мг/кг/ч. Интраоперационная инфузия осуществлялась раствором Рингера со скоростью 2–5 мл/кг/ч.

Во время операции мониторинг осуществляли по Гарвардскому стандарту.

По окончании операции опорожняли эндобронхиальную манжету, подтягивали двухпросветную трубку в трахею и транспортировали пациентов в отделение реанимации, где в ближайшие 20 мин после восстановления сознания, клинически адекватного дыхания и стабильной гемодинамики экстубировали трахею. Послеоперационное ведение осуществляли по основным принципам концепции fast-track. Интенсивность болевого синдрома оценивали по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Анальгезию проводили путем эпидуральной инфузии 0,2%-го раствора ропивакаина, при необходимости внутривенно вводили 2,0 мл 5%-го раствора трамадола или 2,0 мл 5%-го раствора кетонала, а при болевом синдроме 4 балла по ВАШ и более использовали 20 мг промедола.

Степень возбуждения/седации оценивали по Ричмондской шкале (англ. Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS) и, если показатель был равен или больше –3, определяли уровень спутанности сознания с помощью протокола CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit) [10] в первые трое суток послеоперационного периода.

Учитывали характер оперативного вмешательства и его длительность, тип анестезии, особенности волевого статуса и гемодинамические изменения в периоперационном периоде, а также результаты лабораторных исследований на следующее утро после операции (гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, общий белок и альбумин, мочевины, креатинин, лактат, глюкоза, PaO_2 , $PaCO_2$, $ScvO_2$, SaO_2 , K^+ , Na^+). Снижение среднего артериального давления на 20% и более трактовали как артериальную гипотонию [11].

Статистический анализ базы цифровых данных выполнен с помощью статистического пакета SAS 9.4. Использовали кластерный анализ по качественным и количественным признакам; таблицы сопряженности; проверку нормальности распределения количественных признаков; сравнение в группах наблюдений всех основных параметров распределения количественных признаков; корреляционный анализ с коэффициентами Пирсона и Спирмена; каноническую корреляцию; логистическую регрессию. Значение уровня статистической значимости больше 0,05 принимали за нулевую гипотезу.

Таблица 1
Сопряженность делирия с другими качественными показателями

Table 1
The correlation between delirium and other qualitative indicators

Качественный показатель	Критерий χ^2	P	V-коэффициент Крамера
ASA	5,621	0,017	0,152
Курение	0,003	0,955	–0,003
ХОБЛ	0,925	0,336	0,061
ОНМК	39,931	<0,001	0,405
ХСН	14,317	0,002	0,242
Сахарный диабет *	3,872	0,049	0,126
Алкоголизм	5,825	0,015	0,154
Сочетанная анестезия	1,997	0,157	0,091
Гипоксемия интраоперационная	6,892	0,008	0,168
Гипотония интраоперационная	21,988	<0,001	0,301
Гемотрансфузии после операции	0,075	0,784	0,017
Боль по ВАШ (через час после операции)	83,271	<0,001	0,585
Использование опиоидов	5,685	0,017	0,153
Использование вазопрессоров после операции	1,267	0,260	0,072

Примечание. ASA – тяжесть физического статуса пациента по классификации Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists); ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ВАШ – визуально-аналоговая шкала.

* Не пройден тест Монте-Карло.

Note. ASA – patient's physical status according to the American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; AVCC – acute violation of cerebral circulation; CHF – chronic heart failure; VAS – Visual Analogue Scale.

* Failed the Monte-Carlo test.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Делирий после операции диагностирован у 43 (14,2%) пациентов из 303, включенных в исследование.

На первом этапе статистической обработки проведен кластерный анализ показателей. Построена диаграмма по методу Варда с использованием метрики сити-блок, с помощью которой были определены 6 скрытых групп: кластер 1-2 по качественным показателям, кластер 1-3 по качественным показателям, кластер 1-2 по количественным показателям, кластер 1-3 по количественным показателям, кластер 1-4 по

Таблица 2
Связь развития делирия с количественными показателями
Table 2
The correlation between delirium and quantitative indicators

Момент времени	Делирий		Р-критерий	
	Есть	Нет	Краскела – Уоллиса	Ван дер Вардена
Время операции, мин	155,88	124,77	<0,001	<0,001
Время однократной вентиляции, мин	112,79	98,51	<0,001	<0,001
Объем интраоперационной инфузии, мл/кг	9,45	6,31	<0,001	<0,001
Скорость инфузии, мл/кг/ч	4,13	3,74	0,05	0,08
Кровопотеря, мл	272,63	243,84	0,22	0,11
Диурез, мл/кг	0,58	0,56	0,57	0,57
Время экстубации, мин	15,24	16,69	0,09	0,20
Глюкоза операционная, ммоль/л	7,38	7,07	0,11	0,03
Скорость послеоперационной инфузии, мл/кг/ч	0,14	0,10	0,24	0,11
Водный баланс в первые 24 ч, мл/кг	0,77	2,24	<0,001	<0,001
Гемоглобин, г/л	114,41	120,86	0,005	0,003
Гематокрит, %	27,53	27,42	0,946	0,979
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	16,15	12,35	<0,001	<0,001
Общий белок, г/л	53,02	54,76	0,031	0,011
Альбумин, г/л	25,09	33,36	<0,001	<0,001
Мочевина, ммоль/л	7,23	6,71	0,065	0,034
Креатинин, мкмоль/л	70,76	65,30	0,119	0,024
Лактат, ммоль/л	1,28	1,26	0,981	0,827
Глюкоза, ммоль/л	11,36	8,34	<0,001	<0,001
PaO ₂ , мм рт. ст.	91,62	93,91	<0,001	<0,001
PaCO ₂ , мм рт. ст.	49,21	48,38	0,679	0,369
ScvO ₂ , мм рт. ст.	69	71,46	0,004	0,001
SaO ₂ , %	95,91	95,03	0,091	0,083
K ⁺ , ммоль/л	3,66	3,62	0,532	0,721
Na ⁺ , ммоль/л	139,65	139,04	0,498	0,327

количественным показателям и кластер 1-5 по количественным показателям.

Результаты сравнительного анализа двух групп пациентов с делирием (n = 43) и без делирия (n = 260), представленные в таблице 1, показывают, что соматический статус пациентов с послеоперационным делирием отягощен большим количеством сопутствующих заболеваний. Из них статистически значимыми факторами были острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе (V-коэффициент Крамера = 0,4), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (0,24), алкоголизм (0,15), а также тяжесть физического статуса по ASA (0,15).

К интраоперационным факторам риска развития ПОД с высокой долей вероятности относились артериальная гипотония (V-коэффициент Крамера = 0,3) и гипоксемия (V-коэффициент Крамера = 0,17). У 44%

пациентов с делирием на этапе манипуляций хирурга в области сосудистых структур корня легкого и давления на сердце была зарегистрирована интраоперационная артериальная гипотония, потребовавшая применения вазопрессорной поддержки норадреналином (0,1–0,4 мкг/кг/мин).

Наиболее частым осложнением во время торакальных операций с выключенным легким являлась гипоксемия, которая характеризовалась снижением SpO₂ < 90% или PaO₂ < 60 мм рт. ст. Следует отметить, что эпизоды гипоксемии длительностью не более 2 мин были купированы изменением параметров легочной вентиляции и положения двухпросветной трубки. У пациентов с послеоперационным делирием эпизоды гипоксемии были зарегистрированы достоверно на 12% чаще (p < 0,001), чем у пациентов без делирия.

Таблица 3

Статистические показатели итоговых параметров, используемых в прогнозировании делирия

Table 3

Statistical indicators of the final parameters for delirium predicting

Параметр	DF	Коэффициент	Стандартная ошибка	χ^2	P	Стандартизированный коэффициент
FR23	1	-3,5367	2,0198	3,0660	0,0799	-1,9013
FR30	1	2,2037	0,9988	4,8674	0,0274	5,2922
FR34	1	-4,8151	2,1805	4,8766	0,0272	-4,3499

Примечание. FR23 – уровень боли по ВАШ через час после операции; FR30 – уровень альбумина крови на следующее утро после операции; FR34 – уровень глюкозы крови на следующее утро после операции.

Note. FR23 – pain intensity on Visual Analogue Scale an hour after surgery; FR30 – blood albumin level the morning after surgery; FR34 – blood glucose level the morning after surgery.

В послеоперационном периоде болевой синдром является самым важным предиктором делирия (V-коэффициент Крамера = 0,58).

В таблице 2 представлен сравнительный анализ всех исследуемых количественных показателей в каждой из двух групп пациентов в виде среднего значения.

Как видно из таблицы 2, статистически значимые межгрупповые различия зафиксированы в длительности как самого оперативного вмешательства, так и однократной вентиляции. Также большое значение имели объем интраоперационной инфузии и водный баланс в первые 24 ч, показатели которых были выше у пациентов 1-й группы.

Через сутки после операции значимые различия зафиксированы в уровне лейкоцитов, альбумина, общего белка, глюкозы, т. е. показателях, косвенно отражающих степень тяжести операционного стресса. Выявлены значимые различия в уровне гемоглобина, ScvO₂ и РаО₂, что указывало на снижение кислородтранспортной функции крови у пациентов с делирием.

На следующем этапе проведен анализ логистической регрессии, главным результатом которого явилась формула по прогнозированию послеоперационного делирия с процентом конкордантности 99,9 и Somers' D 0,998 (табл. 3).

$$\text{Прогностический коэффициент } \beta = (-3,5367) \times \text{FR23} + 2,2037 \times \text{FR30} + (-4,8151) \times \text{FR34},$$

где FR23 – уровень боли по ВАШ через 1 ч после операции; FR30 – уровень альбумина крови на следующее утро после операции; FR34 – уровень глюкозы крови на следующее утро после операции.

Таким образом, предсказать развитие послеоперационного делирия возможно математически, используя формулу:

$$\text{Вероятность ПОД} = (-3,5367) \times \text{ИБ} + 2,2037 \times \text{Alb} + (-4,8151) \times \text{Gl},$$

где ИБ – интенсивность боли по ВАШ через 1 ч после операции; Alb – уровень альбумина крови на

следующее утро после операции; Gl – уровень глюкозы крови на следующее утро после операции.

При значении <0 ПОД разовьется с вероятностью 100%. При значении >0 ПОД не разовьется с вероятностью 99,5%.

Ниже приведена сопряженность параметров (рис. 1), в которой один признак есть фактическое наличие (1) или отсутствие (0) послеоперационного делирия, а второй признак содержит предсказанные значения подгрупп по полученному уравнению. Для этой таблицы сопряженности критерий $\chi^2 = 234,7298$, $p < 0,0001$, V-коэффициент Крамера = 0,9828.

Полученное уравнение позволило достаточно точно предсказывать вероятность возникновения послеоперационного делирия, в частности, было предсказано 42 (97%) случая делирия из 43, а отсутствие делирия – в 260 случаях, т. е. в 100%.

Для иллюстрации эффективности полученной формулы приводим клинические наблюдения.

Клинический пример 1

Пациент В., 68 лет. В анамнезе перенесенные ОНМК, ХСН II функционального класса (ФК), сахарный диабет II типа. Операция – открытая лобэктомия длительностью 110 мин. Во время операции наблюдали кратковременный эпизод гипоксемии, который был устранен коррекцией положения трубки. После операции экстубация трахеи – через 14 мин. Боль по ВАШ через 1 ч после операции – 4 балла. Уровень альбумина крови на следующее утро – 27 г/л, глюкозы крови – 10,2 ммоль/л.

$$\text{Прогностический коэффициент} = (-3,5367) \times 4 + 2,2037 \times 27 + (-4,8151) \times 10,2 = -3,77.$$

На вторые сутки послеоперационного периода по САМ-ICU выявлен гипоактивный делирий.

Клинический пример 2

Пациент Т., 69 лет. По результатам осмотра терапевта ХСН II ФК. Длительность лобэктомии составила 105 мин. Интраоперационный период протекал

Частота фактическая				
Частота ожидаемая				
Вклад в показатель χ^2				
Процент				
Процент по строке				
Процент по колонке				
	Предсказанный			
	делирий			
	=0	=1		Итого
-----	-----	-----	-----	-----
фактический				
делирий=0	209	0	209	
	180.62	28.383		
	4.4601	28.383		
	86.01	0.00	86.01	
	100.00	0.00		
	99.52	0.00		
-----	-----	-----	-----	-----
фактический				
Делирий=1	1	33	34	
	29.383	4.6173		
	27.417	174.47		
	0.41	13.58	13.99	
	2.94	97.06		
	0.48	100.00		
-----	-----	-----	-----	-----
Итого	210	33	243	
	86.42	13.58	100.00	

Рисунок 1. Фактические и предсказанные случаи послеоперационного делирия

Figure 1. Actual and predicted cases of postoperative delirium

гладко, без особенностей. Экстубация через 10 мин после окончания операции. Боль по ВАШ через 1 ч после операции – 3 балла. Уровень альбумина крови на следующее утро – 39 г/л, глюкозы крови – 8,6 ммоль/л.

Прогностический коэффициент = $(-3,5367) \times 3 + 2,2037 \times 39 + (-4,8151) \times 8,6 = 33,9$.

Послеоперационный период протекал гладко, без когнитивной дисфункции. Троекратное ежедневное исследование по САМ-ICU не выявило нарушений.

Ниже приводится ROC-кривая (англ. Receiver Operating Characteristic Curve, ROC curve) (рис. 2) для формулы по прогнозированию делирия, согласно которой AUC (англ. Area under the Curve) = 0,999.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Послеоперационный делирий является одним из наиболее распространенных послеоперационных осложнений у пожилых пациентов и часто связан с неблагоприятным послеоперационным исходом, что обусловлено развитием осложнений, плохим функциональным и когнитивным восстановлением, увеличенной продолжительностью пребывания в стационаре и соответственно большими расходами на лечение [8, 12–14].

Патофизиология послеоперационного делирия многофакторная и до конца не ясна, однако предполагают, что основное значение имеет выброс провос-

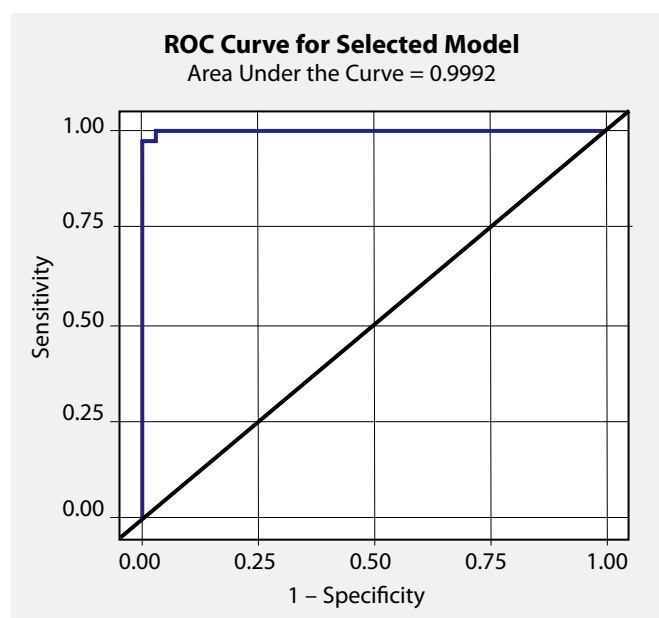


Рисунок 2. ROC-кривая для формулы по прогнозированию делирия (AUC = 0,999)

Figure 2. ROC curve for the delirium prediction formula (AUC = 0.999)

палительных цитокинов и активных радикалов [14], вызывающих нарушение высвобождения нейротрансмиттеров и дисфункцию в ГАМК- и холинергических системах передачи нервных импульсов головного мозга [15]. Обращает на себя внимание и то, что повышение уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с делирием имеет неспецифический характер [8, 16, 17], что может свидетельствовать о связи между степенью выраженности синдрома системного воспаления и развитием послеоперационного делирия. При этом когнитивная дисфункция вызвана как непосредственно повреждением нейронов головного мозга, так и эндотелиальной дисфункцией по причине массивного выброса цитокинов [18, 19].

Факторы риска послеоперационного делирия могут быть разделены на две группы: модифицируемые и немодифицируемые [20]. К немодифицируемым, или предрасполагающим, относят возраст и соматический статус. При этом наибольшее значение имеют цереброваскулярные и кардиальные сопутствующие заболевания [20–22]. По данным, полученным в нашем исследовании, у пациентов с послеоперационным делирием чаще зарегистрированы такие сопутствующие заболевания, как ОНМК, ХСН и алкоголизм, а также более высокий анестезиологический риск по ASA.

Критические инциденты во время операции, приводящие к более низкой церебральной оксигенации, являются одними из важнейших модифицируемых (инициирующих) факторов риска развития делирия [8]. Прежде всего к ним относится операционная артериальная гипотония [23], которая обусловлена как

нарушением тонуса сосудов вследствие применения препаратов для наркоза, так и хирургическими манипуляциями вблизи магистральных сосудов. Гипоксемия во время торакальных операций – нередкое явление, которое наблюдается у 5–10% пациентов [24] и также может инициировать когнитивную дисфункцию в послеоперационном периоде [25]. В основном гипоксемия обусловлена однократной вентиляцией и, как правило, устраняется коррекцией параметров вентиляции и изменением положения эндобронхальной или двухпросветной трубки. Примечательно, что и длительность однократной вентиляции имеет существенное значение в развитии послеоперационного делирия [26], прежде всего за счет массивного выброса провоспалительных цитокинов в спавшемся легком [27], а также за счет влияния на сердечный выброс и парциальное давление кислорода [28]. В нашем исследовании у пациентов с послеоперационным делирием V-коэффициент Крамера для интраоперационной гипотонии составил 0,301, а для гипоксемии – 0,168, что свидетельствовало о достаточно высокой взаимосвязи этих показателей. Определенное значение в доставке кислорода может также иметь сниженный уровень гемоглобина. Так, были выявлены межгрупповые различия по данному показателю и в нашем исследовании.

Эпидуральная блокада защищает пациентов от выраженной стресс-реакции организма на оперативное вмешательство [29]. Кроме того, без нейроаксиальных методов обезболивания во время операции возрастает потребность в опиоидах и седации, что является фактором развития послеоперационного делирия [25]. Большое значение после операции придается эпидуральной анальгезии, которая наряду со снижением интенсивности болевого синдрома существенно уменьшает необходимость применения опиоидных анальгетиков [22, 30], выступающих одним из главных модифицируемых факторов риска развития ПОД [8, 31]. По нашим данным, болевой синдром имел самую высокую прогностическую значимость из качественных признаков с V-коэффициентом Крамера, равным 0,585, а использование опиоидов для купирования боли – 0,153 с $p = 0,017$.

Лабораторные данные (гипергликемия, лейкоцитоз, гипоальбуминемия), хоть и имели высокую степень взаимосвязи с развитием делирия, являются скорее маркерами операционного стресса, чем непосредственно инициирующими факторами [32].

Выводы

1. Немодифицируемыми факторами развития послеоперационного делирия у пожилых торакальных пациентов являются: возраст, нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, алкоголизм, хроническая сердечная недостаточность, более тяжелый фи-

зический статус по ASA; модифицируемыми факторами – длительность однократной вентиляции, эпизоды периоперационной гипотонии и гипоксемии, использование опиоидов, интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде и сниженная кислородтранспортная функция крови.

2. Предсказать развитие послеоперационного делирия возможно, используя формулу:

$$\text{Вероятность ПОД} = (-3,5367) \times \text{ИБ} + 2,2037 + \\ + \text{Alb} + (-4,8151) \times \text{Gl},$$

где ИБ – интенсивность боли по ВАШ через 1 ч после операции; Alb – уровень альбумина крови на следующее утро после операции; Gl – уровень глюкозы крови на следующее утро после операции.

При значении <0 ПОД разовьется с вероятностью 100%. При значении >0 ПОД не разовьется с вероятностью 99,5%.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Florou C, Theofilopoulos D, Tziaferi S, Chania M. Post-operative delirium in elderly people diagnostic and management issues of post-operative delirium in elderly people. *Adv Exp Med Biol.* 2017;987:301–12. PMID: 28971468. doi:10.1007/978-3-319-57379-3_27
2. Shiono S, Abiko M, Sato T. Postoperative complications in elderly patients after lung cancer surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16(6):819–23. doi:10.1093/icvts/ivt034
3. Miyata R, Omasa M, Fujimoto R, Ishikawa H, Aoki M. Efficacy of Ramelteon for delirium after lung cancer surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;24(1):8–12. PMID: 27624354. doi:10.1093/icvts/ivw297
4. Bettelli G. Preoperative evaluation in geriatric surgery: comorbidity, functional status and pharmacological history. *Minerva Anesthesiol.* 2011;77(6):637–46. PMID: 21617627
5. Fineberg SJ, Nandyala SV, Marquez-Lara A, Oglesby M, Patel AA, Singh K. Incidence and risk factors for postoperative delirium after lumbar spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2013;38(20):1790–6. PMID: 23797502. doi:10.1097/BRS.0b013e3182a0d507
6. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA.* 2010;304:443–51. PMID: 20664045. doi:10.1001/jama.2010.1013
7. Salluh JI, Soares M, Teles J, et al. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Crit Care.* 2010;14(6):R210. PMID: 21092264. PMCID: PMC3220001. doi:10.1186/cc9333
8. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34(4):192–214. PMID: 28187050. doi:10.1097/EJA.0000000000000594
9. Selzer ML. The Michigan Alcoholism Screening Test: the quest for a new diagnostic instrument. *Am J Psychiatry.* 1971;127(12):1653–8. PMID: 5565851. doi:10.1176/ajp.127.12.1653
10. Ely EW, Margolin R, Francis J, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med.* 2001;29(7):1370–9. PMID: 11445689. doi:10.1097/00003246-200107000-00012

11. Mowatt C. Intraoperative management. In: Lin T, Smith T, Pinnock C, Mowatt C, eds. *Fundamentals of Anesthesia*. 4th ed. Cambridge University Press; 2017:46–56. doi:10.1017/9781139626798.007
12. Hayashi K, Motoishi M, Sawai S, Horimoto K, Hanaoka J. Postoperative delirium after lung resection for primary lung cancer: risk factors, risk scoring system, and prognosis. *PLoS One*. 2019;14(11):e0223917. PMID: 31738751. PMCID: PMC6860435. doi:10.1371/journal.pone.0223917
13. Jung JJ, Cho JH, Hong TH, et al. Intensive care unit (ICU) readmission after major lung resection: prevalence, patterns, and mortality. *Thorac Cancer*. 2017;8(1):33–9. PMID: 27925393. PMCID: PMC5217922. doi:10.1111/1759-7714.12406
14. Özyurtkan MO, Yildizeli B, Kuşçu K, et al. Postoperative psychiatric disorders in general thoracic surgery: incidence, risk factors and outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(5):1152–7. PMID: 20117012. doi:10.1016/j.ejcts.2009.11.047
15. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SL. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(7):764–72. PMID: 18693233. PMCID: PMC2917793. doi:10.1093/gerona/63.7.764
16. Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. The immunology of delirium. *Neuroimmunomodulation*. 2014;21(2–3):72–8. PMID: 24557038. doi:10.1159/000356526
17. Cerejeira J, Batista P, Nogueira V, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The stress response to surgery and postoperative delirium: evidence of hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperresponsiveness and decreased suppression of the GH/IGF-1 Axis. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2013;26(3):185–94. PMID: 23864592. doi:10.1177/0891988713495449
18. Maldonado JR. Delirium pathophysiology: an updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(11):1428–57. PMID: 29278283. doi:10.1002/gps.4823
19. Hughes CG, Patel MB, Pandharipande PP. Pathophysiology of acute brain dysfunction: what's the cause of all this confusion? *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(5):518–26. PMID: 2294128. doi:10.1097/MCC.0b013e328357effa
20. Rengel KF, Pandharipande PP, Hughes CG. Postoperative delirium. *Presse Med*. 2018;47(4 Pt 2):e53–e64. PMID: 29680484. doi:10.1016/j.lpm.2018.03.012
21. Cavallari M, Dai W, Guttman CR, et al. Neural substrates of vulnerability to postsurgical delirium as revealed by presurgical diffusion MRI. *Brain*. 2016;139(4):1282–94. PMID: 2692067. PMCID: PMC5006228. doi:10.1093/brain/aww010
22. Li Y-W, Li HJ, Li HJ, et al. Effects of two different anesthesia-analgesia methods on incidence of postoperative delirium in elderly patients undergoing major thoracic and abdominal surgery: study rationale and protocol for a multicenter randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:144. PMID: 26459347. PMCID: PMC4603291. doi:10.1186/s12871-015-0118-5
23. Marcantonio ER. Delirium in hospitalized older adults. *N Engl J Med*. 2017;377(15):1456–66. PMID: 29020579. PMCID: PMC5706782. doi:10.1056/NEJMcpl605501
24. Campos JH, Feider A. Hypoxia during one-lung ventilation: a review and update. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(5):2330–8. PMID: 29361458. doi:10.1053/j.jvca.2017.12.026
25. Tomasi R, von Dossow-Hanfstingl V. Critical care strategies to improve neurocognitive outcome in thoracic surgery. *Curr Opin Anesthesiol*. 2014;27(1):44–8. PMID: 24263687. doi:10.1097/ACO.0000000000000026
26. Rozé H, Lafargue M, Ouattara A. Case scenario: management of intraoperative hypoxemia during one-lung ventilation. *Anesthesiology*. 2011;114(1):167–74. PMID: 21169790. doi:10.1097/ALN.0b013e3182023ed3
27. Komatsu Yo, Yamamoto H, Tsushima K, et al. Increased interleukin-8 in epithelial lining fluid of collapsed lungs during one-lung ventilation for thoracotomy. *Inflammation*. 2012;35(6):1844–50. PMID: 22821380. doi:10.1007/s10753-012-9505-y
28. Gong YH, Wang WJ, Wei W, Huang YG. Factors influencing regional cerebral oxygen saturation during one-lung ventilation in thoracic surgery. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2017;39(6):774–8. PMID: 29338821. doi:10.3881/j.issn.1000-503X.2017.06.007
29. Страшнов В.И., Забродин О.Н., Мамедов А.Д., Страшнов А.В., Корячкин В.А. Предупреждение интраоперационного стресса и его последствий: монография. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2015. 160 с. [Strashnov VI, Zabrodin ON, Mamedov AD, Strashnov AV, Koriachkin VA. *Prevention of Intraoperative Stress and Its Consequences*. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2015. 160 p. (In Russ.)]
30. Корячкин В.А., Глущенко В.А., Страшнов В.И. Регионарное обезболивание: комбинированная спинально-эпидуральная анестезия. *Анестезиология и реаниматология*. 2007;5:72–5. [Koriachkin VA, Glushchenko VA, Strashnov VI. Regional anesthesia: combined spinal-epidural anesthesia. *Anesteziology i reanimatologiya = Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2007;5:72–5. (In Russ.)]
31. Leung JM, Sands LP, Lim E, Tsai TL, Kinjo S. Does preoperative risk for delirium moderate the effects of postoperative pain and opiate use on postoperative delirium? *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(10):946–56. PMID: 23659900. PMCID: PMC3742555. doi:10.1016/j.jagp.2013.01.069
32. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Angles EM, Brenner LA, Moss M. Postoperative delirium in the elderly, risk factors and outcomes. *Ann Surg*. 2009;249(1):173–8. PMID: 19106695. doi:10.1097/SLA.0b013e31818e4776

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бушуев Александр Сергеевич, врач-ординатор отделения анестезиологии и реанимации №1, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0002-1427-4032

Жихарев Василий Александрович, к. м. н., старший ординатор отделения анестезиологии и реанимации №1, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0001-5147-5637. E-mail: Vasilii290873@mail.ru

Порханов Владимир Алексеевич, академик РАН, д. м. н., профессор, главный врач, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0003-0572-1395

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

Шолин Иван Юрьевич, заведующий отделением анестезиологии и реанимации №6, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0003-2770-2857

Малышев Юрий Павлович, д. м. н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной

переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0002-4191-4496

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHOR CREDENTIALS

Bushuev Alexandr S., Resident Physician of Anaesthesiology and Reanimation Department #1, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1 (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0002-1427-4032

Zhikharev Vasiliy A., Cand. of Sci. (Med.), Senior Resident of Anaesthesiology and Reanimation Department #1, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1 (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0001-5147-5637. E-mail: Vasiliy290873@mail.ru

Porhanov Vladimir A., Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief

Doctor of Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1; Head of the Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0003-0572-1395

Koriachkin Viktor A., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Anaesthesiology, Reanimation and Pediatric Emergency Department, St. Petersburg State Pediatric Medical University (St. Petersburg, Russia). ORCID ID: 0000-0002-3400-8989

Sholin Ivan Yu., Head of Anaesthesiology and Reanimation Department #1, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1 (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0003-2770-2857

Malyshev Yuriy P., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Anaesthesiology, Reanimation and Transfusion Department, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0002-4191-4496

Funding: *the study did not have sponsorship.*

Conflict of interest: *none declared.*

DOI:10.35401/2500-0268-2020-18-2-15-20

**П.Г. Гаджиева^{1*}, Д.Б. Гиллер¹, А.А. Глотов¹, О.Ш. Кесаев¹, В.В. Короев¹,
Л.П. Северова¹, Я.Г. Имагожев², И.И. Мартель¹**

ЭКСТРАПЛЕВРАЛЬНЫЙ ПНЕВМОЛИЗ В ЛЕЧЕНИИ ДЕСТРУКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет», Назрань, Республика Ингушетия, Россия

✉ * П.Г. Гаджиева, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, e-mail: schuldich9@yandex.ru

Поступила в редакцию 30 января 2020 г. Исправлена 30 апреля 2020 г. Принята к печати 12 мая 2020 г.

Цель	Повышение эффективности лечения деструктивного туберкулеза легких за счет разработки современных показаний и техники экстраплеврального пневмолиза с использованием пломбировочного материала.
Материал и методы	Материалом для исследования послужила медицинская документация 25 больных, которым был выполнен экстраплевральный пневмолиз с различными вариантами пломбировки экстраплевральной полости по поводу деструктивного туберкулеза органов дыхания в период с 2004 по 2015 г.
Результаты	Прооперировано 25 пациентов по поводу деструктивного туберкулеза легких (с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза – 56%, с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза – 40%). На момент выписки из стационара закрытия полостей распада и абацилирования удалось достичь у 92% пациентов. Отдаленные результаты со сроками наблюдения от 1 года до 12 лет были прослежены у 24 пациентов, с сохранением полной клинической эффективности – у 17 (71%).
Заключение	Экстраплевральный пневмолиз является малоинвазивным методом, позволяющим достичь положительного эффекта у большинства больных при локализации процесса в верхних отделах легкого при отсутствии грубых фиброзных изменений в стенке каверны.
Ключевые слова:	туберкулез, коллапсохирургия, экстраплевральный пневмолиз, хирургическое лечение, деструктивный туберкулез, пломбировочный материал.
Цитировать:	Гаджиева П.Г., Гиллер Д.Б., Глотов А.А., Кесаев О.Ш., Короев В.В., Северова Л.П., Имагожев Я.Г., Мартель И.И. Экстраплевральный пневмолиз в лечении деструктивного туберкулеза легких. <i>Инновационная медицина Кубани</i> . 2020;18(2):15–20. doi:10.35401/2500-0268-2020-18-2-15-20

**Patimat G. Gadzhieva^{1*}, Dmitry B. Giller¹, Aleksey A. Glotov¹, Oleg Sh. Kesaev¹,
Vadim V. Koroev¹, Lyudmila P. Severova¹, Yakub G. Imagozhev², Ivan I. Martel¹**

EXTRAPLEURAL PNEUMOLYSIS FOR CAVITARY PULMONARY TUBERCULOSIS TREATMENT

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Ingush State University, Nazran, Republic of Ingushetia, Russia

✉ * Patimat G. Gadzhieva, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 2-4, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, e-mail: schuldich9@yandex.ru

Received 30 January 2020. Received in revised form 30 April 2020. Accepted 12 May 2020.

Objective	To increase efficiency of cavitary pulmonary tuberculosis treatment by developing modern indications and technology of extrapleural pneumolysis with filling material.
Material and methods	We reviewed 25 patients with cavitary pulmonary tuberculosis and bacterial excretion who had undergone extrapleural pneumolysis with different types of filling material in 2004–2015. In 16 cases, we performed surgery in patients with one lung.
Results	56% of operated patients demonstrated extensively drug-resistant TB, 40% had multidrug-resistant TB. Cavities were closed and bacterial excretion ceased in 92% of patients at discharge. Long-term results with observation period from 1 to 12 years were analyzed in 24 patients, 17 (71%) of them had complete clinical efficacy.
Conclusion	Extrapleural pneumolysis is a mini-invasive surgical treatment that can prove positive effect in patients with non-fibrotic changes in a cavity wall and pathological process in upper parts of the lungs.
Keywords:	tuberculosis, collapse surgery, extrapleural pneumolysis, surgical treatment, cavitary tuberculosis, filling material.
Cite this article as:	Gadzhieva P.G., Giller D.B., Glotov A.A., Kesaev O.Sh., Koroev V.V., Severova L.P., Imagozhev Ya.G., Martel I.I. Extrapleural pneumolysis for cavitary pulmonary tuberculosis treatment. <i>Innovative Medicine of Kuban</i> . 2020;18(2):15–20. doi:10.35401/2500-0268-2020-18-2-15-20

ВВЕДЕНИЕ

Способ экстраплеврального пневмолиза (ЭПП) для лечения деструктивного туберкулеза легких, предложенный в 1891 г. французским хирургом М. Tuffier [1], заключается в отслойке верхушки легкого в экстраплевральном слое после резекции ребра. Образовавшуюся экстраплевральную полость вначале поддерживали вдуванием азота или воздуха на протяжении длительного времени при туберкулезных кавернах. В последующие десятилетия было предложено множество модификаций этого вмешательства, применявшегося в течение первой половины XX в. во всем мире достаточно широко, но полностью оставленного торакальными хирургами в последующем из-за высокого уровня поздних осложнений, описанных во многих публикациях [2, 3].

Пломбировочный материал, использовавшийся для экстраплеврального пневмолиза, был достаточно разнообразным. Например, М. Tuffier в качестве plombировочного материала использовал жир, взятый у самого больного. G. Baer (1913) заполнял экстраплевральную полость подогретым парафином в смеси с 0,5–1% виоформом [4]. Marten (1914) разработал методику, основанную на заполнении экстраплевральной полости сгустками крови, которая быстро рассасывалась или инфицировалась, и поэтому желаемого эффекта получить не удавалось. L. Wilms использовал кусочки ребер, резецированных после торакопластики, S. Archibald (1921) и Winter (1927) – грудную мышцу, P. Heine (1930) – вивикол, представляющий из себя бычью кровь, обработанную раствором хлористого кальция, М.Е. Ладыженский (1937) – воздушно-парафиновую пломбу, состоящую из целлулоидных шариков, погруженных в расплавленный парафин, Н. Kleesattel (1950) – вазелиновое масло, И.С. Колесников – полиметилметакрилатовые шарики. В последние десятилетия некоторые хирурги использовали: силиконовый торакоринтер, коллаген, силиконовый протез молочной железы, кетгут и фибробласты на микроносителях в коллагеновом геле [5].

Все перечисленные способы имели существенные недостатки. Пломбировка мышечной тканью и салником не давала нужного объема сразу, а в последующем за счет дегенеративных изменений мышечной ткани объем коллапса быстро уменьшался. Твердые нерассасывающиеся материалы вызывали пролежни, кровотечения, развитие инфекции и были склонны к миграции [3]. Жидкие нерассасывающиеся plombировочные материалы, обладая большой тяжестью, имели склонность к миграции за счет отслаивания плевры под их тяжестью ниже зоны необходимого коллапса и также могли вызывать поздние инфекционные осложнения [2].

Рассасывающиеся plombировочные материалы имели временный эффект, достаточный для лечения

свежих деструктивных туберкулезных изменений в легких, но не были пригодны для лечения хронических каверн в результате их кратковременного эффекта.

Временные, надуваемые воздухом или заполняемые жидкостью силиконовые баллоны имеют те же недостатки, что и рассасывающиеся plombировочные материалы [6, 7].

Распространенный деструктивный туберкулез, не показанный для радикальной резекционной хирургии, сегодня оперируется очень редко и в основном с применением такого травматического вмешательства, как торакопластика [8]. Экстраплевральный пневмолиз применялся в течение последних двух десятилетий всего в нескольких клиниках, и в ходе проведенного нами анализа зарубежной и отечественной литературы было найдено всего лишь 9 публикаций об этом вмешательстве, что подтверждает его ограниченное использование [1, 5, 9–14].

В то же время смертность больных с распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом, большинство из которых не могут быть прооперированы с применением резекционной хирургии, остается очень высокой [15].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с 2004 по 2015 г. в нашей клинике (туберкулезном легочно-хирургическом отделении «УКБ фтизиопульмонологии») 25 пациентам был выполнен ЭПП с различными вариантами plombировки экстраплевральной полости. Пациенты, включенные в исследование, имели противопоказания к резекционной хирургии и экстраплевральным торакопластическим по распространенности процесса и функциональным показателям в соответствии с «Национальными клиническими рекомендациями» Национальной ассоциации фтизиатров и Ассоциации торакальных хирургов России [16]. ЭПП являлся для них практически единственным применимым вариантом из существующих методов хирургического лечения туберкулеза, поэтому не представлялось возможным сформировать и включить в исследование сопоставимые по распространенности и тяжести процесса группы сравнения, которым были выполнены другие хирургические операции.

Всего оперировано 16 мужчин и 9 женщин в возрасте от 17 до 49 лет (средний возраст – 27,76 года). По поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза легких прооперировано 14 больных, кавернозного – 10, инфильтративного с распадом – 1.

Продолжительность заболевания туберкулезом до момента поступления в клинику у 22 пациентов (88%) составляла более одного года, в 48% случаев – более 5 лет.

На момент операции бактериовыделение сохранялось у 22 (88%) больных.

Широкая и множественная лекарственная устойчивость определена у 14 (56%) и у 10 (40%) соответственно, монорезистентность – у 1 (4%).

Анализ функций внешнего дыхания, газов крови и кислотно-щелочного состояния крови проводился у всех больных до и после операции. При оценке функциональных резервов перед и после операции основное значение имели такие показатели, как жизненная емкость легких, форсированная жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за одну секунду и газометрические показатели – уровень парциального давления кислорода (pO_2 в мм рт. ст.) и насыщения Hb кислородом (So_2 – сатурации в процентах) по классификации.

Легочный туберкулез осложнялся дыхательной недостаточностью (ДН) у всех пациентов: у 56% – ДН III ст., у 36% – ДН II ст., у 8% – ДН I ст. (табл. 1), легочными кровотечениями – у 8 больных (33,3%), кахексией – у 9 (37,5%), инфильтративным туберкулезом бронхов – у 6 (25%). На противоположной стороне процесс был осложнен эмпиемой с бронхиальным свищом – у 6 больных (25%).

Степень дыхательной недостаточности у больных представлена в таблице 1.

Сопутствующие заболевания отмечены у всех оперированных, в том числе заболевания сердечно-сосудистой системы – у 23 (92%), хронический бронхит и хроническая обструктивная болезнь легких – у 17 (68%), гепатиты и цирроз печени – у 6 (24%).

Непереносимость противотуберкулезных препаратов отмечена у 6 (24%) оперированных.

При выполнении экстраплеврального пневмолиза применялись оригинальные методики (патенты РФ №2397716, 2290878, 2290876, 2218106, 2338560) [17–21] с использованием видеоассистированных торакоскопических технологий и таких пломбировочных материалов, как силиконовые надувные баллоны (рис. 1А) и 1,5–2,5%-й гель структурированного коллагена (рис. 1Б).

Все операции экстраплеврального пневмолиза выполнялись под эндобронхиальным наркозом в положении пациента на боку с отведенной кверху рукой. Доступ в экстраплевральное пространство осуществлялся из разреза 4–6 см в подмышечной области через ложе резецированного III ребра или межреберный промежуток без реберной резекции. Выделение пораженного отдела легкого производилось в экстрафасциальном или поднадкостничном слое под контролем видеоторакоскопии с последующим формированием экстраплевральной полости (рис. 2А). Затем в экстраплевральную полость устанавливали микроирригатор, после чего полость заполняли пломбировочным материалом с последующим послойным ушиванием раны. В 12 случаях до заключительной пломбировки ЭПП была выполнена

Таблица 1
Частота развития дыхательной недостаточности
Table 1
Respiratory failure frequency

Момент времени	Степень дыхательной недостаточности		
	I	II	III
До операции	2 (8%)	9 (36%)	14 (56%)
Через 1 месяц после операции	–	11 (44%)	14 (56%)
Через 1 год после операции	3 (12%)	10 (40%)	12 (48 %)

установка временного устройства длительного селективного управляемого коллапса – надувных силиконовых баллонов (рис. 2Б).

Все больные до и после ЭПП получали противотуберкулезную химиотерапию в соответствии с определенной лекарственной устойчивостью и федеральными рекомендациями.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Интраоперационные осложнения отмечены у 1 больного (4%) – вскрытие плевральной полости потребовало ее дренирования и временной марлевой тампонады ЭПП. Послеоперационные осложнения развились у 5 (20%) пациентов. У 2 пациентов отмечена эмпиема экстраплевральной полости, у 2 – разрыв баллона, потребовавший его замены, у 1 – спонтанный пневмоторакс. Все осложнения ликвидированы. Послеоперационной летальности не было. На момент выписки из хирургического отделения полного эффекта в виде закрытия полостей распада и абацилирования удалось достичь у 23 (92%) из 25 оперированных пациентов. В отдаленный период полный клинический эффект достигнут



Рисунок 1. Пломбировочные материалы: А) надувной силиконовый баллон; Б) структурированный коллаген
Figure 1. Filling materials: А) inflatable silicone balloon; Б) structured collagen

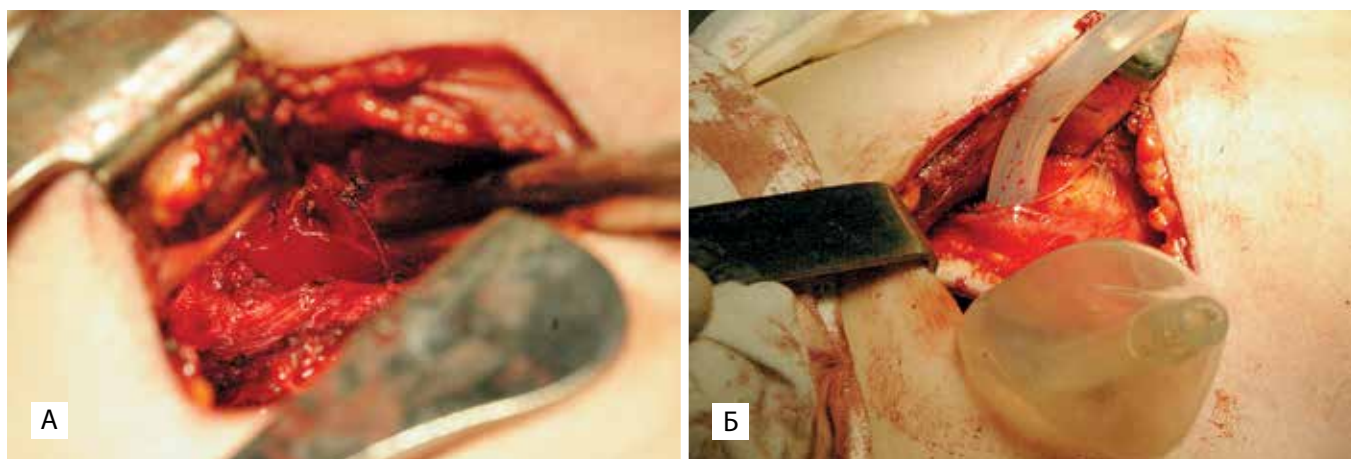


Рисунок 2. Этапы операции: А) формирование экстраплевральной полости; Б) установка силиконового баллона
Figure 2. Surgery stages: A) extrapleural cavity forming; B) silicone balloon installation

у 17 (71%) из 24 наблюдаемых пациентов. Один больной выбыл из-под наблюдения.

В целом можно отметить, что в послеоперационном периоде, по данным функционального исследования, наблюдались следующие изменения: показатели внешнего дыхания в раннем послеоперационном периоде умеренно снижались, при этом газовый состав крови улучшался. Через год после операции у пациентов отмечено повышение показателей внешнего дыхания и pO_2 и снижение pCO_2 , следовательно, снизилась степень дыхательной недостаточности: у 12 пациентов (48%) – ДН III ст., у 10 (40%) – II ст., у 3 (12%) – I ст. (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

При хирургическом лечении больных с деструктивным туберкулезом легких могут выполняться разные виды операций, но наибольшей эффективностью отличаются резекции легких [21]. Однако радикальное резекционное вмешательство выполнить удается не у всех, а торакопластика неприменима к пациентам с низкими функциональными данными. Все это объясняет существование той категории пациентов, у которых экстраплевральный пневмолиз является наиболее оптимальным, а иногда единственно возможным методом хирургического лечения [1].

В нашей серии случаев у всех пациентов радикальная резекция была невозможна, поэтому полученный результат лечения некорректно сравнивать с результатами резекционной хирургии. Однако, учитывая самый мрачный прогноз у этой категории больных, у значительной части пациентов (17 (71%) из 24) операция показала успешный результат в отдаленный период времени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, экстраплевральный пневмолиз является менее эффективным, но и менее инвазивным

методом, чем резекционная хирургия и экстраплевральная торакопластика, что у ограниченной группы пациентов делает его методом выбора в хирургическом лечении деструктивного туберкулеза легких.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Стойко Н.Г. Хирургическое лечение легочного туберкулеза. Руководство для врачей. М.: Медгиз; 1949:92–126. [Stoyko NG. *Surgical Treatment of Pulmonary Tuberculosis. A Guide for Doctors*. Moscow: Medgiz; 1949:92–126. (In Russ.)]
2. Tanaka H, Matsumura A, Iuchi K. Expanding hematoma after extrapariosteal paraffin plombage. *Surg Today*. 2006;36:586–9. PMID: 16794791. doi:10.1007/s00595-006-3216-7
3. Xie D, Huang D, Jiang G, Zhou X, Zhou Yi, Ding J. Thoracic wall abscess as a late complication of extrapleural plombage. *Ann Thorac Surg*. 2013;96:e107. PMID: 24088496. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.07.032
4. Baer G. Über extrapleurale Pneumolyse mit sofortiger Plombierung bei Lungentuberkulose. *Munch Med Wochenschr*. 1913;60:87–9.
5. Малов А.А. Экстраплевральный пневмолиз с plombажом в лечении распространенного деструктивного туберкулеза легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2011;88(12):22–7. [Malov AA. Extrapleural pneumolysis with plombage in the treatment of disseminated destructive pulmonary tuberculosis. *Tuberk Biolezhni Legkih*. 2011;88(12):22–7. (In Russ.)]
6. Kolkailah AA, Fugar S, Rey-Mendoza J, Campagnoli T, Fakhran Sh. Revisiting the evolution of tuberculosis therapy: historical reflections in the modern era. *Oxf Med Case Reports*. 2018;9:268–70. PMID: 30116542. PMCID: PMC6086088. doi:10.1093/omcr/omy055
7. Reis M, Tavares A, Ferreira L. One of the last cases of plombage. *Acta Med Port*. 2016;29:573. PMID: 28060698. doi:10.20344/amp.7340
8. Краснов Д.В., Скворцов Д.А., Краснов В.А., Грищенко Н.Г., Чернова М.В. Остеопластическая торакопластика из мини-доступа в комплексном лечении больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;5:42–6. [Krasnov DV, Skvortsov DA, Krasnov VA, Grishchenko NG, Chernova MV. Mini-access osteoplastic thoracoplasty in the combination treatment of patients with fibrocavernous pulmonary tuberculosis. *Tuberk Biolezhni Legkih*. 2014;5:42–6. (In Russ.)]

9. Гиллер Д.Б., Асанов Б.М., Гиллер Г.В., Мартель И.И., Отс И.О. Малоинвазивные методы хирургического лечения двустороннего деструктивного туберкулеза легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2010;87(5):52–9. [Giller DB, Asanov BM, Giller GV, Martel II, Ots IO. Mini-invasive surgical treatments for bilateral destructive pulmonary tuberculosis. *Tuberk Biolezn Legkih*. 2010;87(5):52–9. (In Russ.)]

10. Красникова Е.В., Багиров М.А., Ловачева О.В., Попова Л.А., Садовникова С.С., Карпина Н.Л. Эффективность экстраплевральной пломбировки силиконовым имплантом у больных деструктивным туберкулезом легких и ее влияние на функциональное состояние легких и газовый состав крови. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(3):16–25. doi:10.21292/2075-1230-2019-97-3-16-25 [Krasnikova EV, Bagirov MA, Lovacheva OV, Popova LA, Sadovnikova SS, Karpina NL. Efficiency of extrapleural plombage with silicone plug in destructive pulmonary tuberculosis patients and its impact on pulmonary functions and blood gases. *Tuberk Biolezn Legkih*. 2019;97(3):16–25. (In Russ.) doi:10.21292/2075-1230-2019-97-3-16-25]

11. Синицын М.В., Агакеев Т.В., Решетников М.Н. и др. Экстраплевральный пневмоллиз с пломбировкой в лечении больных деструктивным туберкулезом легких. *Хирург*. 2018;1–2:54–63. [Sinitsyn MV, Agkatsev TV, Reshetnikov MN, et al. Extrapleural pneumolysis with filling in treatment of patients with destructive pulmonary tuberculosis. *Khirurg = Surgeon*. 2018;1–2:54–63. (In Russ.)]

12. Шевченко А.А., Жила Н.Г., Шевченко А.В., Свистунова В.П., Дрибенец Е.С. Коллапсхирургическое лечение распространенных деструктивных форм туберкулеза легких. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2014;4:113–6. [Shevchenko AA, Zhila NG, Shevchenko AV, Svistunova VP, Dribenets ES. Collapse therapy treatment of destructive lung tuberculosis. *Dalnevostochny meditsinsky zhurnal = Far Eastern Medical Journal*. 2014;4:113–6. (In Russ.)]

13. Yerimbetov KD, Abildaev TSh, Bektursinov BU, Tursynbaeva AS, Abdullina AG. The implementation of silicone implant and valve bronchoblocation at collapsosurgical treatment of patients with extensively resistant tuberculosis (XDR TB). *International Journal of Scientific Research*. 2014;3(7):350–4. doi:10.15373/22778179/july2014/105

14. *The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB*. WHO Regional Office for Europe; 2004. Accessed 22 July 2013. Available from: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/259691/The-role-of-surgery-in-the-treatment-of-pulmonary-TB-and-multidrug-and-extensively-drug-resistant-TB.pdf

15. Нечаева О.Б., Гордина А.В., Стерликов С.А. и др. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2017–2018 гг. (статистические материалы). М.: РИО ЦНИИОИЗ; 2018. 101 с. [Nechaeva OB, Gordina AV, Sterlikov SA, et al. *Resources and activities of TB organizations of the Russian Federation in 2017–2018 (statistical materials)*. М.: RIO TSNIOIZ; 2018. 101 p. (In Russ.)]

16. Национальные клинические рекомендации. Торакальная хирургия. Национальная ассоциация фтизиатров, Ассоциация торакальных хирургов России. Под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 156 с. [Yablonsky PK, ed.; National Association of Phthisiologists, Association of Thoracic Surgeons of Russia. *National Clinical Recommendations. Thoracic Surgery*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 156 p. (In Russ.)]

17. Иванов А.В., Быков В.А., Чудных С.М., Денисов-Никольский Ю.И., Василевский В.К., Реброва Г.А., Васильков Г.Л., Пехтусов В.А., Гиллер Д.Б. Способ хирургического лечения больных деструктивными формами туберкулеза легких.

Патент РФ на изобретение №2290876 от 28 августа 2005 г. [Ivanov AV, Bykov VA, Chudnukh SM, Denisov-Nikolsky YuI, Vasilevsky VK, Rebrova GA, Vasilkov GL, Pekhtusov VA, Giller DB. Method for surgical treatment of patients at destructive forms of open tuberculosis. Russian patent no. 2290876. 2005 28 Aug. (In Russ.)]

18. Иванов А.В., Гиллер Д.Б., Горшков А.В., Гриневич В.Н., Пехтусов В.А., Васильков Г.Л., Гиллер Г.В., Гиллер Б.М., Токаев К.В., Бондарев Г.Б. Устройство для длительного селективного управляемого коллапса легкого. Патент РФ на изобретение №2338560 от 14 августа 2006 г. [Ivanov AV, Giller DB, Gorshkov AV, Grinevich VN, Pekhtusov VA, Vasilkov GL, Giller GV, Giller BM, Tokaev KV, Bondarev GB. Device for long selective controlled collapse of lung. Russian patent no. 2338560. 2006 14 Aug. (In Russ.)]

19. Гиллер Д.Б., Гиллер Б.М., Гиллер Г.В., Папков А.В., Иванов А.В., Асанов Б.М., Глотов А.Ф., Мартель И.И., Токаев К.В. Способ коррекции объема гемиторакса после резекции верхних отделов легкого. Патент РФ на изобретение №2397716 от 27 августа 2010 г. [Giller DB, Giller BM, Giller GV, Papkov AV, Ivanov AV, Asanov BM, Glotov AF, Martel II, Tokaev KV. Method of correction volume of hemitorax after resection of upper parts of lung. Russian patent no. 2397716. 2010 27 Aug. (In Russ.)]

20. Гиллер Д.Б., Иванов А.В., Гиллер Б.М., Гиллер Г.В., Токаев К.В., Багиров М.А., Бондарев Г.Б. Способ операции экстраплеврального пневмоллиза при туберкулезе легких. Патент на изобретение №2290878 от 3 сентября 2006 г. [Giller DB, Ivanov AV, Giller BM, Giller GV, Tokaev KV, Bagirov MA, Bondarev GB. Method for extrapleural pneumolysis operation at pulmonary tuberculosis. Russian patent no. 2290878. 2006 3 Sept. (In Russ.)]

21. Гиллер Б.М., Гиллер Г.В., Гиллер Д.Б., Сумная Д.Б. Метод экстраплеврального пневмоллиза. Патент на изобретение №2218106 от 5 августа 2002 г. [Giller BM, Giller GV, Giller DB, Sumnaya DB. Method of extrapleural pneumolysis. Russian patent no. 2218106. 2002 5 Aug. (In Russ.)]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гаджиева Патимат Гаджиевна, ассистент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия). ORCID ID: 0000-0002-8140-3906. E-mail: schuldich9@yandex.ru

Гиллер Дмитрий Борисович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия). ORCID ID: 0000-0003-1946-5193

Глотов Алексей Александрович, к. м. н., доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия). ORCID ID: 0000-0001-9413-3370

Кесаев Олег Шамильевич, к. м. н., доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия). ORCID ID: 0000-0003-2169-1114

Короев Вадим Валерьевич, к. м. н., доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия). ORCID ID: 0000-0003-2982-6992

Северова Людмила Петровна, ассистент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия). ORCID ID: 0000-0002-7488-5281

Имагожев Якуб Гириханович, к. м. н., старший преподаватель кафедры госпитальной терапии медицинского фа-

культета, Ингушский государственный университет (Назрань, Россия). ORCID ID: 0000-0002-8613-9040

Мартель Иван Иванович, д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия). ORCID ID: 0000-0001-7514-7320

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

AUTHOR CREDENTIALS

Gadzhieva Patimat G., Assistant Professor, M.I. Perelman Department of Phthiopulmonology and Thoracic Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: 0000-0002-8140-3906. E-mail: schuldich9@yandex.ru

Giller Dmitry B., Professor, Head of M.I. Perelman Department of Phthiopulmonology and Thoracic Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: 0000-0003-1946-5193

Glotov Aleksey A., Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, M.I. Perelman Department of Phthiopulmonology and Thoracic

Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: 0000-0001-9413-3370

Kesaev Oleg Sh., Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, M.I. Perelman Department of Phthiopulmonology and Thoracic Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: 0000-0003-2169-1114

Koroev Vadim V., Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, M.I. Perelman Department of Phthiopulmonology and Thoracic Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: 0000-0003-2982-6992

Severova Lyudmila P., Assistant Professor, M.I. Perelman Department of Phthiopulmonology and Thoracic Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: 0000-0002-7488-5281

Imagozhev Yakub G., Cand. of Sci. (Med.), Senior Lecturer, School of Medicine, Department of Hospital Therapy, Ingush State University (Nazran, Republic of Ingushetia, Russia). ORCID ID: 0000-0002-8613-9040

Martel Ivan I., Dr. of Sci. (Med.), Professor, M.I. Perelman Department of Phthiopulmonology and Thoracic Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: 0000-0001-7514-7320

Funding: *the study did not have sponsorship.*

Conflict of interest: *none declared.*

DOI:10.35401/2500-0268-2020-18-2-21-27

В.Л. Коробка^{1,2}, М.Ю. Кострыкин^{1*}, Е.С. Пак¹, Р.О. Даблиз¹, А.М. Шаповалов¹

ПРОГНОЗ СМЕРТИ БОЛЬНЫХ ТЕРМИНАЛЬНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ: НОВАЯ МОДЕЛЬ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹ ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Ростов-на-Дону, Россия

✉ * М.Ю. Кострыкин, Ростовская областная клиническая больница, 344015, Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170, e-mail: michael_cs@mail.ru

Поступила в редакцию 1 апреля 2020 г. Исправлена 27 апреля 2020 г. Принята к печати 4 мая 2020 г.

Цель	Определить возможности клинического применения нового оригинального способа, позволяющего оценивать вероятность наступления неблагоприятного исхода (смерти) у больных из листа ожидания трансплантации печени.
Материал и методы	Использованы результаты обследования 350 больных, находившихся в листе ожидания трансплантации печени в течение 5 лет. Методом сравнения показателей по критерию Манна – Уитни и оценки чувствительности и специфичности (ROC-кривые) установлено, что значения возраста, индекса MELD-Na, уровня лейкоцитов, характер печеночной недостаточности и наличие тромбоза воротной вены имеют статистически значимые различия между умершими пациентами и больными, остающимися живыми ($p < 0,05$). С помощью бинарной логистической регрессии получена модель, оценивающая вероятность смерти больного с учетом названных показателей. Создан новый индекс расчета вероятности смерти больного в листе ожидания трансплантации печени в течение одного года.
Результаты	Оценка качества построенной модели и выведенного из нее индекса показала, что новый индекс отличается от общепринятого индекса MELD-Na более высокой способностью оценить тяжесть соматического статуса больного циррозом печени и, как следствие, возможностью более точно прогнозировать риск неблагоприятного исхода на период не менее 12 месяцев. Прогнозируемый риск смерти совпал с реальными летальными исходами в 83% случаев. Критерий EPV составил 17,4, что превышает его минимально допустимый порог (10) для малых выборок и позволяет использовать полученный индекс.
Заключение	Оригинальный способ дает возможность неинвазивным путем, используя входящие в стандарт обследования показатели, повысить точность оценки риска развития неблагоприятного исхода (смерти) больного циррозом печени в течение одного года в любое время его применения. Кроме того, способ позволяет объективно определять приоритетность выполнения трансплантации печени.
Ключевые слова:	цирроз печени, риск и прогноз смерти.
Цитировать:	Коробка В.Л., Кострыкин М.Ю., Пак Е.С., Даблиз Р.О., Шаповалов А.М. Прогноз смерти больных терминальным циррозом печени: новая модель оценки тяжести заболевания. <i>Инновационная медицина Кубани</i> . 2020;18(2):21–27. doi:10.35401/2500-0268-2020-18-2-21-27

Vyacheslav L. Korobka^{1,2}, Mikhail Yu. Kostykin^{1*},
Ekaterina S. Pak¹, Rashad O. Dabliz¹, Alexander M. Shapovalov¹

PREDICTING DEATH IN PATIENTS WITH END-STAGE LIVER DISEASE: A NEW MODEL FOR ASSESSING DISEASE SEVERITY

¹ Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

✉ * Mikhail Yu. Kostykin, Rostov Regional Clinical Hospital, 170, Blagodatnaya str., Rostov-on-Don, 344015, e-mail: michael_cs@mail.ru

Received 1 April 2020. Received in revised form 27 April 2020. Accepted 4 May 2020.

Objective	To define possibilities of clinical application of the new original method for estimating failure (death) probability in patients on a liver transplant waiting list.
Material and methods	The study included 350 patients who had been on a liver transplant waiting list for 5 years. Using the comparison of Mann-Whitney test results and evaluation of sensitivity and specificity (ROC curves) it was established that values of age, MELD-Na score, leukocyte level, nature of liver failure and presence of portal vein thrombosis had statistically significant differences between the dead and survived patients ($p < 0.05$). By means of binary logistic regression, the model assessing the risk of death taking into consideration indicators mentioned above has been obtained. The new index of death probability of a patient on a liver transplant waiting list within one year has been created.
Results	Quality evaluation of the created model and the index derived from it showed that the new index had a stronger ability to estimate somatic status severity in a patient with cirrhosis and allowed to make more

Conclusion

Keywords:

Cite this article as:

precise prognosis of adverse outcome risk for not less than 12 months as compared to the standard MELD-Na score. The predicted risk of death coincided with actual mortality of patients in 83% of cases. The EPV criterion was 17.4 what exceeded the minimum admissible threshold of the criterion (10) for small samples and allowed to use the obtained index.

The original method allows increasing the accuracy of assessment of failure (death) development in a patient with cirrhosis for one year at any time of its application in the non-invasive way, using the data of the examination standard. In addition, the method helps setting priority in liver transplantation.

liver cirrhosis, risk and prognosis of death.

Korobka V.L., Kostykin M.Yu., Pak E.S., Dabliz R.O., Shapovalov A.M. Predicting death in patients with end-stage liver disease: a new model for assessing disease severity. *Innovative Medicine of Kuban*. 2020;18(2):21–27. doi:10.35401/2500-0268-2020-18-2-21-27

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день наиболее эффективным методом лечения больных циррозом печени (ЦП) является трансплантация печени (ТП). Однако сдерживающим фактором ее развития во всем мире остается дефицит донорских органов. Именно по этой причине время ожидания операции нередко увеличивается, что влечет за собой рост летальности больных.

Разработка прогностических моделей в трансплантологии вносит вклад в решение вопроса оценки статуса больного ЦП, находящегося в листе ожидания трансплантации печени (ЛОТП), необходимого для точной стратификации потенциальных реципиентов печени.

Представление об идеальной системе отбора пациентов на ТП включает анализ не только ее неотложности, но и вероятности выживания на этапе ожидания донорского органа. Для оценки этих параметров создаются математические прогностические модели, включающие доступные в повседневной практике клинические и лабораторные показатели. Кроме того, ведется поиск специфических предикторов, которые могут оцениваться как независимо от других прогностических маркеров, так и быть дополнением или модификацией существующих прогностических моделей.

Для оценки тяжести ЦП предложены различные способы. Тяжесть состояния пациента с терминальной стадией заболевания печени можно оценить с помощью метода прогнозирования летального исхода (APACHE II) [1] или метода оценки возникновения органной недостаточности (SOFA) [2]. Оценить долгосрочную (10-летнюю) выживаемость больного ЦП позволяет индекс коморбидности Чарлсона (Charlson Comorbidity Index), учитывающий сопутствующую патологию [3]. Однако наибольшую популярность в клинической практике получили такие инструменты, как классификация Чайлда – Тюркотта – Пью (Child-Turcotte-Pugh Score) [4] и модель конечной стадии заболевания печени [5] с их модификациями [6, 7].

При клиническом применении классификации Child-Turcotte-Pugh следует отметить, что данный метод оценки тяжести ЦП является, по сути, ориен-

тировочным, так как не учитывает многие другие параметры состояния больного, например варикозное расширение вен пищевода. Кроме этого, в разных источниках, описывающих клиническое применение данного оценочного метода, имеются отличия по границам параметров, вероятности выживаемости и т. п. В связи с этим для определения показаний к ТП данная классификация неприменима.

При выставлении показаний к ТП и определении ее приоритетности в настоящее время используется упомянутая выше модель конечной стадии заболевания печени (Model for End-Stage Liver Disease – MELD). MELD по сравнению с классификацией Child-Turcotte-Pugh позволяет более точно характеризовать тяжесть хронического заболевания печени и определить шансы на выживание больного ЦП в течение трехмесячного периода ожидания ТП [7]. В 2016 г. модель конечной стадии заболевания печени претерпела изменения в связи с введением нового расчетного параметра – сывороточного натрия [8]. Для удобства подсчета показателя MELD-Na разработаны специальные электронные калькуляторы, которые можно найти в интернете, например по адресам <https://www.thecalculator.co/health/MELD-Calculator-421.html> и <https://www.thecalculator.co/health/MELD-Na-Score-Calculator-846.html>.

Из-за колебания значений таких лабораторных показателей, как креатинин и билирубин, неизбежно возникающих в ходе лечения больных ЦП, например при терапии диуретиками или при наличии у пациента сепсиса или гемолиза, применение MELD-Na может быть ограничено. Существенным недостатком клинического использования шкалы является ее способность прогнозировать лишь краткосрочную выживаемость больных ЦП, тогда как время их нахождения в ЛОТП в 63% случаев может достигать 1 года. Таким образом, при оценке периода более 3 месяцев прогностическая точность MELD-Na существенно снижается [9].

Несмотря на свою специфичность в отношении оценки тяжести ЦП, MELD-Na не учитывает ряд других не менее важных клинических, инструментальных и лабораторных показателей. Это уменьшает диагностическую ценность метода и не позволяет в

полной мере полагаться на показатель при оценке неблагоприятного исхода заболевания на период более трех месяцев.

Исходя из этого, целью исследования стала разработка и оценка эффективности нового способа, позволяющего рассчитать риск неблагоприятного исхода (смерти) больного ЦП в течение всего времени его нахождения в листе ожидания трансплантации печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для разработки нового способа нами были использованы результаты обследования 350 больных ЦП, находившихся в ЛОТП. В течение 5 лет сформирована электронная информационная база, статистический анализ данных которой был проведен с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Для проверки нормальности распределения полученных данных использовался критерий Колмогорова – Смирнова. Статистическая значимость различий между сравниваемыми параметрами в случае нормального распределения определялась по t-критерию Стьюдента. В случае отсутствия нормального распределения данных использовались непараметрические критерии: Уилкоксона для парных сравнений зависимых переменных, Манна – Уитни (U-критерий), χ^2 Пирсона – для сравнения независимых переменных. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при условии вероятности ошибки менее 0,05 ($p < 0,05$). Для определения предикторов тяжести ЦП и риска неблагоприятного исхода использовали регрессионный анализ (бинарная логистическая регрессия), в ходе которого рассчитывали отношение шансов с определением 95% доверительного интервала. Для оценки качества регрессионной модели (предсказательная способность модели) строили ROC-кривые (receiver operating characteristic) и вычисляли площадь под кривой AUC (area under curve). В качестве нулевой гипотезы принималось утверждение, что AUC ROC не отличается от величины 0,5. Для оценки выживаемости использовали метод Каплана – Мейера.

В качестве факторов, возможно оказывающих влияние на неблагоприятный исход (смерть) для больных ЦП, нами рассматривались такие показатели, как возраст, характер печеночной недостаточности, наличие в анамнезе рецидивов варикозных кровотечений, степень асцита и печеночной энцефалопатии, индекс массы тела, MELD-Na, уровень лейкоцитов, тромбоцитов и альбумина в крови, а также наличие тромбоза воротной вены.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате сравнения в двух независимых выборках обозначенных выше факторов (предикторов)

Таблица 1
Статистические характеристики предикторов неблагоприятного исхода цирроза

Table 1
Statistical characteristics of the cirrhosis adverse outcome predictors

Предиктор	AUC ROC (95% ДИ)	P
Возраст больного	0,650 (0,577–0,623)	0,047
Характер печеночной недостаточности	0,711 (0,642–0,781)	<0,001
Показатель MELD-Na	0,723 (0,648–0,798)	<0,001
Уровень лейкоцитов	0,767 (0,707–0,827)	<0,001
Наличие тромбоза воротной вены	0,588 (0,515–0,662)	0,013

Таблица 2
Переменные в уравнении логистической регрессии

Table 2
Variables of logistic regression equation

Предиктор	Коэффициент регрессии	P
Возраст больного (A)	0,039	0,012
Характер печеночной недостаточности (F)	1,703	<0,001
Показатель MELD-Na (M)	0,089	0,001
Уровень лейкоцитов (L)	–0,801	0,001
Наличие тромбоза воротной вены (T)	1,010	0,021
Константа	–3,249	0,015

установлено, что возраст больного, характер печеночной недостаточности, MELD-Na, уровень лейкоцитов крови, наличие тромбоза воротной вены статистически значимо различаются в группе пациентов, которые умерли, находясь в ЛОТП, и группе больных, остающихся живыми (табл. 1).

С помощью бинарной логистической регрессии прямым пошаговым (условным) методом для каждого включенного в модель предиктора проверяемого события (смерть больного) были вычислены соответствующие коэффициенты (табл. 2).

Таким образом, было получено уравнение, позволяющее рассчитывать коэффициент риска смерти (Z):

$$Z = 0,039 \times A + 1,703 \times F + 0,089 \times M - 0,801 \times L + 1,010 \times T - 3,249,$$

где A – возраст больного; F – характер печеночной недостаточности; M – показатель MELD-Na; L – уровень лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$); T – наличие тромбоза воротной вены.

Для проверки работоспособности модели был произведен расчет вероятности (P) наступления проверя-

Таблица 3
Сводка модели
Table 3
Summary of model

-2 Log- правдоподобие	R ² Кокса и Снелла	R ² Нэйджел- керка
275,650	0,284	0,421

Таблица 4
Статистические характеристики проверки модели
Table 4
Statistical characteristics of model validation

Переменная проверки	AUC ROC (95% ДИ)	P
Модель	0,801 (0,748–0,853)	<0,001

емого события (смерти больного) в течение 1 года по формуле:

$$P = 1/(1 + e^{(-Z)}),$$

где e – основание натурального логарифма, Z – коэффициент риска.

Оценка качества построенной модели показала, что вновь созданную модель от общепринятого индекса MELD-Na отличает более высокая способность оценить тяжесть соматического статуса больного ЦП и, как следствие, возможность более точно спрогнозировать риск неблагоприятного исхода на период не менее 12 месяцев. Это подтверждалось критериями качества модели (табл. 3, 4).

В полученной модели прогнозируемый риск смерти совпал с реальной летальностью больных в 83% случаев. Кроме этого, критерий EPV, показы-

Таблица 5
Индексация предикторов (присвоение баллов)
Table 5
Predictor indexing (assigning points)

Индекс (балл)	A	F	M	L	T
0	–	–	–	–	нет
1	≤43	хроническая	≤17	≥3,8	есть
2	44–51	острая	18–20	3,2–3,7	–
3	52–57	–	21–24	2,8–3,1	–
4	≥58	–	≥25	≤2,7	–

Примечание. A – возраст больного; F – характер печеночной недостаточности; M – показатель MELD-Na; L – уровень лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$); T – наличие тромбоза воротной вены.

Note. A – age of patient; F – liver failure; M – MELD-Na; L – leukocytes ($\times 10^9/\text{l}$); T – portal vein thrombosis.

вающий значение отношения числа проверяемого события к числу включенных в модель предикторов [10], составил 17,4, что превышает минимально допустимый порог критерия (10) для малых выборок [11] и позволяет использовать полученную модель.

На основании полученной модели был создан новый индекс AFMLT, учитывающий возраст больного (A), характер печеночной недостаточности (F), показатель MELD-Na (M), уровень лейкоцитов (L) и наличие тромбоза воротной вены (T). Для упрощения расчета индекса AFMLT фактические значения предикторов, вошедших в регрессионную модель, стандартной функцией «Ранжирование наблюдений» программы SPSS Statistics 23 были преобразованы с присвоением им соответствующего ранга (цифрового индекса).

Количественные предикторы, такие как возраст, MELD-Na и уровень лейкоцитов, ранжировали методом N-4 разбиения среднего ранга при совпадающих наблюдениях с присвоением первого ранга наблюдению с минимальным значением для возраста и MELD-Na и присвоением первого ранга наблюдению с максимальным значением для лейкоцитов.

Категориальный предиктор – F (характер печеночной недостаточности) ранжировали методом N-2 разбиения среднего ранга при совпадающих наблюдениях с присвоением первого ранга наблюдению с минимальным значением. Для предиктора T (наличие тромбоза воротной вены) ранг 1 присваивался при наличии тромбоза, а ранг 0 – при его отсутствии. Полученные таким образом цифровые индексы отождествлялись с баллами (табл. 5).

Таким образом, конечная формула для расчета индекса AFMLT приняла вид:

$$\text{AFMLT} = S_A + S_F + S_M + S_L + S_T,$$

где S_A – балл, соответствующий возрасту больного; S_F – балл, соответствующий, характеру печеночной недостаточности; S_M – балл, соответствующий показателю MELD-Na; S_L – балл, соответствующий уровню лейкоцитов; S_T – балл, начисленный при выявленном тромбозе воротной вены.

Как видно, после индексации предикторов и присвоения их показателям соответствующих баллов стало возможным рассчитывать значение индекса AFMLT, выраженное суммой баллов каждого вошедшего в формулу расчета Z предиктора.

Для простоты практического применения индекса AFMLT методом двухэтапного кластерного анализа его значения (баллы) были классифицированы в соответствии с вероятностью наступления смерти больного в ЛОТП в течение одного года, что позволило получить данные, представленные в таблице 6, и визуализировать их в виде шкалы (рис. 1).

Таблица 6
Оценка годовичного риска смерти больного циррозом печени, находящегося в листе ожидания трансплантации печени, по индексу AFMLT

Table 6
Assessment of the annual risk of death in a patient with cirrhosis on a liver transplant waiting list by the AFMLT index

Балл AFMLT	Вероятность риска смерти в течение 1 года, %	Средняя продолжительность жизни больных, мес. (95% ДИ)	Ошибка
≤5	17	39,621 (36,964–42,277)	1,355
6–7	29	46,961 (40,360–53,561)	3,368
8–9	44	36,445 (31,676–41,214)	2,433
10–11	70	22,988 (18,938–27,039)	2,067
12–13	88	18,048 (12,512–23,584)	2,824
≥14	97	4,714 (0,721–8,708)	2,038

Таким образом, для определения вероятности наступления смерти больного ЦП в ЛОТП в течение не менее 12 месяцев полученный балл индекса AFMLT следует сопоставить со шкалой, представленной на рисунке 1.

Для наглядного подтверждения эффективности нового индекса приводим ряд клинических наблюдений.

Пример 1. Больной Д., 55 лет, 13.05.2015 г. включен в ЛОТП с диагнозом «цирроз печени в исходе хронической алкогольной интоксикации, острая печеночная недостаточность, тромбоз воротной вены». В ходе стандартного лабораторного обследования больного установлено: уровень лейкоцитов – $2,0 \times 10^9/\text{л}$, билирубина – 2,7 мг/дл, креатинина – 1,6 мг/дл, Na – 136 ммоль/л, международное нормализованное отношение (МНО) – 1,7. По стандартной формуле был рассчитан MELD-Na (21 балл), 3-месячная летальность составила 19,6%. Произведен расчет индекса AFMLT исходя из следующих данных: возраст больного (A) 55 лет – 3 балла; острая печеночная недостаточность (F) – 2 балла; MELD-Na (M) 21 – 3 балла; уровень лейкоцитов (L) – $2,0 \times 10^9/\text{л}$ – 4 балла; есть тромбоз воротной вены (T) – 1 балл. AFMLT = 3 + 2 + 3 + 4 + 1 = 13 баллов. Риск смерти в течение 1 года для данного больного составлял 88%. Учитывая тяжесть состояния, пациент был помещен в стационар для лечения и подготовки к трансплантации печени. На фоне абстиненции и проведенного лечения состояние больного улучшилось – индекс AFMLT спустя 15 дней госпитализации составил 11

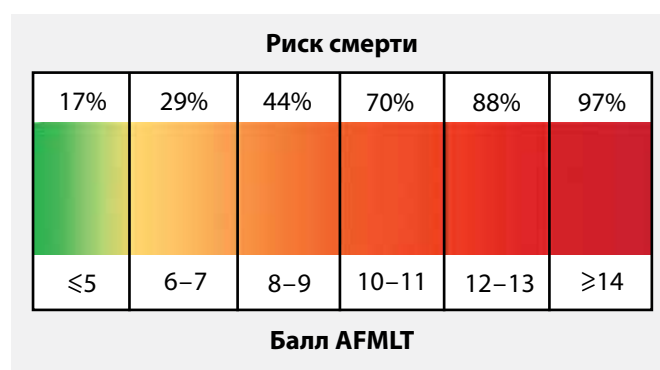


Рисунок 1. Шкала оценки риска смерти больных циррозом печени, находящихся в листе ожидания трансплантации печени, по индексу AFMLT

Figure 1. Scale for assessing the risk of death in patients with cirrhosis on a liver transplant waiting list using the AFMLT index

баллов, риск смерти снижен до 70%, однако больной по-прежнему нуждается в трансплантации печени.

Пример 2. Больной К., 32 года, 05.06.2019 г. включен в ЛОТП с диагнозом «цирроз печени в исходе вирусного гепатита С, хроническая печеночная недостаточность, тромбоз воротной вены». В ходе стандартного лабораторного обследования больного установлено: уровень лейкоцитов – $2,3 \times 10^9/\text{л}$, билирубина – 8,4 мг/дл, креатинина – 1,9 мг/дл, Na – 141 ммоль/л, МНО – 1,7, MELD-Na – 27 баллов, 3-месячная летальность – 19,6%. Произведен расчет индекса AFMLT исходя из следующих данных: возраст больного (A) 32 года – 1 балл; хроническая печеночная недостаточность (F) – 1 балл; индекс MELD-Na (M) 27 – 4 балла; уровень лейкоцитов (L) – $2,3 \times 10^9/\text{л}$ – 4 балла; тромбоз воротной вены (T) – 1 балл. AFMLT = 1 + 1 + 4 + 4 + 1 = 11 баллов. Риск смерти в течение 1 года для больного составлял 70%. Учитывая тяжесть состояния, пациент был помещен в стационар для лечения и подготовки к трансплантации печени.

Пример 3. Больной И., 45 лет, 10.04.2019 г. включен в ЛОТП с диагнозом «цирроз печени в исходе вирусного гепатита С, хроническая печеночная недостаточность». В ходе стандартного лабораторного обследования больного установлено: уровень лейкоцитов – $3,1 \times 10^9/\text{л}$, билирубина – 3,9 мг/дл, креатинина – 1,1 мг/дл, Na – 140 ммоль/л, МНО – 1,6, MELD-Na – 18 баллов, 3-месячная летальность – 6,0%. Произведен расчет индекса AFMLT исходя из следующих данных: возраст больного (A) 45 лет – 2 балла; хроническая печеночная недостаточность (F) – 1 балл; MELD-Na (M) 18 – 2 балла; уровень лейкоцитов крови (L) $3,1 \times 10^9/\text{л}$ – 3 балла; тромбоза воротной вены (T) нет – 0 баллов. AFMLT = 2 + 1 + 2 + 3 + 0 = 8 баллов. Риск смерти в течение 1 года для данного больного составил 44%. В течение 7 месяцев пациент находился в ЛОТП, ему проводилась патогенетическая и симптоматическая терапия. На фоне лечения

состояние больного оставалось стабильным, наступила рекомпенсация функции печени, в связи с чем он был выведен из ЛОТП. На момент делистинга индекс AFMLT составлял 5 баллов, риск смерти – 17%.

Пример 4. Больной М., 32 года, 02.03.2016 г. включен в ЛОТП с диагнозом «цирроз печени в исходе хронической алкогольной интоксикации, острая печеночная недостаточность». В ходе стандартного лабораторного обследования больного установлено: уровень лейкоцитов – $3,1 \times 10^9/\text{л}$, билирубина – 6,8 мг/дл, креатинина – 2,4 мг/дл, Na – 133 ммоль/л, МНО – 2,0, MELD-Na – 31 балл, 3-месячная летальность – 52,6%. Произведен расчет индекса AFMLT исходя из следующих данных: возраст больного (А) 32 года – 1 балл; острая печеночная недостаточность (F) – 2 балла; индекс MELD-Na (М) 31 – 4 балла; уровень лейкоцитов крови (L) $3,1 \times 10^9/\text{л}$ – 3 балла; тромбоза воротной вены (Т) нет – 0 баллов. $\text{AFMLT} = 1 + 2 + 4 + 3 + 0 = 10$ баллов. Риск смерти в течение 1 года для данного больного составлял 70%. Учитывая тяжесть состояния, пациент помещен в стационар для лечения и подготовки к трансплантации печени. 26.05.2016 г. больному выполнена трансплантация печени. Длительность нахождения в ЛОТП – 2,5 месяца.

Пример 5. Больной А., 61 год, 19.12.2019 г. включен в ЛОТП с диагнозом «цирроз печени в исходе вирусного гепатита С, хроническая печеночная недостаточность». В ходе стандартного лабораторного обследования больного установлено: уровень лейкоцитов – $4,0 \times 10^9/\text{л}$, билирубина – 3,8 мг/дл, креатинина – 1,1 мг/дл, Na – 139 ммоль/л, МНО – 1,3, MELD-Na – 16 баллов, 3-месячная летальность – 6,0%. Произведен расчет индекса AFMLT исходя из следующих данных: возраст больного (А) 61 год – 4 балла; хроническая печеночная недостаточность (F) – 1 балл; индекс MELD-Na (М) 16 – 1 балл; уровень лейкоцитов крови (L) $4,0 \times 10^9/\text{л}$ – 1 балл; тромбоза воротной вены (Т) нет – 0 баллов. Индекс $\text{AFMLT} = 4 + 1 + 1 + 1 + 0 = 7$ баллов. Риск смерти в течение 1 года для данного больного составлял 29%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Трансплантация в настоящее время стала единственным эффективным методом, повышающим выживаемость пациентов с терминальной стадией заболевания печени. Несмотря на осознание обществом необходимости и оправданности этой технологии, дальнейшему развитию трансплантологии препятствуют вопросы религиозного, нравственного, этического плана, целесообразность емких материальных затрат. Сдерживающим фактором развития трансплантации во всем мире остается дефицит донорских органов. По этой причине время ожидания операции нередко увеличивается, что влечет за собой рост летальных исходов.

Решением вопроса оценки статуса больного и неотложности проведения ТП становится разработка различных прогностических моделей, позволяющих стратифицировать потенциальных реципиентов печени. Однако большинство из известных оценочных методов, в силу низкой специфичности и чувствительности, не позволяют точно определить вероятность наступления неблагоприятного исхода (смерти) у больных, что требует модификации уже известных прогностических моделей или создания новых способов оценки.

В ходе проведенного исследования был создан новый, достаточно простой в клиническом применении, не требующий привлечения дополнительных материальных средств инструмент (индекс) для оценки тяжести ЦП и годичного риска смерти больного, находящегося в ЛОТП. Повысить точность нового индекса удалось за счет учета ряда факторов-предикторов, ранее не вошедших в один из наиболее популярных методов, оценивающих тяжесть хронического заболевания печени и шансы на выживание, – MELD-Na. Такие факторы, как возраст больного, уровень лейкоцитов, характер печеночной недостаточности и наличие тромбоза воротной вены, наряду с MELD-Na, показали статистически значимое влияние на течение цирроза и смерть больных в ЛОТП.

ROC-анализ для разработанного индекса AFMLT показал увеличение его предсказательной способности до 80,1% в сравнении с MELD-Na (72,3%) при меньшем уровне прогностической ошибки (соответственно 0,027 и 0,038), что позволяет прогнозировать риск смерти для больных терминальным циррозом печени с достаточно высокой вероятностью (рис. 2).

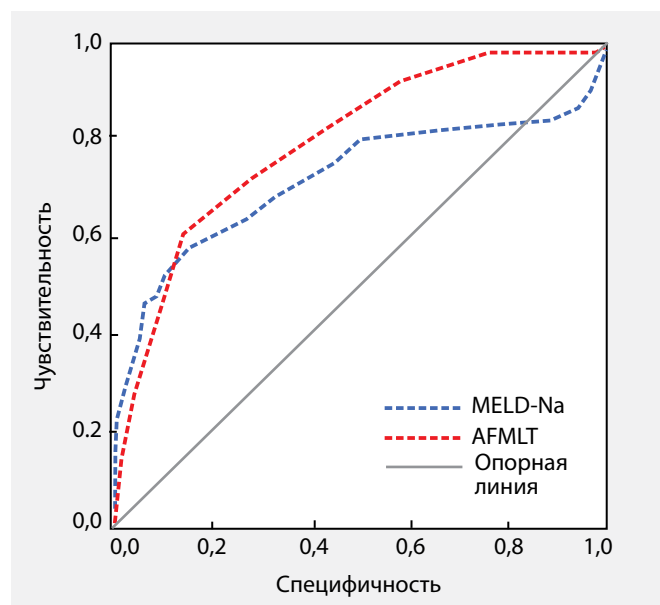


Рисунок 2. Характеристика предсказательной способности индекса AFMLT в сравнении с MELD-Na

Figure 2. Predictive power of the AFMLT index as compared to MELD-Na

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, новый оригинальный способ позволяет без привлечения дополнительных материальных средств, используя входящие в стандарт обследования показатели, повысить точность оценки риска развития неблагоприятного исхода (смерти) больного циррозом печени в течение одного года в любое время его применения. Кроме этого, методика позволит объективно определять приоритетность выполнения трансплантации печени.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818–29. PMID: 3928249.
2. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996;22:707–10. PMID: 8844239. doi:10.1007/bf01709751
3. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373–83. PMID: 3558716. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8
4. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60:646–9. PMID: 4541913. doi:10.1002/bjs.1800600817
5. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology.* 2007;45:797–805. PMID: 17326206. doi:10.1002/hep.21563
6. Samiullah S, Qasim R, Khalid S, Hussain BG, Mukhtair J, Akbar Yo. Evaluation of creatinine-modified Child Pugh score for predicting short term prognosis in patients with decompensated cirrhosis of the liver as compare to original Child Pugh score. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2009;21:64–7. PMID: 20524472.
7. *Health Resources and Services Administration, U.S. Organ Procurement and Transplantation Network. MELD serum sodium policy changes.* Published November 11, 2015. Accessed March 12, 2020. Available from: <https://optn.transplant.hrsa.gov/news/meld-serum-sodium-policy-changes>
8. Biselli M, Gitto S, Gramenzi A, et al. Six score systems to evaluate candidates with advanced cirrhosis for orthotopic liver transplant: which is the winner? *Liver Transpl.* 2010;16:964–73. PMID: 20677287. doi:10.1002/lt.22093
9. Тайшин Д.О., Солдатова Г.С. Анализ прогностических шкал для оценки исхода цирроза печени. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина.* 2014;12(2):76–85. [Tayshin DO, Soldatova GS. Analysis of prognostic scales for the assessment of outcome of liver cirrhosis. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seria: Biologia, klinicheskaya meditsina.* 2014;12(2):76–85. (In Russ.)]

10. Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Harrell FE Jr, Habbema JD. Prognostic modelling with logistic regression analysis: a comparison of selection and estimation methods in small data sets. *Stat Med.* 2000;19:1059–79. PMID: 10790680. doi:10.1002/(sici)1097-0258(20000430)19:8<1059::aid-sim412>3.0.co;2-0

11. Van Smeden M, de Groot JAH, Moons KG, et al. No rationale for 1 variable per 10 events criterion for binary logistic regression analysis. *BMC Med Res Methodol.* 2016;16:163. PMID: 27881078. PMCID: PMC5122171. doi:10.1186/s12874-016-0267-3

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коробка Вячеслав Леонидович, д. м. н., главный врач Ростовской областной клинической больницы; доцент кафедры хирургии №4, Ростовский государственный медицинский университет (Ростов-на-Дону, Россия). ORCID ID: 0000-0003-3205-4647

Кострыкин Михаил Юрьевич, к. м. н., врач-хирург, Ростовская областная клиническая больница (Ростов-на-Дону, Россия). ORCID ID: 0000-0002-8310-8732. E-mail: michael_cs@mail.ru

Пак Екатерина Сергеевна, врач-гастроэнтеролог, Ростовская областная клиническая больница (Ростов-на-Дону, Россия). ORCID ID: 0000-0002-9552-2666

Даблиз Рашад Омар, врач-хирург, Ростовская областная клиническая больница (Ростов-на-Дону, Россия). ORCID ID: 0000-0003-4839-0960

Шаповалов Александр Михайлович, к. м. н., врач-хирург, Ростовская областная клиническая больница (Ростов-на-Дону, Россия). ORCID ID: 0000-0002-1942-7122

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

AUTHOR CREDENTIALS

Korobka Vyacheslav L., Dr. of Sci. (Med.), Head Doctor, Rostov Regional Clinical Hospital; Associate Professor, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia). ORCID ID: 000-0003-3205-4647

Kostykin Mikhail Yu., Cand. of Sci. (Med.), Surgeon, Rostov Regional Clinical Hospital (Rostov-on-Don, Russia). ORCID ID: 0000-0002-8310-8732. E-mail: michael_cs@mail.ru

Pak Ekaterina S., Gastroenterologist, Rostov Regional Clinical Hospital (Rostov-on-Don, Russia). ORCID ID: 0000-0002-9552-2666

Dabliz Rashad O., Surgeon, Rostov Regional Clinical Hospital (Rostov-on-Don, Russia). ORCID ID: 0000-0003-4839-0960

Shapovalov Alexander M., Cand. of Sci. (Med.), Surgeon, Rostov Regional Clinical Hospital (Rostov-on-Don, Russia). ORCID ID: 0000-0002-1942-7122

Conflict of interest: none declared.

Funding: the study did not have sponsorship.

DOI:10.35401/2500-0268-2020-18-2-28-34

Е.В. Ермилова^{1*}, Е.В. Зиновьев^{1,2,3}, Е.Н. Ямпольская³

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПОСЛЕ ЭСТЕТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗАХ БОТУЛОТОКСИНОМ ТИПА А

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

✉ *Е.В. Ермилова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, e-mail: ermilova_md@icloud.com

Поступила в редакцию 20 марта 2020 г. Исправлена 20 апреля 2020 г. Принята к печати 7 мая 2020 г.

Цель	Обосновать возможность использования ботулотоксина типа А для купирования болевого синдрома после эстетического эндопротезирования молочных желез.
Материал и методы	В исследование включены 72 женщины в возрасте от 21 до 45 лет, которым планировалось выполнить эндопротезирование молочных желез силиконовыми имплантами. Все пациентки были разделены на две группы: в первую группу вошли 38, во вторую – 34 человека. За две недели до предполагаемой даты операции пациенткам первой группы с целью купирования болевого синдрома в большую грудную мышцу был введен ботулотоксин типа А в количестве 100 ЕД. Пациенткам второй (контрольной) группы в большую грудную мышцу вводился 0,9%-й раствор NaCl (эффект плацебо). Всем пациенткам выполнялась электронейромиография (ЭНМГ) для оценки денервации большой грудной мышцы до введения препаратов и через две недели после.
Результаты	Интенсивность болевого синдрома оценивалась в 1–2-е сутки после операции с помощью специальной анкеты-опросника. У женщин первой группы, которым за две недели до предполагаемой операции вводили ботулотоксин типа А, наблюдалось снижение интенсивности болевого синдрома, что в большинстве случаев позволило не принимать анальгетики вовсе. У женщин второй группы, которым вводился 0,9%-й раствор NaCl, выраженность болевого синдрома достигала максимальных величин (согласно анкете-опроснику), что потребовало назначения анальгетиков, в том числе наркотических, для купирования выраженного болевого синдрома. По данным ЭНМГ, при использовании ботулотоксина типа А при помощи инъекций в большую грудную мышцу показатели денервации достигали 55% в сравнении с исходными, при использовании физиологического раствора показатели ЭНМГ не изменялись.
Выводы	Использование в клинической практике инъекций ботулотоксина типа А в большую грудную мышцу позволит улучшить результаты лечения болевого синдрома после эндопротезирования молочных желез имплантами в эстетической хирургии.
Ключевые слова:	эндопротезирование молочных желез, молочные железы, болевой синдром, ботулотоксин типа А, электронейромиография.
Цитировать:	Ермилова Е.В., Зиновьев Е.В., Ямпольская Е.Н. Лечение болевого синдрома после эстетических операций на молочных железах ботулотоксином типа А. <i>Инновационная медицина Кубани</i> . 2020;18(2):28–34. doi:10.35401/2500-0268-2020-18-2-28-34

Evgeniia V. Ermilova^{1*}, Evgenii V. Zinovev^{1,2,3}, Ekaterina N. Yampolskaya³

TREATMENT OF PAIN SYNDROM AFTER AESTHETIC BREAST SURGERY WITH BOTULINUM TOXIN TYPE A

¹ Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

² St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

✉ *Evgeniia V. Ermilova, Kirov Military Medical Academy, 6, Akademika Lebedeva str., St. Petersburg, Russia, 194044, e-mail: ermilova_md@icloud.com

Received 20 March 2020. Received in revised form 20 April 2020. Accepted 7 May 2020.

Objective	To justify the possibility of using botulinum toxin type A for the prevention of pain syndrome after aesthetic endoprosthesis of the mammary glands.
Material and methods	The study included 72 women aged between 21 and 45 to whom were scheduled to perform breast endoprosthesis with silicone implants. All patients were divided into two groups: the first group included 38, the second group – 34 people. Two weeks before the expected date of surgery, botulinum toxin type A in an amount of 100 U was injected into the patients of the first group to reduce pain syndrome in the pectoralis major muscle. Patients of the second (control) group were injected with a 0.9% NaCl solution (placebo)

Results

effect) into the pectoralis major muscle. All patients underwent electroneuromyography (ENMG) to assess the denervation of the pectoralis major muscle before drug administration and two weeks after.

Conclusion

The intensity of pain syndrome was evaluated on the 1st-2nd day after surgery using a special questionnaire. In women of the first group, who were injected with botulinum toxin type A two weeks prior the intended surgery, a decrease in the intensity of the pain syndrome was observed, which in most cases allowed not to take analgesics at all. In women of the second group who were injected with a 0.9% NaCl solution, the severity of the pain syndrome reached its maximum values (according to the questionnaire), which required the prescription of analgesics, including narcotic ones, to reduce the severity of the pain syndrome. According to ENMG, when using botulotoxin type A by injecting into the pectoralis major muscle, denervation indices reached 55% compared to the initial ones, while using the saline solution, the ENMG indices did not change. Clinical use of botulotoxin type A injections into the pectoralis major muscle will improve the results of pain syndrome treatment after endoprosthetics of the mammary glands with implants in aesthetic surgery.

Keywords:

endoprosthetics of the mammary glands, mammary glands, pain syndrome, botulinum toxin type A, electroneuromyography.

Cite this article as:

Ermilova E.V., Zinovev E.V., Yampolskaya E.N. Treatment of pain syndrom after aesthetic breast surgery with botulinum toxin type A. *Innovative Medicine of Kuban*. 2020;18(2):28–34. doi:10.35401/2500-0268-2020-18-2-28-34

ВВЕДЕНИЕ

Эндопротезирование молочных желез (ЭМЖ) остается одной из наиболее востребованных хирургических операций. Однако, несмотря на применение современных технологий, наиболее серьезным осложнением после ЭМЖ является болевой синдром, который оказывает негативное влияние на повседневную деятельность и удовлетворенность пациенток после выполнения операции [1].

В клинической практике боль рассматривают как неприятное чувство, приносящее больному страдание различной интенсивности [2]. Ю.Н. Шанин описывает боль как «проявление защитной функции организма, предохраняющей клетки, ткани, органы, функциональные системы от нарушения их целостности, дезорганизации, разрушения» [3]. G.W. Terman и J.J. Bonica определили боль как «сложную совокупность неприятных сенсорных, эмоциональных и когнитивных переживаний, спровоцированных реальным или предполагаемым повреждением тканей и проявляющихся некоторыми вегетативными, психологическими и поведенческими реакциями» [4].

Послеоперационный болевой синдром – широко распространенная, но все еще недооцененная проблема. Несмотря на современные способы лечения боли, многие пациенты по-прежнему страдают от умеренной или сильной послеоперационной боли [5]. Сильный болевой синдром связан с неудовлетворенностью пациентов, с длительным лечением послеоперационной боли, с развитием хронической послеоперационной боли, увеличением частоты легочных и сердечных осложнений [6]. Интенсивность послеоперационной боли не зависит от размера разреза и степени травмы ткани [7].

Возникновение длительного болевого синдрома после ЭМЖ обусловлено техникой выполнения двухэтапных операций. На первом этапе экспандер устанавливается под большую грудную мышцу и медленно расширяет ткани: мышцы, фасции и кожу. На

втором этапе экспандер заменяется на постоянный силиконовый имплант. Создание кармана становится источником болевого синдрома из-за повреждения фасции грудных мышц или передней зубчатой мышцы и последующего расширения тканей, а также по причине нарушения иннервации в результате пересечения веточек, иннервирующих большую грудную мышцу, и боковых кожных ветвей межреберных нервов [8].

Возникновение послеоперационного болевого синдрома от повреждения нервно-мышечных волокон и растяжения тканей является распространенной проблемой после ЭМЖ у женщин, и многие пластические хирурги в различных странах назначают миорелаксанты для улучшения реабилитации и снижения болевого синдрома [7].

При ЭМЖ имплант устанавливается через различные доступы: периареолярный, инфрамаммарный, трансаксиллярный и реже трансумбиликальный. По мнению некоторых авторов, трансаксиллярный доступ требует особого внимания из-за возможного повреждения интеркостобрахиального нерва в подмышечной области, что может привести к острой или хронической подмышечной боли [9].

Дополнительными рисками повреждения нерва и возникновения послеоперационной боли могут быть непропорциональные размеры имплантата по отношению к карману. У женщин после ЭМЖ трансаксиллярным (подмышечным) доступом возникают постоянные боли умеренной или тяжелой степени, а также нарушение чувствительности и невропатические боли [1]. По результатам исследования Т. Кааса и соавторов, послеоперационная боль и гиперестезия появляются у пациенток в течение первого года после ЭМЖ, распространенность боли и гиперестезии снижается за период от 1 года до 4 лет, тогда как послеоперационный болевой синдром возможно уменьшить с помощью введения метилпреднизолона перед хирургическим вмешательством [10].

Многие авторы отмечают, что частота послеоперационной боли выше при субпекторальном расположении импланта при ЭМЖ, чем при субгланулярном [11]. Также при субпекторальном расположении импланта чаще встречались смещение и асимметрия молочных желез, что связано с мышечным сокращением грудных мышц [12]. Острая послеоперационная боль после ЭМЖ является фактором риска развития хронической боли, и, чтобы снизить ее, необходимо адекватно использовать анальгезию [13]. M.L. Peters и соавторы утверждают, что возникновение хронического болевого синдрома после операции связано с продолжительностью операции более 3 ч. Более длительные операции связаны с длительным ноцицептивным действием во время их проведения [14]. M.S. Wallace и коллеги изучали частоту возникновения послеоперационной боли при различных видах операций на молочных железах: при мастэктомии частота составляла 31%, при мастэктомии с реконструкцией имплантатом – 53%, при редукционной маммопластике – 22% [15]. По данным других авторов, частота возникновения послеоперационной боли у женщин составляет от 13 до 68% и зависит от вида операции на молочных железах [16]. J.A. Nelson и соавторы утверждают, что у женщин с более высокими баллами предоперационной боли и более низкими показателями физического, психического и общего состояния здоровья чаще обнаруживается хроническая послеоперационная боль по сравнению с пациентками с более низкими баллами предоперационной боли [17].

Хроническая послеоперационная боль развивается после хирургического вмешательства, существует не менее 3–6 мес., значительно влияет на качество жизни пациента и является продолжением острой послеоперационной боли, другие причины ее возникновения исключены [18]. Нервы, расположенные в непосредственной близости от операционного поля, могут непосредственно (из-за разреза, швов) или опосредованно (из-за постхирургического воспаления) получить травму, что приведет к послеоперационной боли в области иннервации нерва. Болевой синдром возникает за счет активации многоуровневой ноцицептивной системы, которая состоит из периферических болевых рецепторов (ноцицепторов) и центральных нейронов, расположенных в различных структурах центральной нервной системы, и реагирует на повреждающее действие [13].

Существуют четыре основных уровня формирования болевого синдрома: трансдукция, трансмиссия, модуляция и перцепция. После повреждения тканей происходит активация ноцицепторов с формированием первичных ноцицептивных стимулов, затем следует передача их в тела ноцицепторных клеток внутри дорзальных корешковых ганглиев, а затем в спинной и головной мозг для осознания боли корой головного

мозга с формированием ощущений болевого синдрома [13]. Боль можно разделить на три типа: ноцицептивную, нейропатическую и воспалительную. О.В. Колоколов и соавторы описывают ноцицептивную боль как «ощущения, возникающие в ответ на раздражение болевых рецепторов тепловыми, холодными, механическими и химическими стимулами или обусловленные воспалением» [19]. Ноцицепторы широко расположены в коже, мышцах и отвечают за первую стадию болевых ощущений. Нейропатическая боль возникает при повреждении или ушибе нерва. Воспалительная боль после повреждения тканей является естественной биологической реакцией. Воспаление может привести к гипералгезии, аллодинии и симпатически поддерживаемой боли [20]. Ноцицепторы являются возбуждающими нейронами и выделяют глутамат в качестве основного нейротрансмиттера, а также пептиды. Ноцицепторы важны для центральной синаптической передачи сигналов и эфферентной передачи сигналов в коже [21].

Реабилитационные мероприятия в послеоперационном периоде заключаются в адекватном обезболивании для устранения болевого синдрома после ЭМЖ [18]. Адекватная анестезия в послеоперационном периоде подавляет хирургический стресс-ответ, снижает риск развития подкожных гематом, респираторных осложнений и т. д., тогда как неадекватная анестезия может негативно повлиять на результаты пластической операции.

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ

явилось обоснование возможности использования ботулотоксина типа А для купирования болевого синдрома после эстетического эндопротезирования молочных желез.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 72 женщины в возрасте от 21 до 45 лет, которым планировалось выполнение эндопротезирования молочных желез силиконовыми имплантами. Всем пациенткам был поставлен диагноз «гипомастия». Всем женщинам планировалась первичная операция по увеличению молочных желез с помощью силиконовых имплантов объемом от 295 до 415 мл.

Критерии исключения: отсутствие согласия пациентки на проведение исследования; онкологические заболевания; хронические заболевания в стадии обострения; острые и вялотекущие инфекционные заболевания; болезни сердечно-сосудистой и дыхательной систем; кожные неинфекционные заболевания в зоне хирургического вмешательства; нарушения свертываемости крови в виде гиперкоагуляции; наличие ВИЧ, гепатитов В, С, туберкулеза; беременность, лактация;

возраст до 18 и более 46 лет. Для проведения всех манипуляций и исследований было получено письменное согласие женщин.

Операция по увеличению молочных желез имплантами выполнялась через периареолярный доступ с установкой имплантов под большую грудную мышцу. Длительность операции составляла от 1 до 2 ч. Пациентки были распределены на две группы. В первую группу включены 38 женщин, которым за две недели до операции вводили инъекции ботулотоксина типа А на основе препарата «Ботокс» в большую грудную мышцу в количестве 100 ЕД с каждой стороны в разведении 1:25 мл, используя основные точки введения (рис. 1). Во вторую группу вошли 34 женщины, которым за две недели до операции делали инъекции 0,9%-го раствора NaCl (эффект плацебо) в большую грудную мышцу. При распределении по группам среднее значение возраста в двух группах составило 32 года, среднее значение роста и веса – 169 см (95%-й

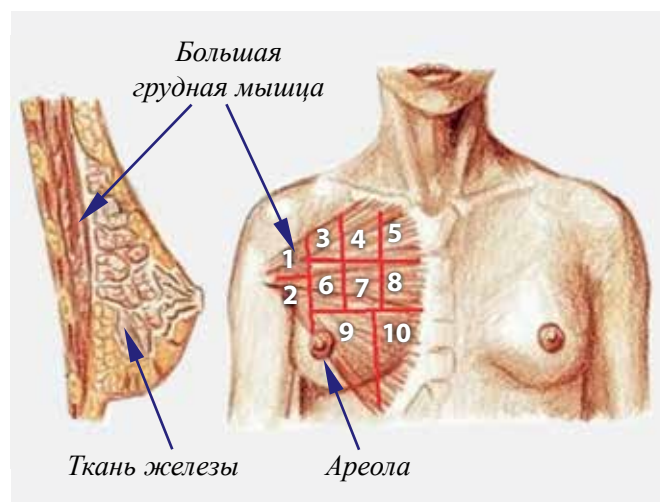


Рисунок 1. Схема введения ботулотоксина типа А в большую грудную мышцу

Figure 1. Scheme of injecting botulinum toxin type A into the pectoralis major muscle

Таблица 1

Анкета-опросник №1 для оценки болевого синдрома у пациенток после эндопротезирования молочных желез

Table 1

Questionnaire #1 for assessing patient pain after breast surgery

1 😊	Едва ощутимая боль, болезненность в области послеоперационной раны	Слабая боль – Вполне терпимая боль – Справляюсь с привычными делами самостоятельно 😊	– Ночной сон не нарушен – Обычные анальгетики облегчают боль на более 4 ч
2 😊	Приносит легкий дискомфорт		– Встаю с постели самостоятельно – По утрам чувствую незначительную тяжесть в груди, через час все проходит
3 😊	Терпимая боль		– Могу безболезненно вдохнуть полной грудью – Много гуляю, чувствую себя как обычно
4 😐	Меня беспокоит боль	Умеренная боль – Боль не дает забыть о себе и не позволяет справиться с обычными делами 😐	– Ночной сон нарушен из-за боли – Обычные анальгетики действуют менее 4 ч или не помогают вовсе
5 😐	Очень беспокоит		– Без помощи не могу встать с постели – По утрам ощущаю резкую тяжесть в груди, скованность, трудно разогнуться
6 😐	Сильная боль		– Из-за боли не могу вдохнуть полной грудью – Немного хожу и стараюсь лежать – Беспокоюсь, все ли хорошо заживает, настроение постоянно меняется
7 😐	Очень сильная	Сильная боль – Боль затмила все – Не могу справиться без помощи окружающих 😐	– Ночной сон нарушен из-за боли – Наркотические анальгетики (трамадол) действуют менее 4 ч
8 😐	Ужасная		– Без помощи не могу вставать с постели не только утром, но и в течение дня – Ощущаю тяжесть в груди, не могу разогнуться, тяжело глубоко дышать – Учащенное сердцебиение, боль в груди
9 😐	Мучительная		– Чувство страха и беспокойства, постоянно думаю, что что-то идет не так
10 😐	Невыносимая		– Температура тела немного повышена (до 37,5 °C), часто потею, нет аппетита – Не могу думать ни о чем другом из-за постоянной боли, срывы настроения, часто плачу

ДИ от 168 до 171 см) и 58 кг (95%-й ДИ от 56 до 59 кг), статистически группы были неразличимы ($p = 0,49$, $p = 0,19$, $p = 0,70$). Всем пациенткам выполнялась электронейромиография для контроля денервации большой грудной мышцы перед введением препаратов и через две недели после.

Также пациентки были разделены на 2 группы по объему имплантов менее 350 мл и более 350 мл. Женщинам, которым был необходим имплантат менее 350 мл, были достоверно старше и их возраст составил 36 лет (95%-й ДИ от 34 до 38 лет), чем в группе сравнения. Также у пациенток рост и вес был достоверно ниже, рост составил 167 см (95%-й ДИ от 166 до 168 см), а вес – 55 кг (95%-й ДИ от 54 до 57 кг) с установкой имплантат менее 350 мл, чем в группе сравнения.

Ботулинический токсин типа А представляет собой нейротоксин, продуцируемый бактериями *Clostridium botulinum*, который модулирует высвобождение нейропептидов, таких как вещество Р и белок, связанный с геном кальцитонина, и ингибирует нейрогенное воспаление. Это лежит в основе его антиноцицептивного эффекта.

Эффективность купирования болевого синдрома определялась по субъективным ощущениям женщин. Пациенткам было предложено заполнить анкету-опросник и оценить выраженность болевого синдрома по 10-балльной шкале (табл. 1, рис. 2).

Оценка эффективности мышечной нейробокады с помощью электронейромиографии выполнялась всем женщинам до введения препаратов и через две недели после.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для анализа полученных результатов использовали программу PAST. Для статистического описания

данных проверяли их согласие с нормальным распределением и оценивали средние значения, медианы с 95%-ми доверительными интервалами.

У женщин из первой группы, которым за две недели до предполагаемой операции вводили ботулотоксин типа А, наблюдалось снижение выраженности болевого синдрома в послеоперационном периоде. Согласно анкете-опроснику, выраженность болевого синдрома в 1–2-е сутки послеоперационного периода не достигала 2–3 баллов у 26 (68,4%) женщин, и назначение анальгетиков не потребовалось. У 7 (18,5%) женщин выраженность болевого синдрома была умеренная и составляла от 3 до 4 баллов, в 1–5-е дни после операции требовалось назначение анальгетиков один, реже – два раза в сутки. У 5 (13,1%) женщин была умеренная боль после ЭМЖ, 5–6 баллов, им был назначен прием анальгетиков два-три раза в сутки в течение 5 дней.

У 6 (17,6%) женщин второй группы, которым вводился 0,9%-й раствор NaCl, выраженность болевого синдрома достигала 10 баллов, у 8 (23,5%) – 9 баллов, у 20 (58,9%) – 8 баллов, что потребовало назначения анальгетиков три, чаще – четыре раза в сутки. Пациенткам даже требовалось больше. В одном случае возникла необходимость приема наркотических анальгетиков для купирования выраженного болевого синдрома.

Таким образом, у женщин, которым вводили ботулотоксин типа А в большую грудную мышцу до операции, в послеоперационном периоде наблюдался болевой синдром легкой интенсивности ($p < 2,22 \cdot 10^{-16}$), а во второй группе – группе контроля – преобладал болевой синдром сильной интенсивности. Проведенный статистический анализ показал наличие очень сильной связи между интенсивностью болевого синдрома и введением ботулотокси-

Анкета пациента (заполняется лечащим врачом)

Оценка болевого синдрома в первые 1–2 дня после операции

Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____

Полная дата рождения _____ лет

Дата операции _____ Название операции _____

Установленные импланты, мл _____

Дата опроса _____

Оцените, пожалуйста, интенсивность болевого синдрома в 1–2-е сутки после операции по шкале от 1 до 10 баллов:

Слабая боль **Умеренная боль** **Сильная боль**

.....|.....|.....

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Рисунок 2. Анкета-опросник № 2 для оценки болевого синдрома у пациенток после эндопротезирования молочных желез
Figure 2. Questionnaire #2 for assessing patient pain after breast surgery

на типа А или физиологического раствора (плацебо) ($p = 2,65 \cdot 10^{-23}$).

Согласно результатам анкетирования и с учетом субъективных ощущений пациенток, реабилитация в раннем послеоперационном периоде у женщин первой группы протекала комфортно, отмечались раннее вставание пациенток с постели, безболезненная ходьба, возможность сделать глубокий вдох без болевого синдрома. По утрам женщины не отмечали тяжести в области груди и могли безболезненно встать с постели. В то же время пациенткам второй группы реабилитация в раннем послеоперационном периоде приносила выраженный дискомфорт. По данным электронейромиографии, отмечалась денервация большой грудной мышцы более 50% (55–60%) у пациенток, которым за две недели до операции вводился ботулотоксин типа А в большую грудную мышцу.

ВЫВОДЫ

Таким образом, введение ботулотоксина типа А в большую грудную мышцу пациенток перед эндопротезированием молочных желез снижает выраженность болевого синдрома, исключает применение наркотических анальгетиков в раннем послеоперационном периоде, уменьшает количество приемов анальгетиков, что помогает ускорить и облегчить процесс ранней реабилитации женщин. Применение ботулотоксина типа А при эндопротезировании молочных желез позволяет по-новому взглянуть на возможность улучшения процессов реабилитации женщин в раннем послеоперационном периоде. По результатам исследования выявлена целесообразность использования препарата не только в реконструктивной, но и в эстетической хирургии молочных желез.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sperling ML von, Høimyr H, Finnerup K, Jensen TS, Finnerup NB. Persistent pain and sensory changes following cosmetic breast augmentation. *Eur J Pain*. 2011;15(3):328–32. PMID: 20727797. doi:10.1016/j.ejpain.2010.07.004
2. Корнилова Л.Е., Соков Е.Л. Заболевания периферической нервной системы и болевые синдромы. Новые аспекты патогенеза и лечения: учебное пособие. М.: РУДН, 2008. 189 с. [Kornilova LE, Sokov EL. *Diseases of the Peripheral Nervous System and Pain Syndromes. New Aspects of Pathogenesis and Treatment*. [textbook]. Moscow: Peoples' Friendship University of Russia; 2008. 189 p. (In Russ.)]
3. Шанин Ю.Н. Послеоперационное обезболивание как элемент системы интенсивного наблюдения, профилактики, лечения и реабилитации раненых и больных. *Клиническая патофизиология*. 2011;1–3:3–17. [Shanin YuN. Postoperative analgesia as an element of the system of intensive monitoring, prevention, treatment and rehabilitation of the injured and sick. *Clinical Pathophysiology*. 2011;1–3:3–17. (In Russ.)]
4. Terman GW, Bonica JJ. Spinal mechanisms and their modulation. In: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC, eds. *Bonica's Management of Pain*. 3rd ed. Philadelphia, Pennsylvania, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2003:73.
5. Fletcher D, Fermanian C, Mardaye A, Aegerter P; Pain and Regional Anesthesia Committee of the French Anesthesia and Intensive Care Society (SFAR). A patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges. *Pain*. 2008;137(2):441–51. PMID: 18417292. doi:10.1016/j.pain.2008.02.026
6. Kehlet H, Edwards RR, Buvanendran A. Persistent postoperative pain: pathogenic mechanisms and preventive strategies. In: *Pain 2012 Refresher Courses: 14th Congress on Pain*. 2015; Wolters Kluwer Health Adis:133–46.
7. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJM, et al. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*. 2013;118(4):934–44. PMID: 23392233. doi:10.1097/aln.0b013e31828866b3
8. Cordeiro PG, McCarthy CM. A single surgeon's 12-year experience with tissue expander/implant breast reconstruction. Part I. A prospective analysis of early complications. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(4):825–31. PMID: 16980842. doi:10.1097/01.prs.0000232362.82402.e8
9. Kumagai Ya, Shiokawa Yu, Medsger TA Jr, Rodnan GP. Clinical spectrum of connective tissue disease after cosmetic surgery: observations on eighteen patients and a review of the Japanese literature. *Arthritis Rheum*. 1984;27(1):1–12. PMID: 6691849. doi:10.1002/art.1780270101
10. Kaasa T, Romundstad L, Roald H, Skolleborg K, Stubhaug A. Hyperesthesia one year after breast augmentation surgery increases the odds for persisting pain at four years: a prospective four-year follow-up study. *Scand J Pain*. 2010;1(2):75–81. PMID: 29913948. doi:10.1016/j.sjpain.2010.01.010
11. Pereira LH, Sterodimas A. Transaxillary breast augmentation: a prospective comparison of subglandular, subfascial, and submuscular implant insertion. *Aesthetic Plast Surg*. 2009;33(5):752–9. PMID: 19597863. doi:10.1007/s00266-009-9389-x
12. Lesavoy MA, Trussler AP, Dickinson BP. Difficulties with subpectoral augmentation mammoplasty and its correction: the role of subglandular site change in revision aesthetic breast surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2010;125(1):363–71. PMID: 20048627. doi:10.1097/prs.0b013e3181c2a4b0
13. Овечкин А.М. Послеоперационная боль: состояние проблемы и современные тенденции послеоперационного обезболивания. *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2015;9(2):29–39. [Ovechkin AM. Postoperative pain: the state of problem and current trends in postoperative analgesia. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2015;9(2):29–39. (In Russ.)]
14. Peters ML, Sommer JM, de Rijke JM, et al. Somatic and psychologic predictors of long-term unfavorable outcome after surgical intervention. *Ann Surg*. 2007;245(3):487–94. PMID: 17435557. PMID: PMC1877055. doi:10.1097/01.sla.0000245495.79781.65
15. Wallace MS, Wallace A, Lee J, Dobke M. Pain after breast surgery: a survey of 282 women. *Pain*. 1996;66(2–3):195–205. PMID: 8880841. doi:10.1016/0304-3959(96)03064-3
16. Bruce J, Thornton A, Powell R, et al. Psychological, surgical, and sociodemographic predictors of pain outcomes after breast cancer surgery: a population-based cohort study. *Pain*. 2014;155(2):232–43. PMID: 24099954. doi:10.1016/j.pain.2013.09.028
17. Nelson JA, Fischer JP, Pasick C, et al. Chronic pain following abdominal free flap breast reconstruction: a prospective pilot analysis. *Ann Plast Surg*. 2013;71(3):278–82. PMID: 23788145. doi:10.1097/sap.0b013e31828637ec

18. Овечкин А.М., Звижулева А.А. Послеоперационное обезболивание в пластической хирургии. *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2016;10(2):82–96. [Ovechkin AM, Zvizhuleva AA. Postoperative analgesia in plastic surgery. *Regional Anesthesia and Treatment of Acute Pain*. 2016;10(2):82–96. (In Russ.)]

19. Колоколов О.В., Ситкали И.В., Колоколова А.М. Ноцицептивная боль в практике невролога: алгоритмы диагностики, адекватность и безопасность терапии. *РМЖ*. 2015;23(12):664–7. [Kolokolov OV, Sitkali IV, Kolokolova AM. Nociceptive pain in the practice of a neurologist: diagnostic algorithms, adequacy and safety of therapy. *RMJ (Russian Medical Journal)*. 2015;23(12):664–7. (In Russ.)]

20. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest*. 2010;120(11):3760–72. PMID: 21041958. PMCID: PMC2964977. doi:10.1172/JCI42843

21. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009;139(2):267–84. PMID: 19837031. PMCID: PMC2852643. doi:10.1016/j.cell.2009.09.028

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ермилова Евгения Валерьевна, соискатель кафедры патологической физиологии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: 0000-0003-4566-5658. E-mail: ermilova_md@icloud.com

Зиновьев Евгений Владимирович, д. м. н., профессор, руководитель отдела термических поражений, Санкт-

Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: 0000-0002-2493-5498

Ямпольская Екатерина Николаевна, к. м. н., врач ультразвуковой диагностики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: 0000-0003-2133-6630

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHOR CREDENTIALS

Ermilova Evgeniia V., External PhD student, Department of Pathological Physiology, Kirov Military Medical Academy (St. Petersburg, Russia). ORCID ID: 0000-0003-4566-5658. E-mail: ermilova_md@icloud.com

Zinovev Evgenii V., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Thermal Injuries, St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine (St. Petersburg, Russia). ORCID ID: 0000-0002-2493-5498

Yampolskaya Ekaterina N., Cand. of Sci. (Med.), Ultrasonic Medical Investigation Specialist, St. Petersburg State Pediatric Medical University (St. Petersburg, Russia). ORCID ID: 0000-0003-2133-6630

Funding: the study did not have sponsorship.

Conflict of interest: none declared.

DOI:10.35401/2500-0268-2020-18-2-35-40

С.М. Рошаль^{1,2*}, И.А. Обухов^{1,2}, А.С. Ермишина², М.М. Шевелёва²**РЕНТГЕНОМЕТРИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ РАЗВИТИЯ ПОПЕРЕЧНОГО ПЛОСКОСТОПИЯ**¹ ФГКУЗ «5 военный клинический госпиталь войск национальной гвардии РФ», Екатеринбург, Россия² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Екатеринбург, Россия

✉ *С.М. Рошаль, 5 ВКГ ВНГ РФ, 620036, Екатеринбург, ул. Соболева, 10, e-mail: Serrosh@mail.ru

Поступила в редакцию 17 января 2020 г. Исправлена 6 мая 2020 г. Принята к печати 12 мая 2020 г.

Обоснование	Статическая деформация переднего отдела стопы является одной из самых распространенных ортопедических патологий. В подавляющем большинстве с данной проблемой сталкиваются женщины. Рентгенометрический показатель первого плюснеклиновидного сустава (M1C1) важен в ходе предоперационного планирования для определения объема оперативного вмешательства при хирургическом лечении статической деформации переднего отдела стопы.
Цель	Определить рентгенометрические предпосылки развития поперечного плоскостопия в зависимости от строения первого плюснеклиновидного сустава для улучшения результатов хирургического лечения пациентов.
Материал и методы	С 2015 по 2017 г. проведено ретроспективное исследование рентгенограмм 236 стоп (118 пациенток), выполненных в стандартной дорсоплантарной проекции в покое и с функциональной нагрузкой.
Результаты	В ходе анализа полученных рентгенограмм выявлена прямая зависимость между углами наклона суставной поверхности медиальной клиновидной кости и суставной поверхности основания основной фаланги первого пальца, головки первой плюсневой кости (PASA), межплюсневой угла (M1M2) и угла отклонения первого пальца (M1P1).
Заключение	Дальнейшее изучение зависимости степени поперечного плоскостопия от угла наклона суставной поверхности медиальной клиновидной кости и использование угла M1C1 в качестве прогностического показателя, по нашему мнению, позволит улучшить качество предоперационного планирования хирургического лечения пациентов с поперечным плоскостопием для снижения риска развития рецидива.
Ключевые слова:	поперечное плоскостопие, рентгенография стоп.
Цитировать:	Рошаль С.М., Обухов И.А., Ермишина А.С., Шевелёва М.М. Рентгенометрические предпосылки развития поперечного плоскостопия. <i>Инновационная медицина Кубани</i> . 2020;18(2):35–40. doi:10.35401/2500-0268-2020-18-2-35-40

Sergey M. Roshal^{1,2*}, Igor A. Obukhov^{1,2}, Alena S. Ermishina², Maria M. Sheveleva²**X-RAY PREREQUISITES FOR TRANSVERSE PLATYPEDIA**¹ 5 Military Clinical Hospital of National Guard Troops of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

✉ *Sergey M. Roshal, 5 Military Clinical Hospital of National Guard Troops of the Russian Federation, 10, Soboleva str., Yekaterinburg, 620036, e-mail: Serrosh@mail.ru

Received 17 January 2020. Received in revised form 6 May 2020. Accepted 12 May 2020.

Background	Static deformation of the forefoot is one of the common orthopedic pathologies, most often found in women. X-ray index of the first metatarsocuneiform joint (M1C1) is important during preoperative planning to determine the surgeon volume for surgical treatment of static forefoot deformity.
Objective	To determine the radiometric prerequisites for the development of transverse platypodia depending on the structure of the first metatarsopharyngeal joint to improve the results of surgical treatment of patients.
Material and methods	From 2015 to 2017, a retrospective study of X-rays of 236 feet (118 patients) performed in a standard dorsoplant projection at rest and with a functional load was carried out.
Results	The analysis of the obtained X-ray patterns revealed a direct dependence between the inclination of the articular surface of the medial sphenoid bone and angles of inclination of the articular surface of the base of the first phalanx of the first finger, the head of the first metatarsal bone (PASA), the intertarsal angle (M1M2) and the deflection angle of the first finger (M1P1).
Conclusion	Further study of the dependence of the degree of transverse platypodia to the angle of inclination of the articular surface of the medial sphenoid bone and the use of the angle P1C1 as a prognostic indicator, in our opinion, will improve the quality of preoperative planning of surgical treatment of patients with transverse platypodia to reduce the risk of relapse.
Keywords:	transverse platypodia, X-ray of the feet.
Cite this article as:	Roshal S.M., Obukhov I.A., Ermishina A.S., Sheveleva M.M. X-Ray prerequisites for transverse platypodia. <i>Innovative Medicine of Kuban</i> . 2020;18(2):35–40. doi:10.35401/2500-0268-2020-18-2-35-40

ВВЕДЕНИЕ

Статическая деформация переднего отдела стопы является одной из распространенных ортопедических патологий, наиболее часто встречается у женщин [1–4], причем наблюдается «омоложение» данной проблемы [5]. Частота встречаемости поперечного плоскостопия, по мнению ряда авторов, достигает 80% среди представителей женского пола и до 5% – мужского [6–8]. По данным метаанализа Sh. Nix, проведенного в 2010 г., в общей популяции статистическая деформация переднего отдела стопы у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет составляет 23%, а старше 65 лет – уже 35,7% [9, 10].

Ключевыми факторами развития статической деформации переднего отдела стопы являются многоплоскостное отклонение первой плюсневой кости, деформация и особенности строения смежных суставов, формирующих поперечный свод стопы [11–13]. В 1928 г. D.J. Morton сделал предположение о существовании взаимосвязи гипермобильности и деформации первого луча [14, 15], что нашло подтверждение в научных трудах P.W. Lapidus [16]. Однако на сегодняшний день нет точной корреляции в значениях гипермобильности переднего отдела стопы и деформации первого луча [17, 18].

В современной литературе рентгенометрическая оценка тяжести статической деформации переднего отдела стопы изучена широко, и для объективной оценки состояния переднего отдела стопы используются следующие рентгенометрические показатели: M1M2, M1P1, M1M5, DASA, PASA или DMMA, парабола Лельевра, критерии Maestro и Romash и др., ряд из которых применяются практикующими врачами при планировании хирургического вмешательства.

Однако в доступной литературе мы не встретили достаточного внимания к строению первого плюснеклиновидного сустава (M1C1) при предоперационном планировании. На наш взгляд, данный показатель является важным для определения объема оперативного вмешательства при хирургическом лечении статической деформации переднего отдела стопы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить рентгенометрические предпосылки развития поперечного плоскостопия в зависимости от строения первого плюснеклиновидного сустава для улучшения результатов хирургического лечения пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование рентгенограмм 236 стоп (118 пациенток) травматологического отделения 5 военного клинического госпиталя войск национальной гвардии Российской Федерации, проходивших обследование по поводу поперечного плоскостопия, за период с 2015 по 2017 г.

Критерии включения в исследование:

- военнослужащие женского пола с одинаковым родом занятий;
- средний возраст – 37 лет (28–45 лет);
- среднее значение ИМТ – 28,81 кг/м² (26,18–33,32 кг/м²).

Критерии исключения из исследования:

- военнослужащие женского пола, не подпадающие под возрастную ценз и с нормальной массой тела;
- пациентки, имеющие системные заболевания (ревматоидный артрит), беременные и отказавшиеся принимать участие в исследовании;

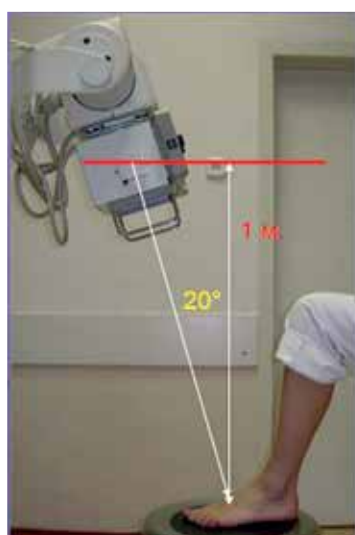


Рисунок 1. Рентгенография переднего отдела статической стопы

Figure 1. X-ray of the forefoot



Рисунок 2. Классификация наклона суставной поверхности медиальной клиновидной кости по G.R. Fritz и D. Prieskorn

Figure 2. Classification of the inclination of the articular surface of the medial sphenoid bone according to G.R. Fritz and D. Prieskorn

– пациентки с рецидивами поперечного плоскостопия.

Всем исследуемым выполнялась рентгенография стоп в стандартной дорсоплантарной проекции в покое и под нагрузкой с фокусным расстоянием в 1 м, с инклинацией луча 15–20° (рис. 1).

Соблюдение данных условий позволяло максимально точно измерить рентгенологические показатели стопы, визуализировать форму и направление суставных поверхностей. Оценка степени поперечного плоскостопия проводилась по данным измерения углов расхождения первой и второй плюсневых костей (M1M2) и по углу вальгусного отклонения первого пальца (M1P1). При анализе зарубежной и отечественной литературы обратили внимание на то, что соотношение показателей данных углов и степень плоскостопия у различных авторов разнятся [19, 13].

В своем исследовании отталкивались от средне-нормальных показателей: отклонение первого пальца в ПФС до 10°, межплюсневый угол до 15° нами рассматривались как норма. Также учитывали предложенную G.R. Fritz и D. Prieskorn (1995) классификацию наклона суставной поверхности медиальной клиновидной кости в сагиттальной плоскости [20]: I класс < 10°, II класс < 20°, III класс > 20° (рис. 2).

Степень поперечного плоскостопия устанавливалась по углу с наибольшим значением на основании Расписания болезней и ТДТ (приложения к Положению о военно-врачебной экспертизе, утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации 2013 г. № 565) (табл. 1).

По результатам рентгенографии все пациентки были распределены по группам: в первую группу вошли женщины с I классом наклона суставной поверхности медиальной клиновидной кости, а во вторую и третью группы – со II и III классом соответственно.

Каждая из групп была разделена на подгруппы, в которые вошли пациентки, не имеющие статической деформации переднего отдела стоп и с клиникой поперечного плоскостопия.

Всем респондентам предлагалось анонимно заполнить анкету с указанием возраста, роста, веса, размера обуви и предпочтения в выборе обуви, проводились фото-, рентгено- и плантография обеих стоп, основываясь на принципах этики и свободы личности, с соблюдением принципов добровольности. Было получено письменное добровольное информированное согласие всех пациентов на проведение исследования.

В ходе анализа была выявлена прямая зависимость степени поперечного плоскостопия от угла наклона суставной поверхности медиальной клиновидной кости (рис. 3).

Таблица 1

Показатели степени плоскостопия на основании приложения к Положению о военно-врачебной экспертизе, утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации 2013 г. № 565

Table 1

The degree of transverse platypodia on the basis of the annex to the Regulation on Military Medical Examination, approved by the Government of the Russian Federation in 2013, no. 565

	Степень			
	Норма	1-я	2-я	3-я
M1M2	<10°	11–12°	13–14°	16–20°
M1P1	<10°	11–20°	21–30°	31–40°

После детального изучения рентгенологической картины стоп нами был сформирован угол, отражающий взаимосвязь класса наклона суставной поверхности медиальной клиновидной кости и угол наклона суставной поверхности основания основной фаланги первого пальца стопы. Данный угол формируется линиями соответствующих суставных поверхностей (рис. 3).

Протокол исследования соответствовал этическим стандартам и был регламентирован локальным этическим комитетом ФГКУЗ «5 ВКГ ВНГ РФ» в соответствии с Женевской конвенцией о правах человека (1997) и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверж-



Рисунок 3. Угол, образованный линиями наклона суставных поверхностей медиальной клиновидной кости и суставной поверхности основания основной фаланги первого пальца стопы. А – норма; Б – легкая степень плоскостопия; В – тяжелая степень плоскостопия

Figure 3. The angle formed by the lines of inclination of the articular surfaces of the medial sphenoid bone and the articular surface of the base of the main phalanx of the first toe. A – normal; B – mild degree of transverse platypodia; B – severe degree of transverse platypodia

денными Приказом Министерства здравоохранения РФ № 266 от 19 июня 2003 г.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета компьютерных прикладных статистических программ MS Office Excel 2003. Для переменных, представляющих анализируемую выборку, вычисляли среднее арифметическое и ошибку вычисления среднего ($M \pm m$). Для определения достоверности различий между группами использовали параметрический парный t-критерий Стьюдента и параметрический критерий Манна – Уитни. Различие между группами считали достоверными при вероятности ошибки $p \leq 0,05$. Предварительно все параметры в исследуемых группах проверяли на нормальность распределения. Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия χ^2 в программном пакете Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании рентгенометрические показатели 236 стоп (118 пациенток) были распределены следующим образом. Под критерии первой группы подошли рентгенограммы 45 стоп, второй – 70 и третьей – 121 рентгенограмма (табл. 2).

Из представленных данных следует, что у пациенток первой группы (с I классом наклона суставной поверхности медиальной клиновидной кости) поперечное плоскостопие встречается значительно реже. Тогда как третья степень поперечного плоскостопия среди исследуемых чаще встречалась у пациенток из третьей группы с III классом наклона суставной поверхности медиальной клиновидной кости.

На представленном графике продемонстрирована корреляционная зависимость степени наклона суставной поверхности медиальной клиновидной кости от углов наклона суставной поверхности головки пер-

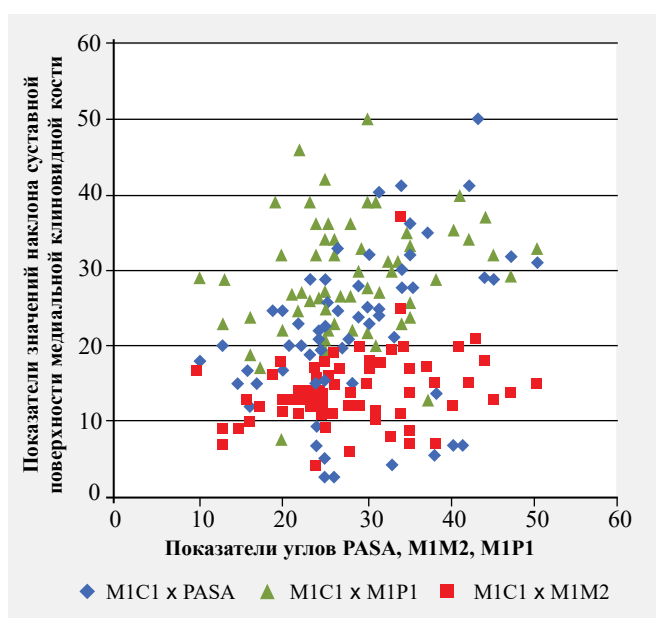


Рисунок 4. Корреляционная зависимость степени наклона суставной поверхности медиальной клиновидной кости от угла наклона суставной поверхности головки первой плюсневой кости (PASA), межплюсневового угла (MIM2) и угла отклонения первого пальца (MIP1)

Figure 4. Correlation dependence of the degree of inclination of the articular surface of the medial sphenoid bone to the angles of inclination of the articular surface of the head of the first metatarsal bone (PASA), intertarsal angle (MIM2) and the angle of deviation of the first finger (MIP1)

вой плюсневой кости (PASA), межплюсневового угла (MIM2) и угла отклонения первого пальца (MIP1). По вертикальной оси координат указаны значения наклона суставной поверхности медиальной клиновидной кости, а по горизонтальной оси координат представлены значения углов PASA (синий ромб), MIM2 (красный квадрат) и MIP1 (зеленый треугольник) (рис. 4).

По нашему мнению, с учетом выявленной корреляционной зависимости сформированный нами угол отражает степень вероятности развития статической деформации переднего отдела стопы. Так, увеличение значения данного угла прямо пропорционально увеличению степени деформации переднего отдела стопы. У первой группы, без клинических проявлений поперечного плоскостопия, линии, образующие данный угол, стремятся к параллельности. В третьей группе мы наблюдали приближение показателя данного угла к значению в 90° . На представленных рентгенограммах (табл. 3) видно, как с увеличением степени поперечного плоскостопия изменяется показатель «нашего» угла.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При изучении и анализе рентгенологических данных была выявлена прямая зависимость степени по-

Таблица 2
Распределение стоп по степеням поперечного плоскостопия и классам наклона суставной поверхности медиальной клиновидной кости (по G.R. Fritz и D. Prieskorn)

Table 2
Distribution of feet according to the degrees of transverse platypodia and the classes of inclination of the articular surface of the medial sphenoid bone (according to G.R. Fritz and D. Prieskorn)

Степень плоскостопия	Класс		
	I	II	III
Без поперечного плоскостопия	35	23	4
1-я	2	8	9
2-я	4	12	23
3-я	4	27	85

Таблица 3
Рентгенологические примеры показателей
межплюсневых углов (M1M2), угла отклонения
первого пальца (M1P1) и угла P1C1
Table 3
X-ray examples of indicators of the intertarsal
angle (M1M2), the angle of deviation
of the first finger (M1P1) and the angle P1C1

Степень плоско- сто́пия	Класс наклона		
	I	II	III
1-я			
2-я			
3-я			

перечного плоскостопия от угла наклона суставной поверхности медиальной клиновидной кости. Дальнейшее изучение данной закономерности, по нашему мнению, и использование угла M1C1 в качестве прогностического показателя позволит найти решение вопроса улучшения качества предоперационного планирования хирургического лечения пациентов с поперечным плоскостопием для снижения риска развития рецидива.

На современном этапе развития хирургии переднего отдела стопы добиться положительных результатов не сложно, но только при всестороннем и взвешенном подходе в предоперационном обследовании.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Вреден Р.Р. Практическое руководство по ортопедии. Л.; М.: Гос. мед. изд-во; 1930. 269 с. [Vreden RR. *Practical Guide to Orthopaedics*. Leningrad, Moscow: Gos. med. izd-vo; 1930. 269 p. (In Russ.)]
2. Черкес-Заде Д.И., Каменев Ю.Ф. Хирургия стопы. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 1995. 327 с. [Cherkes-Zade DI, Kamenev YuF. *Footstep Surgery*. 2nd ed. Moscow: Meditsina; 1995. 327 p. (In Russ.)]
3. Laporta G, Melillo T, Olinsky D. X-ray evaluation of hallux abducto valgus deformity. *J Am Podiatry Assoc*. 1974;64(8):544–66. PMID: 4845801. doi:10.7547/87507315-64-8-544
4. Thordarson DB, Ebramzadeh E, Rudicel SA, Baxter A. Age-adjusted baseline data for women with hallux valgus undergoing corrective surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87(1):66–75. PMID: 15634815. doi:10.2106/jbjs.b.00288
5. Piggott H. The natural history of hallux valgus in adolescence and early adult life. *J Bone Joint Surg Br*. 1960;42-B:749–60. doi:10.1302/0301-620x.42b4.749
6. Ортопедия. Национальное руководство. Под ред. Г.П. Котельникова, С.П. Миронова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 826 с. [Kotelnikov GP, Mironov SP, ed. *Orthopaedics. National Guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 826 p. (In Russ.)]
7. Adams PF, Hendershot GE, Marano MA; National Center for Health Statistics. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. *Vital Health Stat*. 1999;200:1–203. PMID: 15782448.
8. Wülker N. *Hallux valgus. Hallux rigidus*. Stuttgart; 1996.
9. Jarvis HL, Nester CJ, Jones RK, Williams A, Bowden PD. Inter-assessor reliability of practice based biomechanical assessment of the foot and ankle. *J Foot Ankle Res*. 2012;5:14. PMID: 22716130. PMCID: PMC3431260. doi:10.1186/1757-1146-5-14
10. Nix Sh, Smith M, Vicenzino B. Prevalence of hallux valgus in the general population: a systematic review and meta-analysis. *J Foot Ankle Res*. 2010;3:21. PMID: 20868524. PMCID: PMC2955707. doi:10.1186/1757-1146-3-21
11. Истомина И.С., Крамаренко Г.Н. Ошибки и осложнения при оперативном лечении поперечного плоскостопия и Hallux valgus. *Актуальные вопросы травматологии и ортопедии*. М.: ЦИТО; 1979;19:79–87 [Istomina IS, Kramarenko GN. Errors and complications in the surgical treatment of metatarsus latus and hallux valgus. *Topical Issues of Traumatology and Orthopaedics*. Moscow: TSITO; 1979;19:79–87. (In Russ.)]
12. Карданов А.А. Хирургическая коррекция деформации стопы. М.: Медпрактика-М; 2016. 220 с. [Kardanov AA. *Foot Deformity Surgical Correction*. Moscow: Medpraktika-M; 2016. 220 p. (In Russ.)]
13. Palladino SJ. Preoperative evaluation of the bunion patient. In: Gerbert J, ed. *Textbook of Bunion Surgery*. 3rd ed. W.B. Saunders; 2001:3–71. doi:10.1016/B978-0-7216-7784-2.50005-X
14. Bonney G, Macnab I. Hallux valgus and hallux rigidus: a critical survey of operative results. *J Bone Joint Surg Br*. 1952;34:366–85. PMID: 12999918.
15. Morton DJ. Hypermobility of the first metatarsal bone: the interlinking factor between metatarsalgia and longitudinal arch strains. *J Bone Joint Surg*. 1928;10:187–96.
16. Lapidus PW. A quarter of a century of experience with the operative correction of the metatarsus varus primus in hallux valgus. *Bull Hosp Joint Dis*. 1956;17:404–21. PMID: 13413410.
17. Карданов А.А. Оперативное лечение деформаций и заболеваний костей и суставов первого луча стопы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.: Российский университет друж-

бы народов; 2009. 31 с. [Kardanov AA. *Surgical Treatment of Deformities and Diseases of Bones and Joints of First Ray of the Foot*. [dissertation abstract]. Moscow: People's Friendship University of Russia; 2009. 31 p. (In Russ.)].

18. Myerson MS, Badekas A. Hypermobility of the first ray. *Foot Ankle Clin*. 2000;5:69–84. PMID: 11232392.

19. Тertyshnik С.С., Грекова Н.М., Пфейфер А.В., Атамский И.А., Астапенков Д.С. Оперативная коррекция деформаций переднего отдела стопы при hallux valgus. Челябинск: Элит-Печать; 2015. 158 с. [Tertyshnik SS, Grekova NM, Pfeifer AV, Atmanskii IA, Astapenkov DS. *The surgical correction of deformities of the forefoot with hallux valgus*. Chelyabinsk: Elit-Pechat; 2015. 158 p. (In Russ.)]

20. Fritz GR, Prieskorn D. First metatarsocuneiform motion: a radiographic and statistical analysis. *Foot Ankle Int*. 1995;16:117–23. PMID: 7599727. doi:10.1177/107110079501600302

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рошаль Сергей Маркович, врач – хирург-травматолог, 5 военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации (Екатеринбург, Россия). ORCID ID: 0000-0002-5772-4099. E-mail: Serrosh@mail.ru

Обухов Игорь Азарьевич, врач-травматолог, 5 военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации (Екатеринбург, Россия). ORCID ID: 0000-0002-5041-1292

Ермишина Алена Сергеевна, студент 6-го курса, лечебно-профилактический факультет, Уральский государственный

медицинский университет (Екатеринбург, Россия). ORCID ID: 0000-0003-1342-8930

Шевелёва Мария Михайловна, студент 6-го курса, лечебно-профилактический факультет, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). ORCID ID: 0000-0002-8146-8873

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHOR CREDENTIALS

Roshal Sergey M., Trauma Surgeon, 5 Military Clinical Hospital of National Guard Troops of the Russian Federation (Yekaterinburg, Russia). ORCID ID: 0000-0002-5772-4099. E-mail: Serrosh@mail.ru

Obukhov Igor A., Trauma Doctor, 5 Military Clinical Hospital of National Guard Troops of the Russian Federation (Yekaterinburg, Russia). ORCID ID: 0000-0002-5041-1292

Ermishina Alena S., Sixth-Year Student, Faculty of General Medicine, Ural State Medical University (Yekaterinburg, Russia). ORCID ID: 0000-0003-1342-8930

Sheveleva Maria M., Sixth-Year Student, Faculty of General Medicine, Ural State Medical University (Yekaterinburg, Russia). ORCID ID: 0000-0002-8146-8873

Funding: *the study did not have sponsorship.*

Conflict of interest: *none declared.*

DOI:10.35401/2500-0268-2020-18-2-41-45

**С.Б. Богданов^{1,2*}, В.А. Аладина², Д.Н. Марченко¹, А.В. Поляков^{1,2},
К.И. Мелконян², И.В. Гилевич^{1,2}, Ю.А. Богданова²**

ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИЖИВЛЕНИЯ ПОЛНОСЛОЙНОГО КОЖНОГО АУТОТРАНСПЛАНТАТА НА ГРАНУЛИРУЮЩУЮ РАНУ

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

✉ *С.Б. Богданов, ГБУЗ НИИ – ККБ №1, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, e-mail: bogdanovsb@mail.ru

Поступила в редакцию 6 марта 2020 г. Исправлена 7 апреля 2020 г. Принята к печати 24 апреля 2020 г.

Введение	В работе представлены клинические результаты лечения пациентов с использованием полнослойных кожных аутоотрансплантатов на гранулирующие раны.
Цель	Изучение хирургических аспектов приживления полнослойного кожного аутоотрансплантата на гранулирующую рану.
Материал и методы	В травматологии и комбустиологии для достижения лучших косметических результатов используются методы пересадки свободных полнослойных аутоотрансплантатов кожи. В ГБУЗ НИИ – ККБ №1 разработан способ кожной пластики полнослойным аутоотрансплантатом, позволяющий закрыть дефект в условиях гнойной раны: перед трансплантацией кожи грануляции иссекают, а после пластики накладывают вакуум.
Результаты	Ежегодно в ожоговом центре ГБУЗ НИИ – ККБ №1 оказывают помощь более 1300 пациентов. Из них от 20 до 25 наблюдений – это ожоги лица. За последние 10 лет поступило 132 пациента с ожоговой травмой лица. Пластику пострадавшим выполняли полнослойным аутоотрансплантатом кожи в 37 наблюдениях. Авторами разработана технология выполнения хирургического лечения глубокого ожога на лице. После очищения раны от участков некроза и образования грануляций, как правило через 20 дней после травмы, верхние слои грануляционной ткани удаляют дерматомом параллельно поверхности кожи, на глубину 1–2 мм. Затем проводят пластику полнослойного свободного кожного аутоотрансплантата на кожу лица с образованием разрезов для носа, рта, глаз. Рана плотно перевязывается 5–7 турами медицинского бинта, или на нее накладывается вакуумная повязка.
Выводы	Если произошла травматическая отслойка кожных покровов, то пластика по Красовитову должна быть проведена в первые часы с момента травмы. Наше исследование позволяет выполнять пересадку полнослойного кожного трансплантата и на гранулирующие раны. Через 5 дней состояние аутоотрансплантатов кожи оценивается при первой перевязке. Их приживление наблюдается на 7-й день. В послеоперационном периоде рубцовая ткань не образуется.
Ключевые слова:	кожа, полнослойный аутоотрансплантат, лечение, пластика.
Цитировать:	Богданов С.Б., Аладина В.А., Марченко Д.Н., Поляков А.В., Мелконян К.И., Гилевич И.В., Богданова Ю.А. Хирургические аспекты приживления полнослойного кожного аутоотрансплантата на гранулирующую рану. <i>Инновационная медицина Кубани</i> . 2020;18(2):41–45. doi:10.35401/2500-0268-2020-18-2-41-45

**Sergey B. Bogdanov^{1,2*}, Valeriya A. Aladina², Denis N. Marchenko¹, Andrey V. Polyakov^{1,2},
Karina I. Melkonyan², Irina V. Gilevich^{1,2}, Yulia A. Bogdanova²**

SURGICAL ASPECTS OF FULL-THICKNESS SKIN AUTOGRAFT ENGRAFTMENT ON A GRANULATING WOUND

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

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

✉ *Sergey B. Bogdanov, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, 167, 1st May str., Krasnodar, 350086, e-mail: bogdanovsb@mail.ru

Received 6 March 2020. Received in revised form 7 April 2020. Accepted 24 April 2020.

Background	The paper presents the clinical results of treating patients using full-thickness skin autografts for granulating wounds.
Objective	To study the surgical aspects of full-thickness skin autograft engraftment on a granulating wound.
Material and methods	In traumatology and burn research, to achieve the best cosmetic results, transplantation methods of free full-thickness skin autografts are used. In the Regional Clinical Hospital #1, a method of skin grafting with a full-thickness autograft was developed, which allows to close the defect in the conditions of a purulent wound: granulations are excised before skin transplantation, and a vacuum is applied after grafting.
Results	Annually, the specialists of the Burn Center of the Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital #1 assist more than 1300 patients. Of these, from 20 to 25 cases are face burns. 132 patients

Conclusion

Keywords:

Cite this article as:

with burns of the face have been admitted to the hospital over the past 10 years. 37 patients underwent plastic surgery with a full-thickness skin autograft. The authors presented the technology for the surgical treatment of deep burns on the face. After cleansing the wound from areas of necrosis and granulations, usually 20 days after the injury, the upper layers of granulation tissue are removed with a dermatome parallel to the skin surface, to a depth of 1–2 mm. Then, plastic surgery with the free full-thickness skin autograft is carried out on the skin of the face with the formation of cuts for the nose, mouth, eyes. The wound is tightly bandaged with 5–7 rounds of a medical bandage or a vacuum-assisted closure is applied. In case of traumatic skin detachment, plastic surgery according to Krasovitev should be performed in the first hours from the moment of injury. Our study allows transplantation of a full-thickness skin graft to granulating wounds as well.

After 5 days, the condition of skin autografts is assessed at the first dressing. Their engraftment is observed on the 7th day. In the postoperative period, scar tissue does not form.

skin, full-thickness autograft, treatment, plastic.

Bogdanov S.B., Aladina V.A., Marchenko D.N., Polyakov A.V., Melkonyan K.I., Gilevich I.V., Bogdanova Yu.A. Surgical aspects of full-thickness skin autograft engraftment on a granulating wound. *Innovative Medicine of Kuban*. 2020;18(2):41–45. doi:10.35401/2500-0268-2020-18-2-41-45

ВВЕДЕНИЕ

Количество комбустиологических больных в России растёт с каждым годом [1]. Одной из острых проблем в оказании помощи таким пациентам является пластическое закрытие кожных дефектов. Знаковым событием в развитии пластических операций стала операция по пересадке участка кожи размерами 3×4 мм, проведенная Жаком Реверденом в 1869 г. Эта методика трансплантации кожи не раз была усовершенствована. Во всем мире уже больше полувека используют пластику полнослойными кожными трансплантатами известных советских хирургов – В.К. Красовитова и Б.В. Парина [2]. Методика пересадки кожи по Красовитову особенно актуальна в экстренной хирургии – пересадку кожи осуществляют в первые сутки после травматической отслойки кожи. Пластика по Парину выполняется в отдаленный период после травмы (особенно часто используют при лечении послеожоговых рубцов) [3–5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить приживление полнослойных кожных трансплантатов на гранулирующую рану.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Каждый год в ожоговое отделение ГБУЗ НИИ – ККБ №1 г. Краснодара госпитализируется до 1300 пациентов комбустиологического профиля. В наше исследование вошли пациенты с ранами различной этиологии с кожно-пластическим закрытием дефектов полнослойными кожными аутодермотрансплантатами, всего 60 больных. Пластика по Красовитову выполнялась 10 раз (20%), по Парину – 20 раз (30%), пластика полнослойным кожным аутодермотрансплантатом при обширных термических поражениях кожи лица III степени – 30 раз (50%).

Ежегодно на базе ГБУЗ НИИ – ККБ №1 проводится более 10 пластик по Красовитову. Основной причиной травматической отслойки кожи является

механическое повреждение – ДТП, травма на производстве. Кожно-жировой лоскут отслаивается или отрывается на уровне подкожно-жировой клетчатки. При этом нарушается кровоснабжение тканей, что без пластики по Красовитову приводит к некрозу кожи с развитием гнойных осложнений.

Перед пересадкой кожно-жирового лоскута жировая ткань удаляется как на лоскуте, так и на ране (рис. 1). Для ускорения процесса и более качественной обработки используют дерматомы. При общем тяжелом состоянии пациента лоскут можно законсервировать в физиологическом растворе и пересадить через 1–3 дня.

В ожоговом отделении ГБУЗ НИИ – ККБ №1 осуществляется до 20 пластик по Парину, которые возможно выполнить в следующих условиях: воспринимающее ложе должно быть небольших размеров и в асептических условиях (после иссечения рубцовой ткани различной этиологии и локализации) [6, 7]. Сначала делают модель воспринимающего ложа, которую накладывают на место забора трансплантата и обводят разрезом, проникающим до основания дермы



Рисунок 1. Пластика по Красовитову

Figure 1. Skin grafting using Krasovitev's method



Рисунок 2. Забор кожного трансплантата по Парину

Figure 2. Skin transplant withdrawal using Parin's method



Рисунок 3. Ожоговая рана лица после иссечения грануляционной ткани

Figure 3. Burn wound of the face after excision of granulation tissue

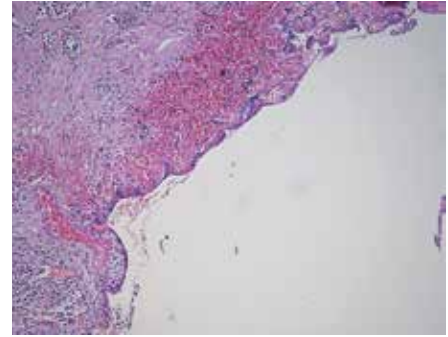


Рисунок 4. Гистология раны после иссечения грануляций

Figure 4. Histology of wound healing after excision of granulation tissue

(рис. 2). Трансплантат берут на держалку, с ее помощью хирург распластывает трансплантат на своем пальце или валике и производит его забор до подкожной клетчатки, затем изнутри ножницами иссекает избытки дермы и подкожной клетчатки на трансплантате и подшивает трансплантат на раневой дефект. Накладывают давящие повязки. Донорский участок ушивается узловыми швами [8, 9].

Лицо считается наиболее значимой функциональной зоной. Для каждого больного повреждение лица – это тяжелая не только органическая, но и психологическая травма [10–12]. Чаще всего ожоги лица встречаются у тяжелых пациентов при больших площадях поражения, реже – изолированно [13, 14]. Ежегодно в Краснодарский краевой ожоговый центр госпитализируется до 30 пациентов с глубокими ожогами лица. За последние 10 лет прооперированы 132 таких пострадавших. Пластика полнослойным кожным аутоотрансплантатом была проведена в 37 наблюдениях.

Запатентована техника выполнения хирургического лечения глубокого тотального ожога лица. После формирования грануляционной ткани (через 20 дней после травмы) производят иссечение верхних слоев грануляций с помощью дерматомы и скальпелем без использования коагуляции до нижних слоев грануляций, до 1–2 мм в глубину (рис. 3). Выполняется гемостаз. Скальпелем окаймляющим разрезом перпендикулярно к поверхности кожи, отступив от раны на 1 см к здоровой коже, рассекают кожу. Затем скальпелем перпендикулярно первому разрезу по направлению из раны к здоровой коже иссекают ткани в углах раны. Производят замер кожного дефекта и на здоровом участке кожи осуществляют разметку предполагаемого донорского участка. Кожный аутоотрансплантат берут на держалки и иссекают скальпелем до подкожной клетчатки с условием сохранения мозаичных участков нижних слоев дермы. Изнутри дерматомом иссекают дерму толщиной 0,1 мм.

Затем выполняют пластику цельным свободным полнослойным кожным аутоотрансплантатом тотального ожога кожи лица с формированием прорезей для носа, рта, глаз. Рану плотно забинтовывают медицинским бинтом. Для оптимального давления возможно использование вакуумной терапии. Через 5 дней на первой перевязке оценивают состояние кожных аутоотрансплантатов. Их приживление отмечено к 7-му дню. Рубцовая ткань в послеоперационном периоде не образовывалась.

Разработанный способ пластики цельным полнослойным кожным аутоотрансплантатом при тотальном глубоком ожоге лица позволил создать условия приживления аутоотрансплантата на гранулирующую рану вследствие иссечения верхних слоев грануляционной ткани (рис. 4).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В условиях районных больниц не всегда получается достичь положительного результата лечения при травматической отслойке кожных лоскутов. НИИ – ККБ №1 имеет большой опыт в лечении таких пациентов, поэтому целесообразно использование фото- и видеосвязи, а также санитарной авиации для проведения своевременной пластики по Красовитову. Пластика по Парину производится только после острого периода, т.е. после формирования рубцовой ткани. Такие пациенты получают высокотехнологичную помощь в условиях ожогового центра НИИ – ККБ №1.

Согласно последним рекомендациям в лечении пострадавших с ожогами, необходимо выполнять раннюю некрэктомию с первичной аутопластикой. Однако на лице из-за отека первичная пластика не выполняется: закрытие раневых дефектов производится при формировании грануляционной ткани.

При пересадке полнослойных кожных аутоотрансплантатов имеется ряд преимуществ, а именно:

– хороший косметический результат, по виду весьма близок к нормальной коже;

- минимальная склонность к контрактуре;
- пересаженная на всю толщу кожа служит достаточной защитой для подлежащих тканей.

У пластики толстым трансплантатом один существенный недостаток: шансы его приживления на гранулирующую поверхность незначительны, но иссечение грануляций позволяет устранить этот недостаток.

В НИИ – ККБ №1 с 2017 г. для улучшения адаптации полнослойных кожных трансплантатов стали применять аутологичные и аллогенные фибробласты кожи, так как с вступлением в силу Федерального закона № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» появилась юридическая возможность использовать клеточные культуры. Выполнение аутопластики цельным полнослойным кожным ауто-трансплантатом с применением фибробластов кожи позволяет уменьшить риск развития грубой рубцовой ткани в отдаленном послеоперационном периоде.

ВЫВОДЫ

1. При травматической отслойке кожи рекомендовано оперативное лечение в первые часы после травмы, так как в этом случае гораздо выше шансы приживления обработанного полнослойного кожного трансплантата по Красовитову.

2. Если травма произошла в отдаленных районах края, то для выбора хирургической тактики лечения необходимо использовать возможности мобильной фото- и видеосвязи, так как возможны консервация кожи и доставка больного в краевой центр.

3. Наш метод, разработанный в клинике для лечения больных с глубокими ожогами, позволяет добиться приживления полнослойного кожного ауто-трансплантата на гранулирующую рану, где важным условием является иссечение верхних слоев грануляционной ткани.

4. Использование вакуумной терапии на полнослойный ауто-трансплантат позволяет добиться лучшего приживления посредством равномерного давления.

5. Аутопластика гранулирующих ран цельным полнослойным кожным ауто-трансплантатом с применением фибробластов кожи позволяет обеспечить оптимальные косметические и функциональные результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пластики по Красовитову и Парину, предложенные более полувека назад, остаются актуальными и в наше время, но для достижения наилучших результатов в лечении необходимо обеспечение фото- и видеосвязи между районными больницами и краевыми медицинскими центрами. Разработанная в клинике методика пластик кожи лица одним полнослойным

ауто-трансплантатом в острый период после травмы позволяет сократить время лечения и добиться лучшего приживления полнослойного кожного трансплантата. Также наше исследование свидетельствует о важности и целесообразности дальнейшего изучения проблемы пластики полнослойными кожными ауто-трансплантатами, разработки новых видов оперативного лечения с использованием вакуумной терапии, особенно в функциональных зонах.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Алексеев А.А., Тюрников Ю.И. Основные статистические показатели работы ожоговых стационаров Российской Федерации за 2009 год. III съезд комбустиологов России: сборник тезисов. М., 2010. С. 4–6. [Alekseev AA, Tyurnikov YuI. Main statistical indicators of the burn hospitals activity in the Russian Federation for 2009. *III Congress of Combustionologists of Russia: Collection of Theses*. Moscow, 2010. P. 4–6. (In Russ.)]
2. Богданов С.Б. Хирургические аспекты выполнения пластики лица цельным полнослойным кожным ауто-трансплантатом. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 2016;1:12–20. [Bogdanov SB. Surgical aspects of performing skin graft by full thickness transplant. *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy khirurgii*. 2016;1:12–20. (In Russ.)]
3. Короткова Н.Л., Митрофанов Н.В., Иванов С.Ю. Современные принципы хирургического лечения больных с рубцовыми деформациями лица после ожогов. Пластическая хирургия: материалы III Национального конгресса. М., 2013. С. 68–69. [Korotkova NL, Mitrofanov NV, Ivanov SYu. Modern principles of surgical treatment of patients with scar deformities of the face after burns. *Plastic Surgery: Proceedings of the III National Congress*. Moscow, 2013. P. 68–69. (In Russ.)]
4. Панютин Д.А., Евсюков В.В., Кавкайкин И.В. Принципы лечения ожогов головы и лица и их последствий в ожоговом отделении. IV съезд комбустиологов России: сборник научных трудов. М., 2013. С. 143–145. [Panyutin DA, Evsyukov VV, Kavkaykin IV. Principles of treatment of head and face burns and their consequences in the burn unit. *IV Congress of Combustionologists of Russia: Collection of Scientific Papers*. Moscow, 2013. P. 143–145. (In Russ.)]
5. Ткачев А.М. Хирургическое лечение послеожоговых рубцовых деформаций и дефектов носа: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: Институт хирургии им. А.В. Вишневского, 2012. 28 с. [Tkachev AM. *Surgical Treatment of Post-Burn Scar Deformities and Defects of the Nose*. [PhD thesis abstract]. Moscow: Vishnevsky Institute of Surgery; 2012. 28 p. (In Russ.)]
6. Азолов В.В., Дмитриев Г.И. Хирургическое лечение последствий ожогов. Н. Новгород: Дзержинская типография, 1995. 181 с. [Azolov VV, Dmitriev GI. *Surgical Treatment of the Consequences of Burn*. Nizhny Novgorod: Dzerzhinskaya tipographia; 1995. 181 p. (In Russ.)]
7. Юденич В.В., Гришкевич В.М. Руководство по реабилитации ожоженных. М.: Медицина, 1986. 365 с. [Yudenich VV, Grishkevich VM. *Guidelines on Rehabilitation of the Burned Patients*. Moscow: Meditsina; 1986. 177 p. (In Russ.)]
8. Короткова Н.Л. Реконструктивно-восстановительное лечение больных с последствиями ожогов лица: дис. ... д-ра мед. наук. Н. Новгород: Нижегородская государственная медицинская академия, 2015. 42 с. [Korotkova NL. *Reconstructive and Restorative Treatment of Patients with the Consequences of*

Facial Burns. [D.Phil. thesis abstract]. Nizhny Novgorod: Nizhny Novgorod State Medical Academy; 2015. 42 p. (In Russ.)]

9. Сарыгин П.В. Хирургическое лечение последствий ожогов шеи и лица: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.: Институт хирургии им. А.В. Вишневского, 2005. 48 с. [Sarygin PV. *Surgery after Face and Neck Burns*. [D.Phil. thesis abstract]. Moscow: Vishnevsky Institute of Surgery; 2005. 48 p. (In Russ.)]

10. Чмырев И.В., Скворцов Ю.Р., Кичемасов С.Х. Проблемные ситуации при лечении глубоких ожогов лица. IV съезд комбустиологов России: сборник научных трудов. М., 2013. С. 150–151. [Chmyrev IV, Skvortsov YuR, Kichemasov SKh. Challenges in the treatment of deep facial burns. *IV Congress of Combustologists of Russia: Collection of Scientific Papers*. Moscow, 2013. P. 150–151. (In Russ.)]

11. Баиндурашвили А.Г. Раннее хирургическое лечение глубоких ожогов лица и шеи у детей: пособие для врачей. СПб., 2000. 23 с. [Baindurashvily AG. *Early Surgical Treatment for Deep Burns of Face and Neck in Children. Manual for Physicians*. Saint Petersburg, 2000. 23 p. (In Russ.)]

12. Corry N, Klick B, Fauerbach JA. Posttraumatic stress disorder and pain impact functioning and disability after major burn injury. *J Burn Care Res*. 2010;31(1):13–25. PMID: 20061832. DOI: 10.1097/bcr.0b013e3181cb8cc8

13. Баиндурашвили А.Г. Раннее хирургическое лечение глубоких ожогов у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1993. 25 с. [Baindurashvily AG. *Early Surgical Treatment of Deep Burns in Children*. [D.Phil. thesis abstract]. Saint Petersburg, 1993. 25 p. (In Russ.)]

14. Будкевич Л.И. Современные методы хирургического лечения детей с тяжелой термической травмой: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.: Институт хирургии им. А.В. Вишневского, 1998. 33 с. [Budkevich LI. *Modern Techniques of Surgery in Children with Severe Thermal Traumas*. [D.Phil. thesis abstract]. Moscow: Vishnevsky Surgery Institute; 1998. 33 p. (In Russ.)]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Богданов Сергей Борисович, д. м. н., заведующий ожоговым центром, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского; профессор кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: bogdanovsb@mail.ru. ORCID ID: 0000-0001-9573-4776

Аладина Валерия Андреевна, лаборант кафедры оперативной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0002-4580-6839

Марченко Денис Николаевич, врач-хирург ожогового отделения, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0002-2803-4937

Поляков Андрей Владимирович, к. м. н., врач-хирург ожогового отделения, НИИ – ККБ №1 им. С.В. Очаповского; доцент кафедры общей хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0003-1065-1352

Мелконян Карина Игоревна, к. м. н., заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией, доцент ка-

федры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0003-2451-6813

Гилевич Ирина Валериевна, к. м. н., заведующая лабораторией разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний, НИИ – ККБ №1 им. С.В. Очаповского; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0002-9766-1811

Богданова Юлия Андреевна, к. м. н., доцент кафедры патологической физиологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0001-5948-7341

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHOR CREDENTIALS

Bogdanov Sergey B., Dr. of Sci. (Med.), Head of Burn Center, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, Professor of Department of Orthopedics, Traumatology and Military Field Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: bogdanovsb@mail.ru. ORCID ID: 0000-0001-9573-4776

Aladina Valeriya A., Laboratory Assistant, Operative Surgery Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0002-4580-6839

Marchenko Denis N., Surgeon of Burn Unit, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1 (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0002-2803-4937

Polyakov Andrey V., Cand. of Sci. (Med.), Surgeon of Burn Unit, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, Associate Professor, of General Surgery Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0003-1065-1352

Melkonyan Karina I., Cand. of Sci. (Med.), Head of the Central Research Laboratory, Assistant Professor, Fundamental and Clinical Biochemistry Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0003-2451-6813

Gilevich Irina V., Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Development and Study of New Treatment Technologies, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, Assistant Professor, Oncology Department with Course of Thoracic Surgery of Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0002-9766-1811

Bogdanova Yulia A., Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Pathological Physiology Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0001-5948-7341

Funding: the study did not have sponsorship.

Conflict of interest: none declared.

DOI:10.35401/2500-0268-2020-18-2-46-50

А.В. Поморцев^{1,2*}, Ю.Ю. Дьяченко¹, М.А. Матосян¹

ДОПЛЕРОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОГО КРОВОТОКА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА БЕРЕМЕННОСТИ

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия

² ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

✉ *А.В. Поморцев, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4, e-mail: pomor-av@mail.ru

Поступила в редакцию 7 апреля 2020 г. Исправлена 14 мая 2020 г. Принята к печати 15 мая 2020 г.

Цель	Определить диагностическую значимость параметров доплерометрии трофобластического кровотока для прогнозирования неблагоприятного исхода беременности.
Материал и методы	Проведен ретроспективный анализ результатов обследования 218 беременных в сроках гестации с 8-й по 11-ю неделю. Женщины были разделены на 4 клинические группы в зависимости от исхода беременности для прогноза неблагоприятного исхода родов. Всем исследуемым выполнялось ультразвуковое исследование с использованием аппаратов Voluson S8, Voluson E8, работающих в режиме реального времени, имеющих качественную серую шкалу, режимы цветового доплеровского картирования и импульсно-волновой доплерометрии. Использовалась программа для акушерского исследования со следующими настройками прибора: частота доплеровского фильтра 100 МГц, TI < 1, MI = 1. Время исследования не превышало 20 минут. Лучевая нагрузка отсутствовала. Применялись методики трансвагинального и трансабдоминального сканирования.
Результаты	Для формирования группы риска неблагоприятного исхода беременности для плода, обусловленного фетоплацентарной недостаточностью, необходимо выявление ультразвуковых маркеров неадекватной плацентарной перфузии путем доплерометрического исследования фетоплацентарного кровотока. Для достижения поставленной цели – определения диагностической значимости различных параметров: индекса резистентности, пульсационного индекса, систоло-диастолического отношения и коэффициента васкуляризации хориона (k, %) – было обследовано 218 (100%) беременных сроком с 8-й по 11-ю неделю гестации. По клиническим группам получены результаты, доказывающие высокую чувствительность (76,9%) и специфичность (89,7%) коэффициента васкуляризации хориона (k, %), а также низкую специфичность (54,7%) и высокую чувствительность (81,5%) индекса резистентности трофобластического кровотока.
Заключение	Таким образом, коэффициент васкуляризации хориона (k, %) имеет высокую диагностическую значимость для прогнозирования неблагоприятного исхода беременности для плода.
Ключевые слова:	трофобласт, хорион, трофобластический кровоток, коэффициент васкуляризации, доплерометрия.
Цитировать:	Поморцев А.В., Дьяченко Ю.Ю., Матосян М.А. Доплерометрические характеристики трофобластического кровотока для прогнозирования неблагоприятного исхода беременности. <i>Инновационная медицина Кубани</i> . 2020;18(2):46–50. doi:10.35401/2500-0268-2020-18-2-46-50

Alexey V. Pomortsev^{1,2*}, Julia Yu. Dyachenko¹, Mariam A. Matosyan¹

DOPPLER ASSESSMENT OF TROPHOBLASTIC BLOOD FLOW TO PREDICT ADVERSE PREGNANCY OUTCOME

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

² Regional Clinical Hospital #2, Krasnodar, Russia

✉ *Alexey V. Pomortsev, Kuban State Medical University, 4, Sedina str., Krasnodar, 350063, e-mail: pomor-av@mail.ru

Received 7 April 2020. Received in revised form 14 May 2020. Accepted 15 May 2020.

Objective	To evaluate the diagnostic utility of trophoblastic blood flow Doppler parameters in predicting an adverse pregnancy outcome.
Material and methods	This was a retrospective study of 218 pregnancies of women between 8 and 11 weeks' gestation. Depending on the pregnancy outcome, patients were divided into 4 clinical groups. All women underwent an ultrasound examination using Voluson S8, Voluson E8 with high-quality grey scale, color flow mapping and pulsed-wave Doppler modes. We used a program for obstetric research with the following instrument settings: 100 MHz Doppler frequency, thermal index (TI) was <1, mechanical index (MI) was 1. The examination time did not exceed 20 minutes. There was no radiation exposure. Transvaginal and transabdominal sonographies were performed.
Results	To form a risk group for an adverse fetal outcome due to fetoplacental insufficiency, it is necessary to identify ultrasound markers of inadequate placental perfusion by means of a Doppler study of fetoplacental blood flow. For this purpose, we examined 218 pregnancies of women between 8

and 11 weeks' gestation to determine the diagnostic utility of various parameters: resistivity index, pulsatility index, systolic/diastolic ratio and chorionic vascularization index (k, %). We received results proving high sensitivity (76.9%) and specificity (89.7%) of the chorionic vascularization index (k, %), as well as low specificity (54.7%) and high sensitivity (81.5%) of trophoblastic blood flow resistivity index.

Conclusion

Thus, the chorionic vascularization index (k, %) is of high diagnostic utility for predicting an adverse fetal outcome.

Keywords:

trophoblast, chorion, trophoblastic blood flow, vascularization index, Doppler sonography.

Cite this article as:

Pomortsev A.V., Dyachenko J.Yu., Matosyan M.A. Dopplerometric characteristics of trophoblastic blood flow to predict adverse pregnancy outcome. *Innovative Medicine of Kuban*. 2020;18(2):46–50. doi:10.35401/2500-0268-2020-18-2-46-50

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время пренатальной диагностике принадлежит огромная роль в профилактике врожденной и наследственной патологии у детей, снижении перинатальной заболеваемости и смертности [1]. Формирование внутриутробного неблагополучия начинается на ранних этапах развития фетоплацентарной системы.

Фетоплацентарная недостаточность – это патологическое состояние, обусловленное морфофункциональными изменениями в плаценте, при прогрессировании которых развивается внутриутробная задержка развития плода, нередко сочетающаяся с гипоксией. Плацента начинает свое развитие с дифференцировки хориона в 7 недель беременности и завершает в 16 недель формированием маточно-плацентарного комплекса, который морфологически представлен слоем клеток эндотелия сосудов плода, их базальной мембраной, слоем рыхлой перикапиллярной соединительной ткани, базальной мембраной трофобласта, слоями цитотрофобласта и синцитиотрофобласта [2, 3]. Сосуды плода, разветвляясь в плаценте до мельчайших капилляров, образуют маточно-хориальный кровоток, который впоследствии определяет все функции плода [4]. При нарушении процесса формирования плаценты нарушается васкуляризация, уменьшается количество сосудистой сети трофобласта, плаценты, и, как следствие, данный механизм приводит к неблагоприятному исходу родов для плода [5, 6]. В связи с этим особую актуальность приобретает ультразвуковое доплерометрическое исследование маточно-хориального комплекса в сроки гестации с 8-й по 11-ю неделю для прогнозирования неблагоприятного исхода родов для плода.

ЦЕЛЬ

Определить диагностическую значимость параметров доплерометрии трофобластического кровотока для прогнозирования неблагоприятного исхода беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов обследования 218 беременных в сроках гестации с

8-й по 11-ю неделю. Критериями исключения являлись наличие отягощенного генетического анамнеза, тяжелой экстрагенитальной патологии, многоплодные беременности, случаи отслойки плаценты, преждевременные роды до 28-й недели беременности, родовой травматизм новорожденного. Набор клинического материала осуществлялся на базе ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, а также ООО «Клиника Екатерининская».

Всем исследуемым выполнялось ультразвуковое исследование с использованием ультразвуковых аппаратов Voluson S8, Voluson E8, работающих в режиме реального времени, имеющих качественную серую шкалу, режимы цветового доплеровского картирования (ЦДК) и импульсно-волновой доплерометрии. Использовалась программа для акушерского исследования с настройками прибора: частота доплеровского фильтра 100 МГц, $TI < 1$, $MI = 1$. Время исследования не превышало 20 минут. Лучевая нагрузка отсутствовала. Применялись методики трансвагинального и трансабдоминального сканирования.

В зависимости от исхода беременности для плода женщины были разделены на 4 клинические группы. Критерием их включения была беременность с гестационным сроком 8–11 недель.

В **I клинической группе** ($n = 65$) средняя масса тела новорожденных составила $3495,26 \pm 494,89$ г с индивидуальными колебаниями от 2950 до 3940 г. Длина новорожденных в среднем равнялась $51,66 \pm 0,54$ см. Оценка по шкале Апгар – 8–9 баллов. Течение раннего неонатального периода без особенностей. Неврологический статус новорожденного, включая данные нейросонографии, соответствовал статусу здорового ребенка.

Во **II клинической группе** ($n = 115$) средние весовые показатели были $3425,23 \pm 575,49$ г, индивидуальные – от 2850 до 4000 г при средней длине $51,45 \pm 0,45$ см. Оценка по шкале Апгар – 8–9 баллов. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. Неврологический статус новорожденного соответствовал статусу здорового ребенка. Эхографическая картина структур головного мозга без особенностей у 100 (87%) новорожденных, в 15 (13%) случаях имел

место незначительно выраженный перивентрикулярный отек, который при контрольной эхографии перед выпиской из родильного дома не визуализировался.

В III клинической группе ($n = 25$) средняя масса тела новорожденных составила $2751,15 \pm 690,44$ г, индивидуальные колебания – от 2900 до 3950 г при средней длине $50,55 \pm 0,96$ см. Оценка по шкале Апгар у 5 новорожденных составляла 6–7 баллов (20%), у 7 (28%) новорожденных отмечалась задержка внутриутробного развития I степени, у 25 (100%) по заключению невролога отмечались психоневрологические нарушения в раннем неонатальном периоде (тремор подбородка, снижение мышечного тонуса, дистония). По результатам нейросонографии имели место следующие проявления постгипоксических осложнений: у 16 (64%) новорожденных выявлен перивентрикулярный отек, в 3 (19%) случаях он сочетался с общим отеком головного мозга. Кроме того, данная патология сочеталась с субэпендимальным кровоизлиянием в 2 (12%) случаях, кровоизлиянием в сосудистое сплетение в 9 (56%) случаях и внутрижелудочковым кровоизлиянием в 1 (6%) наблюдении. При оценке сосудистого тонуса (пульсации) она была умеренной у 14 (56%), усилена – у 10 (40%) и снижена – у 1 (4%). Однако при динамическом наблюдении неврологический статус и данные нейросонографии имели положительную динамику.

В IV клинической группе ($n = 13$) в 3 случаях (23%) было проведено прерывание беременности до 20 недель (15–20-я неделя гестации) в связи с выявленными структурными аномалиями развития плода. Средняя масса новорожденных – в пределах $2359,24 \pm 450,33$ г с индивидуальными колебаниями от 2750 до 4100 г. Длина новорожденных в среднем равнялась

$50,31 \pm 0,85$ см. У 6 (60%) оценка по шкале Апгар составила 4–5 баллов, у 4 (40%) – 0–4 балла. Проводились реанимационные мероприятия. Ранний неонатальный период протекал с явлениями явной дезадаптации, из неврологической симптоматики преобладало состояние общего угнетения. По результатам нейросонографии в первые сутки после рождения у 10 (100%) новорожденных имел место отек головного мозга, у 8 (80%) сочетающийся с перивентрикулярным отеком. У 6 (60%) новорожденных имела место перивентрикулярная лейкомаляция, у 5 (50%) отмечалось внутрижелудочковое кровоизлияние с расширением боковых желудочков головного мозга. При оценке сосудистого тонуса у 8 (80%) новорожденных он был снижен, у 1 (10%) – повышен и у 1 (10%) – без особенностей. При динамическом наблюдении неврологический статус и данные нейросонографии без положительной динамики.

Доплерометрическое исследование маточно-хориального комплекса проводилось в следующих сосудах: в маточной артерии, сосудах трофобласта. С использованием ЦДК в режиме реального времени маточная артерия легко обнаруживается в области соединения шейки и тела матки [7, 8]. По стандартным методикам определяется систоло-диастолическое отношение (СДО), индекс резистентности (ИР) маточных артерий [9].

Кроме того, наряду со стандартными доплерометрическими методами исследования с помощью двухмерной эхографии определяют состояние трофобластического кровотока по коэффициенту васкуляризации ($k, \%$) в период с 8-й по 11-ю неделю и 6 дней как отношение площадей суммы всех участков хориона ($S_{\Sigma}, \text{см}^2$) в зоне сосудистых локусов к общей



Рисунок 1. На эхограмме представлен срок гестации 8 недель, адекватная васкуляризация хориона. Определение васкуляризации хориона методом определения индекса васкуляризации ($k, \%$)

Figure 1. The echogram shows 8 weeks' gestation, there is an adequate chorion vascularization. We determine the chorion vascularization by assessing the vascularization index ($k, \%$)



Рисунок 2. На эхограмме представлен срок гестации 9 недель, снижение васкуляризации хориона. Определение васкуляризации хориона методом определения индекса васкуляризации ($k, \%$)

Figure 2. The echogram shows 9 weeks' gestation, there is a decrease in chorion vascularization. We determine the chorion vascularization by assessing the vascularization index ($k, \%$)



Рисунок 3. На эхограмме представлен срок гестации 9 недель, неадекватная васкуляризация хориона. Определение васкуляризации хориона методом определения индекса васкуляризации ($k, \%$)

Figure 3. The echogram shows 9 weeks' gestation, there is an inadequate chorion vascularization. We determine the chorion vascularization by assessing the vascularization index ($k, \%$)

площади хориона (S_0 , см^2) по ультразвуковому исследованию в автоматическом режиме ЦДК – на максимальном увеличении изображения функции ЦДК: окно аппарата ультразвукового исследования располагают на хорионе с захватом базальной части миометрия методом ручной трассировки (рис. 1–3).

Для обработки полученных данных и решения поставленных задач использовались методы дискриминантного и корреляционного анализа, сравнительный и качественный анализ данных, ROC-анализ.

С целью разработки методики дифференциальной диагностики для формирования групп риска по неблагоприятному исходу беременности для плода использовался метод пошагового дискриминантного анализа. В ходе анализа выявлялись наиболее значимые признаки, которые можно использовать для дискриминации пациентов по клиническим подгруппам. Достоверность различия между группами показателей оценивалась на уровне значимости $p = 0,001$ (если не указано иное) с помощью t-критерия Стьюдента. Эффективность диагностического теста оценивалась посредством построения характерологической кривой – ROC-анализа, в процессе которого вычислялись показатели чувствительности и специфичности для количественных УЗ-признаков, определялись их пороговые значения для выявления точки разграничения нормы и патологии. Информативность показателей оценивалась по величине площади под кривой ROC (AUC).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для формирования группы риска неблагоприятного исхода беременности для плода, обусловленного фетоплацентарной недостаточностью, необходимо выявление ультразвуковых маркеров неадекватной

плацентарной перфузии путем доплерометрического исследования фетоплацентарного кровотока. Для достижения поставленной задачи – определения диагностической значимости различных параметров: ИР, пульсационного индекса (ПИ), СДО и коэффициента васкуляризации хориона (к) было обследовано 218 (100%) беременных сроком с 8-й по 11-ю неделю гестации.

По клиническим подгруппам получены следующие результаты:

1) в I клинической группе ($n = 65$) показатель СДО маточных артерий – $1,56 \pm 0,16$; ИР васкуляризации хориона – $0,38 \pm 0,18$; ИР маточных артерий – $0,73 \pm 0,15$; ПИ васкуляризации хориона – $1,42 \pm 0,16$; коэффициент васкуляризации хориона (к, %) – $68 \pm 0,26$;

2) во II клинической группе ($n = 115$) показатель СДО маточных артерий – $1,60 \pm 0,20$; ИР васкуляризации хориона – $0,39 \pm 0,25$; ИР маточных артерий – $0,74 \pm 0,25$; ПИ васкуляризации хориона – $1,50 \pm 0,25$; коэффициент васкуляризации хориона (к, %) – $63 \pm 0,58$;

3) в III клинической группе ($n = 25$) показатель СДО маточных артерий – $1,72 \pm 0,29$; ИР васкуляризации хориона – $0,46 \pm 0,35$; ИР маточных артерий – $0,76 \pm 0,29$; ПИ васкуляризации хориона – $1,65 \pm 0,25$; коэффициент васкуляризации хориона (к, %) – $30 \pm 0,26$;

4) в IV клинической группе ($n = 13$) показатель СДО маточных артерий – $1,85 \pm 0,42$; ИР васкуляризации хориона – $0,51 \pm 0,11$; ИР маточных артерий – $0,77 \pm 0,39$; ПИ васкуляризации хориона – $1,70 \pm 0,38$; коэффициент васкуляризации хориона (к, %) – $23 \pm 0,25$.

Данные показатели представлены в таблице 1.

Таблица 1
Доплерометрические показатели в клинических группах
Table 1
Doppler parameters in clinical groups

Показатель	Клиническая группа				Достоверность разницы (p) [*]
	I ($n = 65$)	II ($n = 115$)	III ($n = 25$)	IV ($n = 13$)	
СДО маточных артерий	$1,56 \pm 0,16$ (a1)	$1,60 \pm 0,20$ (a2)	$1,72 \pm 0,29$ (a3)	$1,85 \pm 0,42$ (a4)	
ИР васкуляризации хориона	$0,38 \pm 0,18$ (b1)	$0,39 \pm 0,25$ (b2)	$0,46 \pm 0,35$ (b3)	$0,51 \pm 0,11$ (b4)	$b1:b4 < 0,05$
ИР маточных артерий	$0,73 \pm 0,15$ (c1)	$0,74 \pm 0,25$ (c2)	$0,76 \pm 0,29$ (c3)	$0,77 \pm 0,39$ (c4)	
ПИ васкуляризации хориона	$1,42 \pm 0,16$	$1,50 \pm 0,25$	$1,65 \pm 0,25$	$1,70 \pm 0,38$	
Коэффициент васкуляризации хориона (к, %)	$68 \pm 0,26$ (d1)	$63 \pm 0,58$ (d2)	$30 \pm 0,26$ (d3)	$23 \pm 0,25$ (d4)	$d1:d3 \leq 0,01$ $d2:d3 \leq 0,01$ $d1:d4 \leq 0,01$ $d2:d4 \leq 0,01$

Примечание. СДО – систоло-диастолическое отношение; ИР – индекс резистентности; ПИ – пульсационный индекс.

* Разница между группами достоверна ($p < 0,05$).

Note. SDR – systolic/diastolic ratio; RI – resistivity index; PI – pulsativity index. * The difference between groups is significant ($p < 0.05$).

Таблица 2
Эффективность параметров трофобластического кровотока
в клинических группах с помощью ROC-анализа

Table 2
Efficacy of trophoblastic blood flow parameters in clinical groups by ROC analysis

Признак	Площадь под кривой ROC (AUC ± m)	p	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
Коэффициент васкуляризации хориона (k, %)	0,733 ± 0,033	0,001	>0	76,9	89,7
Индекс резистентности хориона	0,658 ± 0,037	0,004	>0	85,1	54,7

Таким образом, коэффициент васкуляризации (k, %) показывает высокую чувствительность (76,9%) и специфичность (89,7%). ИР васкуляризации хориона имеет высокую чувствительность (85,1%) и низкую специфичность (54,7%) (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании определения диагностической значимости параметров доплерометрии трофобластического кровотока была показана высокая чувствительность (76,9%) и специфичность (89,7%) коэффициента васкуляризации хориона (k, %), а также низкая специфичность (54,7%) и высокая чувствительность (81,5%) индекса резистентности хориона. Таким образом, коэффициент васкуляризации хориона (k, %) имеет высокую диагностическую значимость для прогнозирования неблагоприятного исхода беременности для плода.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Syngelaki A, Guerra L, Ceccacci I, Efeturk T, Nicolai des KH. Impact of holoprosencephaly, exomphalos, megacystis and increased nuchal translucency on first-trimester screening for chromosomal abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50:45–8. PMID: 27558969. doi:10.1002/uog.17286
2. Aupont JE, Akolekar R, Illian A, Neonakis S, Nicolai des KH. Prediction of stillbirth from placental growth factor at 19–24 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48:631–5. PMID: 27854395. doi:10.1002/uog.17229
3. Акушерство: учебник. Под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1040 с. [Radzinsky VE, Fuks AM, eds. *Obstetrics: Study Guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 1040 p. (In Russ.)]
4. Akolekar R, Machuca M, Mendes M, Paschos V, Nicolaides KH. Prediction of stillbirth from placental growth factor at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48:618–23. PMID: 27854388. doi:10.1002/uog.17288
5. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Status Praesens; 2012. 687 с. [Radzinsky VE. *Obstetric Violence*. Moscow: Status Praesens; 2012. 687 p. (In Russ.)]
6. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. Под ред. В.Е. Радзинского, А.П. Милованова. М.: Мед. информ. агентство; 2004. 393с. [Radzinsky VE, Milovanov AP, eds. *Extraembryonic and Amniotic Structures in Normal and Complicated Pregnancy*. Moscow: Med. inform. agentstvo; 2004. 393 p. (In Russ.)]

7. Милованов А.П. Патология системы «мать – плацента – плод». М.: Медицина; 1999. 448 с. [Milovanov AP. *Pathology of the 'Mother – Placenta – Fetus' system*. Moscow: Meditsina; 1999. 448 p. (In Russ.)]

8. Внутритрубно развитие человека. Под ред. А.П. Милованова, С.В. Савельева. М.: МДВ, 2006. 382 с. [Milovanov AP, Savelyev SV, eds. *Intrauterine Human Development*. Moscow: MDV; 2006. 382 p. (In Russ.)]

9. Медведев М.В. Пренатальная эхография. Дифференциальный диагноз и прогноз. 3-е изд., доп. и перераб. М.: Реал Тайм; 2012. 464 с. [Medvedev MV. *Prenatal Echography. Differential Diagnosis and Prognosis*. 3rd ed. Moscow: Real Taim; 2012. 464 p. (In Russ.)]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Поморцев Алексей Викторович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, Кубанский государственный медицинский университет; руководитель центра лучевой диагностики, Краевая клиническая больница №2 (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0003-4129-3930. E-mail: pomor-av@mail.ru

Дьяченко Юлия Юрьевна, ассистент кафедры лучевой диагностики, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0003-2957-9100

Матосян Мариам Альбертовна, ассистент кафедры лучевой диагностики, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0002-9576-6724

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHOR CREDENTIALS

Pomortsev Alexey V., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Diagnostic Radiology Department, Kuban State Medical University; Head of the Center for Radiation Diagnostics, Regional Clinical Hospital #2 (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0003-4129-3930. E-mail: pomor-av@mail.ru

Dyachenko Julia Yu., Assistant Professor, Diagnostic Radiology Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0003-2957-9100

Matosyan Mariam A., Assistant Professor, Diagnostic Radiology Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0002-9576-6724

Funding: the study did not have sponsorship.

Conflict of interest: none declared.

DOI:10.35401/2500-0268-2020-18-2-51-56

И.Е. Коткас*, В.П. Земляной

ОЦЕНКА УЛУЧШЕНИЯ РЕГЕНЕРАТОРНОЙ СПОСОБНОСТИ ПЕЧЕНОЧНОЙ ТКАНИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

✉ * И.Е. Коткас, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, e-mail: inna.kotkas@yandex.ru

Поступила в редакцию 17 февраля 2020 г. Исправлена 29 апреля 2020 г. Принята к печати 6 мая 2020 г.

Обоснование Необходимость поиска наиболее эффективных способов восстановления функции печени после выполнения ее резекции.

Цель Оценка эффективности использования клеточных технологий при резекции печени в эксперименте.

Материал и методы В эксперимент включено 210 мышей линии C57 black. Все особи разделены на 4 группы, по 60 особей в группах №1–3 и 30 особей в группе №4. Особям групп №1–3 выполнялись резекции печени в объеме 60–65% от всей массы печени. Особям группы №1 стволовые клетки вводились интраоперационно внутривенно, №2 – интраоперационно интрапортально. Особям группы №3 стволовые клетки не вводились. Особи группы №4 (n = 30) были выведены из эксперимента с целью определения средней массы печени и получения стволовых клеток.

Результаты На 10-е сутки после операции масса печени мышей в группе №2 соответствовала нормальным показателям, в группе №1 составляла 79% от нормы, №3 – 62,6% от нормы. Уровень общего белка и альбумина на 10-е сутки после операции в группе №2 был в пределах нормы, в группе №1 составил 75 и 87% нормы соответственно, №3 – 51,7 и 64,5% нормы соответственно. На 10-е сутки после операции уровень АСТ в группе №2 был на 4% выше исходного, №1 – на 26%, №3 – на 58% выше исходного. Уровни АСТ и щелочной фосфатазы на 10-е сутки после операции в группе №1 были соответственно на 51 и 189% выше первоначального, №2 – на 5,9 и 49% и в №3 – на 90 и 266% выше исходного соответственно.

Заключение Использование клеточных технологий при резекции печени способствует более быстрому восстановлению функции печени в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: резекция печени, клеточные технологии, стволовые клетки, восстановление функции печени.

Цитировать: Коткас И.Е., Земляной В.П. Оценка улучшения регенераторной способности печеночной ткани при использовании клеточных технологий после выполнения резекции печени. *Инновационная медицина Кубани*. 2020;18(2):51–56. doi:10.35401/2500-0268-2020-18-2-51-56

Inna E. Kotkas*, Viacheslav P. Zemlianoi

ENHANCED LIVER REGENERATION WHEN USING CELL THERAPY AFTER LIVER RESECTION

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

✉ * Inna E. Kotkas, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, e-mail: inna.kotkas@yandex.ru

Received 17 February 2020. Received in revised form 29 April 2020. Accepted 6 May 2020.

Background The need to find the most effective ways to restore liver function after performing its resection.

Objective To evaluate the effectiveness of the use of stem cell technology in liver resection in an experiment.

Material and methods 210 C57 black mice were included in the experiment. All individuals were divided into 4 groups, 60 individuals in groups 1–3 and 30 individuals in group 4. Individuals of groups 1–3 underwent liver resections in the amount of 60–65% of the total liver mass. To the individuals of group 1, stem cells were administered intraoperatively intravenously, group 2 – intraoperatively intraportally. No stem cells were introduced to individuals of group 3. Individuals of group 4 (n = 30) were removed from the experiment to determine the average liver mass and obtain stem cells.

Results On the 10th day after the operation, the liver mass of mice in group 2 corresponded to normal indicators, in group 1 it was 79% of the norm, in group 3 – 62.6% of the norm. The level of total protein and albumin on day 10 after surgery in group 2 was within normal limits, in group 1 – 75% and 87% of the norm, in group 3 – 51.7% and 64.5% of the norm respectively. On the 10th day after the operation, the AST level in group 2 was 4% higher than the baseline, in group 1 – 26%, in group 3 – 58% higher than the baseline. The level of AST and alkaline phosphatase on day 10 after surgery in group 1 was 51% and 189% higher than the initial level, in group 2 – 5.9% and 49%, in group 3 – 90% and 266% higher respectively.

Conclusion The use of stem cell technology in liver resection contributes to a faster restoration of liver function in the postoperative period.

Keywords: liver resection, cell technology, stem cells, restoration of liver function.

Cite this article as: Kotkas I.E., Zemlianoi V.P. Enhanced liver regeneration when using cell therapy after liver resection. *Innovative Medicine of Kuban*. 2020;18(2):51–56. doi:10.35401/2500-0268-2020-18-2-51-56

ВВЕДЕНИЕ

Улучшение регенерации тканей является важной задачей в современной хирургии. Наиболее ярко выраженной регенераторной способностью в организме человека обладает печень [1]. Однако и ее резерв исчерпаем, что создает хирургам ограничения в резецируемом объеме печени. Достаточно много исследователей как отечественных, так и зарубежных школ уделяют внимание процессам регенерации печени у млекопитающих [2–4]. Чаще всего для изучения регенераторных процессов в печени после резекции используют метод G.M. Higgins и R.M. Anderson (1931) [5].

Процессы регенерации после удаления части органа или ткани происходят за счет нескольких вариантов: размножения, гипертрофии или полиплоидизации клеток [6, 7]. Восстановление печени после резекции главным образом связано с полиплоидизацией и гипертрофией гепатоцитов. Зарубежными исследователями установлено, что при повреждении печени в ее ткань происходит миграция мультипотентных стромальных клеток-предшественников из костного мозга и других органов [8]. До конца не изучено, какова истинная функция мультипотентных стромальных клеток в регенерации печени. Есть мнение, что они могут как дифференцироваться непосредственно в клетки печени, так и выделять биологически активные вещества, участвующие в стимуляции репаративной регенерации печеночной ткани [9].

В связи с имеющимся фактом о миграции мультипотентных стромальных клеток-предшественников в область поврежденной ткани печени целесообразно изучить влияние непосредственного введения стволовых клеток на регенераторные процессы и функцию печени на фоне выполнения резекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование выполнялось согласно этическим принципам обращения с животными, в том числе положениям Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986). В исследовании участвовали мыши линии

C57 black в возрасте от 12 до 18 недель. Стволовые клетки получали из аспирата, выделенного из бедренных и большеберцовых костей, после декапитации животных, выполненной под общим обезболиванием. Культивирование проводилось до достижения конfluence. Выполняли три пассажа клеток. С помощью проточной цитометрии подтверждался фенотип клеток.

В эксперименте участвовало 210 особей, которые были разделены на 4 группы. В группы №1, 2 и 3 входило по 60 особей. Всем особям данных групп выполнялась резекция печени в объеме 60–65% от всей ее массы. Особям группы №1 стволовые клетки вводились внутривенно во время оперативного вмешательства. Особям группы №2 клеточные культуры были введены интраоперационно интратрипорально. Особям группы №3 стволовые клетки не вводились. Особи группы №4 в количестве 30 были выведены из эксперимента до его начала с целью определения средней массы печени у данной линии мышей и получения стволовых клеток. Особи групп №1, 2 и 3 частично выводились из эксперимента на 5-е и 10-е сутки после оперативного вмешательства. В каждой группе проводилась оценка следующих параметров: масса животного, масса печени, биохимические показатели крови (общий белок, альбумин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, мочевины, креатинин). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 и Microsoft Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Перед началом эксперимента в группах №1, 2 и 3 была определена масса тела особей (табл. 1), а также взяты анализы крови для оценки биохимических показателей (табл. 2).

На основании проведенного статистического анализа данных (табл. 1, 2) достоверных различий в группах перед началом эксперимента по массе тела и биохимическим показателям не выявлено ($p > 0,05$).

На 5-е сутки после резекции печени особям всех групп были определены биохимические показатели крови и масса тела. Также по 30 особей из каждой

Таблица 1
Масса тела (г) особей групп №1, 2 и 3 до начала эксперимента

Table 1
Body weight (gm) of individuals in groups 1, 2 and 3 before the experiment

№ группы	Количество особей	Статистический показатель						
		Значение	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
1	60	25,12	1,65	21,065	30,669	25,317	23,9465	26,0105
2	60	25,14	1,62	21,83	28,681	25,0345	23,9565	26,2075
3	60	24,79	1,43	21,493	28,814	24,791	24,106	25,582

Таблица 2
Средние значения биохимических показателей крови в группах №1, 2 и 3 до начала эксперимента

Table 2
Average values of blood biochemical parameters in groups 1, 2 and 3 before the start of the experiment

Биохимический показатель крови	№ группы		
	1	2	3
Общий белок, г/дл	5,39 ± 1,09	5,40 ± 1,08	5,66 ± 1,05
Альбумин, г/дл	3,17 ± 0,37	3,15 ± 0,41	3,18 ± 0,67
АЛТ, ед/л	45,17 ± 1,75	47,68 ± 1,81	48,16 ± 2,84
АСТ, ед/л	66,73 ± 1,99	67,08 ± 2,24	65,27 ± 2,34
Щелочная фосфатаза, ед/л	55,52 ± 1,69	55,90 ± 1,89	57,47 ± 1,94
Мочевина, ммоль/л	6,65 ± 0,58	6,71 ± 0,65	6,48 ± 0,45
Креатинин, мг/дл	0,56 ± 0,09	0,53 ± 0,11	0,45 ± 0,09

Таблица 3
Средние значения массы тела в группах №1, 2 и 3 до операции и на 5-е и 10-е сутки после оперативного вмешательства

Table 3
Average body weight values in groups 1, 2 and 3 before surgery and on days 5 and 10 after surgery

№ группы	Масса тела, г		
	до операции	на 5-е сутки	на 10-е сутки
1	25,12 ± 1,65	24,41 ± 1,65	24,67 ± 1,42
2	25,14 ± 1,63	24,53 ± 1,62	25,53 ± 1,8
3	24,99 ± 1,43	23,86 ± 1,42	24,56 ± 1,35

группы было выведено из эксперимента для оценки изменения массы печени. На 10-е сутки после резекции печени у оставшихся особей была определена масса тела и взяты биохимические показатели крови, после чего они были выведены из эксперимента с целью определения изменения массы резецированной печени. Изменения массы тела в группах на 5-е и 10-е сутки после операции представлены в таблице 3 и на рисунке 1.

По данным таблицы 3, на 5-е сутки после операции снижение массы тела отмечалось во всех трех группах. При статистическом сравнении показателей выявлено следующее: несмотря на то, что средние показатели массы тела в группе №2 выше, чем

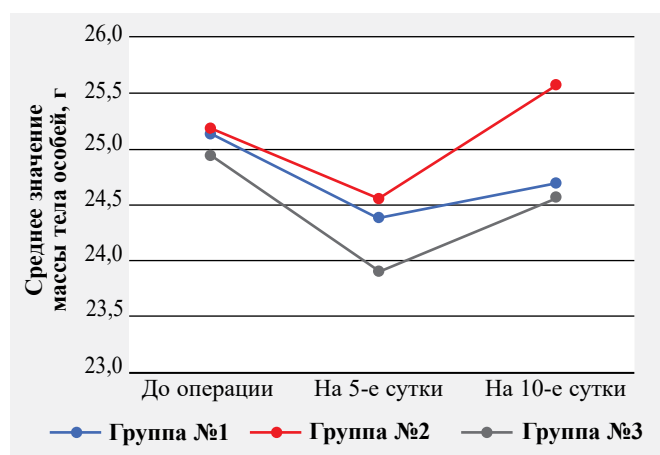


Рисунок 1. Средние значения массы тела особей групп №1, 2 и 3 до оперативного вмешательства и на 5-е, 10-е сутки после операции

Figure 1. Average values of body weight of individuals of groups 1, 2 and 3 before surgery and on days 5 and 10 after surgery

в остальных группах, достоверного различия между массой тела на 5-е сутки после операции в группах №1 и 2 не выявлено ($p = 0,766$). Однако обнаружены достоверные различия между средними значениями массы тела в группах №1 и 3 ($p = 0,026$) и №2 и 3 ($p = 0,005$). Таким образом, в группе №3, в которой интраоперационно не было использовано применение стволовых клеток, отмечается более значимое снижение массы тела по сравнению с группами №1 и 2. При этом между группами, в которых стволовые клетки вводились интраоперационно разными способами, достоверных различий не найдено.

На 10-е сутки после операции отмечалось увеличение массы тела во всех трех группах. Наибольший рост массы тела отмечен в группе №2 (внутрипортальное введение стволовых клеток во время резекции печени). На втором месте находилась группа №1 (внутривенное интраоперационное введение стволовых клеток). Наименьший прирост массы тела отмечен в группе №3 (без введения стволовых клеток). При этом достоверные различия в изменении массы тела выявлены только между группами №2 и 3 ($p = 0,022$).

На 5-е и 10-е сутки после операции у выведенных из эксперимента животных была определена масса печени. Предварительно перед началом эксперимента у 30 особей данной линии была определена средняя масса печени в норме (табл. 4).

Таблица 4
Средняя масса печени (г) у мышей линии C57 black

Table 4
The average weight of the liver (gm) in mice of the line C57 black

Количество особей	Значение	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
30	1,42	0,21	0,982	2,005	1,384	1,303	1,493

Таблица 5
Изменение массы печени в группах №1, 2 и 3 на 5-е и 10-е сутки после оперативного вмешательства

Table 5
Changes in liver mass in groups 1, 2 and 3 on days 5 and 10 after surgery

№ группы	Масса печени, г	
	на 5-е сутки	на 10-е сутки
1	0,51	1,13
2	0,62	1,58
3	0,41	0,89

В таблице 5 и на рисунке 2 представлены показатели изменения массы печени на 5-е и 10-е сутки после операции.

В таблицах 6, 7 и 8 представлены подробные данные по показателям массы печени в группах №1, 2 и 3 соответственно.

Как видно из таблиц 6–8, во всех группах на 5-е сутки после операции отмечается снижение массы печени. Наибольшее ее снижение наблюдается в группе №3 (без интраоперационного введения ство-

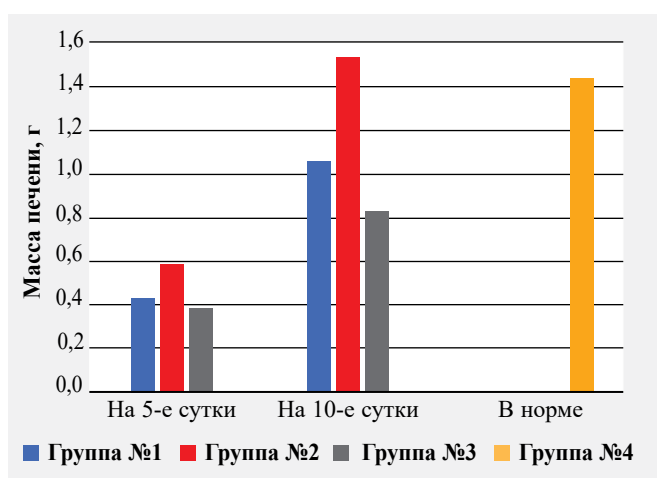


Рисунок 2. Средние значения массы печени на 5-е и 10-е сутки после операции

Figure 2. Average values of liver mass on days 5 and 10 after surgery

ловых клеток), меньше всего масса печени снизилась в группе №2 (внутрипортальное введение стволовых клеток), промежуточное положение занимает группа №1 (с внутривенным введением стволовых клеток) ($p = 0,00001$).

Таблица 6
Показатели массы печени на 5-е и 10-е сутки после операции в группе №1

Table 6
Indicators of liver mass on days 5 and 10 after surgery in group 1

Сутки	Количество особей	Статистический показатель						
		Значение	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
5-е	30	0,51	0,02	0,458	0,544	0,511	0,489	0,526
10-е	30	1,13	0,02	1,097	1,162	1,13	1,116	1,143

Таблица 7
Показатели массы печени на 5-е и 10-е сутки после операции в группе №2

Table 7
Indicators of liver mass on days 5 and 10 after surgery in group 2

Сутки	Количество особей	Статистический показатель						
		Значение	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
5-е	30	0,62	0,01	0,596	0,643	0,6285	0,61	0,633
10-е	30	1,58	0,02	1,517	1,622	1,576	1,565	1,593

Таблица 8
Показатели массы печени на 5-е и 10-е сутки после операции в группе №3

Table 8
Indicators of liver mass on days 5 and 10 after surgery in group 3

Сутки	Количество особей	Статистический показатель						
		Значение	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
5-е	30	0,41	0,02	0,379	0,447	0,4105	0,4	0,42
10-е	30	0,89	0,01	0,876	0,909	0,892	0,887	0,899

Таблица 9
Динамика биохимических показателей крови в группах №1, 2 и 3
Table 9
Dynamics of blood biochemical parameters in groups 1, 2 and 3

Биохимический показатель крови после операции	Сутки	№ группы		
		1	2	3
Общий белок, г/дл	2-е	3,1 ± 0,95	2,91 ± 0,83	2,64 ± 0,78
	5-е	2,73 ± 0,28	3,24 ± 0,24	2,49 ± 0,29
	10-е	4,07 ± 0,92	5,41 ± 0,90	2,92 ± 0,14
Альбумин, г/дл	2-е	2,12 ± 0,44	2,22 ± 0,42	1,99 ± 0,42
	5-е	2,31 ± 0,16	2,57 ± 0,24	1,93 ± 0,10
	10-е	2,77 ± 0,53	3,16 ± 0,13	2,07 ± 0,10
АЛТ, ед/л	2-е	76,4 ± 2,08	77,00 ± 2,12	81,85 ± 1,87
	5-е	71,8 ± 1,61	66,02 ± 1,69	79,02 ± 1,74
	10-е	57,0 ± 1,57	49,21 ± 1,42	76,17 ± 1,98
АСТ, ед/л	2-е	126,35 ± 2,58	123,49 ± 2,83	127,32 ± 2,72
	5-е	120,35 ± 2,04	84,62 ± 2,40	126,16 ± 2,43
	10-е	100,32 ± 3,40	71,30 ± 1,75	124,29 ± 2,43
Щелочная фосфатаза, ед/л	2-е	200,64 ± 2,53	197,69 ± 2,22	212,84 ± 2,68
	5-е	189,59 ± 2,14	174,91 ± 2,17	210,70 ± 2,64
	10-е	159,86 ± 1,61	82,71 ± 2,07	209,88 ± 2,15

В таблице 9 представлены данные о биохимических показателях крови особей трех исследуемых групп на 2, 5 и 10-е сутки после операции.

На основании представленных данных видно, что показатели общего белка и альбумина на 2-е сутки после операции снижаются во всех трех группах исследования. При сравнении показателей общего белка между группами №1 и 3, а также между группами №2 и 3 были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,0000$). При сравнении групп №1 и 2 достоверных различий не выявлено ($p = 0,230$). При сравнении групп по показателям альбумина отмечены достоверно значимые различия между группами №2 и 3 ($p = 0,001$). Между группами №1 и 2 ($p = 0,125$) и №1 и 3 ($p = 0,069$) данные различия не выявлены. На 5-е и 10-е сутки после операции во всех группах отмечалось увеличение уровня общего белка и альбумина. Однако в группе №2 показатели практически достигают исходного дооперационного значения. На втором месте по увеличению показателей находится группа №1. Незначительное увеличение показателей общего белка и альбумина отмечается в группе №3. При сравнении всех групп одновременно и попарно выявлены достоверные различия ($p = 0,00001$).

Уровни АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы повышаются во всех трех группах на 2-е сутки после операции. Начиная с 5-х суток во всех группах отмечается снижение уровня данных показателей. Однако максимальное снижение печеночных ферментов зафиксировано в группе №2. В группе №3 снижение показателей проявлено незначительно. Группа №1 занимает промежуточное положение по снижению уровня печеночных ферментов. При сравнении всех

трех групп одновременно и попарно выявлены статистически значимые различия ($p = 0,00001$).

На 10-е сутки после резекции печени в группе №2 показатели печеночных ферментов приближаются к дооперационному уровню. В группе №3 на 10-е сутки после операции показатели печеночных ферментов находились на уровне показателей, зарегистрированных на 5-е сутки после операции. В группе №1 отмечалось снижение уровня трансаминаз и щелочной фосфатазы больше, чем в группе №3, но намного менее выражено, чем в группе №2. Достоверность различий подтверждена статистически ($p = 0,00001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного экспериментального исследования можно отметить, что интраоперационное введение стволовых клеток при выполнении резекции печени способствует как увеличению объема печени в послеоперационном периоде, так и улучшению функции печеночной ткани, что проявляется в виде повышения уровня общего белка и альбумина и снижения уровня печеночных ферментов.

Также при сравнении внутрипортального и внутривенного способа введения стволовых клеток с целью улучшения репаративной регенерации печеночной ткани наиболее эффективным оказался способ введения, обеспечивающий непосредственную доставку стволовых клеток в орган.

Таким образом, интраоперационное использование стволовых клеток при резекции печени с непосредственной их доставкой к органу является эффективным способом влияния на репаративную регенерацию печеночной ткани и восстановление функции печени в послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Michalopoulos GK. Liver regeneration. *J Cell Physiol.* 2007;213:286–300. PMID: 17559071. PMCID: PMC2701258. doi:10.1002/jcp.21172
2. Сидорова В.Ф., Рябинина З.А., Лейкина Е.М. Регенерация печени у млекопитающих. Л.: Медицина; 1966. 205 с. [Sidorova VF, Ryabinina ZA, Leykina EM. *Liver Regeneration in Mammals*. Leningrad: Meditsina; 1966. 205 p. (In Russ.)]
3. Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. *Science.* 1997;276(5309):60–6. PMID: 9082986. doi:10.1126/science.276.5309.60
4. Michalopoulos GK. Liver regeneration after partial hepatectomy, critical analysis of mechanistic dilemmas. *Am J Pathol.* 2010;176:2–13. PMID: 20019184. PMCID: PMC2797862. doi:10.2353/ajpath.2010.090675
5. Higgins GM, Anderson RM. Experimental pathology of the liver: restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. *Arch Pathol.* 1931;72:186–202.
6. Бродский В.Я., Урываева И.В. Клеточная полиплоидия. Пролиферация и дифференцировка. М.: Наука; 1981. 259 с. [Brodsky VYa, Uryvaeva IV. *Polyploidy. Proliferation and Differentiation*. Moscow: Nauka; 1981. 259 p. (In Russ.)]
7. Stanger BZ. Organ size determination and the limits of regulation. *Cell Cycle.* 2008;7:318–24. PMID: 18235243. doi:10.4161/cc.7.3.5348
8. Chen F-M, Wu L-A, Zhang M, Zhang R, Sun H-H. Homing of endogenous stem/progenitor cells for *in situ* tissue regeneration: promises, strategies, and translational perspectives. *Biomaterials.* 2011;32:3189–209. PMID: 21300401. doi:10.1016/j.biomaterials.2010.12.032
9. Wu X-B, Ran T. Hepatocyte differentiation of mesenchymal stem cells. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2012;11:360–374. doi:10.1016/S1499-3872(12)60193-3

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коткас Инна Евгеньевна, к. м. н., заведующая хирургическим отделением, доцент кафедры факультетской хирургии им. И.И. Грекова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: 0000-0003-4605-9887. E-mail: inna.kotkas@yandex.ru

Земляной Вячеслав Петрович, д. м. н., профессор, декан хирургического факультета, заведующий кафедрой факультетской хирургии им. И.И. Грекова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: 0000-0003-2329-0023

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHOR CREDENTIALS

Kotkas Inna E., Cand. of Sci. (Med.), Head of the Surgical Department, Associate Professor, Department of Faculty Surgery named after I.I. Grekov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia). ORCID ID: 0000-0003-4605-9887. E-mail: inna.kotkas@yandex.ru

Zemlianoi Viacheslav P., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Dean of the Surgical Faculty, Head of the Department of Faculty Surgery named after I.I. Grekov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia). ORCID ID: 0000-0003-2329-0023

Funding: the study did not have sponsorship.

Conflict of interest: none declared.

DOI:10.35401/2500-0268-2020-18-2-57-63

В.Э. Кочарян^{1,2}, Т.Г. Саркисян^{1,2}, Г.И. Ковалев¹, Г.Г. Музлаев^{1,2}, А.И. Богров²**РЕДКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ СПОРАДИЧЕСКОЙ
СУПРАТЕНТОРИАЛЬНОЙ ГЕМАНГИОБЛАСТОМЫ**¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия

✉ * В.Э. Кочарян, ГБУЗ НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, e-mail: v_kocharyan@inbox.ru

Поступила в редакцию 12 февраля 2020 г. Исправлена 9 мая 2020 г. Принята к печати 12 мая 2020 г.

Представлено редкое наблюдение гемангиобластомы у 65-летнего мужчины с формированием гигантских размеров кисты левого полушария, не ассоциированной с болезнью Гиппеля – Линдау. Гемангиобластома – редкая доброкачественная опухоль (Grade I) центральной нервной системы неясного гистогенеза, строма которой состоит из густых сетей тонкостенных сосудов различного калибра. В мировой литературе описано 140 случаев супратенториальной локализации этого типа опухолей. Дана достаточно полная клиническая, нейрорентгенологическая и гистологическая картина, позволяющая дифференцировать гемангиобластому от иных гистологических вариантов. Рассмотрены перспективные методы консервативного лечения пациентов с данной патологией при невозможности выполнения тотальной резекции опухоли.

Ключевые слова: супратенториальная гемангиобластома, болезнь Гиппеля – Линдау.**Цитировать:** Кочарян В.Э., Саркисян Т.Г., Ковалев Г.И., Музлаев Г.Г., Богров А.И. Редкое наблюдение спорадической супратенториальной гемангиобластомы. *Инновационная медицина Кубани*. 2020;18(2):57–63. doi:10.35401/2500-0268-2020-18-2-57-63**Vladimir E. Kocharyan^{1,2}, Tigran G. Sarkisyan^{1,2}, Georgy I. Kovalev¹, Gerasim G. Muzlaev^{1,2}, Andrey I. Bogrov²****A RARE CASE OF SPORADIC SUPRATENTORIAL HEMANGIOBLASTOMA**¹ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, Krasnodar, Russia² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia✉ * Vladimir E. Kocharyan, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, 167, 1st May str., Krasnodar, 350086, e-mail: v_kocharyan@inbox.ru

Received 12 February 2020. Received in revised form 9 May 2020. Accepted 12 May 2020.

We report the rare case of 65-year-old male patient with supratentorial hemangioblastoma and gigantic cyst of the left hemisphere of the brain without von Hippel-Lindau disease. Hemangioblastoma is a rare benign tumor classified as grade I by the WHO of the central nervous system of uncertain histogenesis. This neoplasm's stroma consists of dense networks of thin-walled blood vessels of various calibers. About 140 cases of supratentorial localization of this type of tumor are presented in the world literature. We have given a fairly complete clinical, neuroradiological and histological picture that allows one to differentiate hemangioblastoma from other histological structures. Promising modalities in the treatment of patients with this pathology when it is impossible to perform total tumor resection are considered.

Keywords: supratentorial hemangioblastoma, von Hippel-Lindau disease.**Cite this article as:** Kocharyan V.E., Sarkisyan T.G., Kovalev G.I., Muzlaev G.G., Bogrov A.I. A rare case of sporadic supratentorial hemangioblastoma. *Innovative Medicine of Kuban*. 2020;18(2):57–63. doi:10.35401/2500-0268-2020-18-2-57-63**ВВЕДЕНИЕ**

Гемангиобластомы (ГАБ) центральной нервной системы (ЦНС) – редкие доброкачественные опухоли неясного гистогенеза, относящиеся, в соответствии с классификацией ВОЗ первичных опухолей ЦНС 2016 г., к группе мезенхимальных неменингиоэпителиальных новообразований, составляющие 1,1–2,4% от общего числа внутричерепных неоплазий [1, 2]. Для ГАБ ЦНС более характерен спорадический характер возникновения, но приблизительно треть случаев ассоциирована с болезнью Гиппеля – Линдау [3]. Типична субтенториальная локализация опухолей в мозжечке, стволе головного мозга и спинном мозге. В зависимости от макрострук-

туры выделяют солидный и кистозно-солидный варианты строения опухолей, при этом встречаются как мультифокальные, так и единичные поражения.

Супратенториальные ГАБ крайне редки. В мировой литературе до настоящего времени описано около 140 случаев супратенториальной локализации данного типа опухолей ЦНС. Супратенториальная ГАБ была впервые описана в 1902 г. М. Bielschowsky у молодой пациентки с локализацией в лобной доле [4]. Из описанных случаев спорадических супратенториальных ГАБ в порядке убывания частоты они встречались в полушариях головного мозга, хиазмально-селлярной области, мозолистом теле, третьем и боковых желу-

дочках. Есть несколько сообщений о врожденных супратенториальных ГАБ и описания ГАБ с инвазией в мозговые оболочки [5, 6].

Вследствие того, что супратенториальные ГАБ чрезвычайно редки, данные о них основаны на единичных клинических случаях. Имеется немного информации о клиническом течении этих опухолей, нет единого мнения, является ли супратенториальная ГАБ частью стигм болезни Гиппеля – Линдау. С точки зрения патоморфологии существуют трудности гистологической дифференцировки ГАБ и гипернефромы, ангиоматозной менингиомы [7].

В настоящей статье представлен редкий случай пациента со спорадической ГАБ левой теменной доли и формированием гигантской кисты левого полушария головного мозга.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

65-летний мужчина обратился в клинику нейрохирургии ГБУЗ НИИ – ККБ №1 в 2006 г. с жалобами на периодические головные боли, преходящую слабость в правых конечностях. Вышеперечисленные жалобы беспокоили в течение 6 лет. При появлении симптоматики впервые в 2000 г. был госпитализирован в неврологическое отделение городской больницы г. Кропоткина Краснодарского края, где на фоне недифференцированного медикаментозного лечения симптоматика быстро регрессировала. Методы нейровизуализации пациенту не выполнялись. При неврологическом осмотре в 2006 г. выявлено повышение глубоких рефлексов справа, компенсированный синдром внутричерепной гипертензии.

На МРТ с внутривенным контрастированием гадолинием обнаружено объемное новообразование левой теменной доли размерами $15 \times 23 \times 19$ мм, имеющее гипер-, изоинтенсивный МР-сигнал на T2-ВИ, гипоинтенсивный на T1-ВИ, с наличием внутренних перегородок. По заднему контуру образования визуализировался очаг накопления контрастного препарата размерами $5 \times 7 \times 11$ мм.

От предложенного оперативного лечения пациент категорически отказался. В динамике не наблюдался.

В течение апреля – мая 2017 г. состояние больного резко ухудшилось. При поступлении в нейроонкологическое отделение ГБУЗ НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского в мае 2017 г. жалобы пациент предъявить не мог в связи с речевыми нарушениями.

При объективном осмотре – общее состояние тяжелое, индекс Карновского 50%, сенсорная афазия, инструкции не выполняет из-за речевых нарушений, правосторонняя центральная гемиплегия, правосторонний центральный прозопарез.

Осмотр окулиста выполнен с целью исключения новообразований сетчатки в рамках болезни Гиппеля – Линдау. Vis OS = 0,5, Vis OD = 0,6. Поля зрения: правосторонняя симметричная гомонимная гемианопсия. Глазное дно: диски зрительных нервов гиперемизированы, отечны, проминируют в стекловидное тело, артерии спазмированы. Застойных дисков зрительных нервов, новообразований сетчатки не выявлено.

Болезнь Гиппеля – Линдау была также исключена на основании данных УЗИ брюшной полости, КТ органов брюшной полости с контрастированием, КТ органов грудной клетки, осмотра глазного дна и отсутствия семейного анамнеза заболевания. Онкологический анамнез пациента не был отягощен.

Из лабораторных анализов: содержание гемоглобина 142 г/л, количество эритроцитов $5,0 \times 10^{12}/л$, количество лейкоцитов и их дифференцировка, а также результаты биохимического анализа крови, электролитов, коагулограммы и общего анализа мочи в пределах нормы.

На серии МР-томограмм T1-ВИ, T2-ВИ, T1 с контрастным усилением (рис. 1–3) – в левой гемисфере головного мозга сохраняется объемное образование, имеющее гипер-, изоинтенсивный МР-сигнал на T2-ВИ, с перегородками, размерами $84 \times 52 \times 72$ мм. По заднему контуру образования визуализируется очаг накопления контрастного препарата размерами $14 \times 11 \times 11$ мм.



Рисунок 1. МРТ головного мозга, T2-ВИ, аксиальная проекция
Figure 1. Brain MRI, T2-WI, axial section

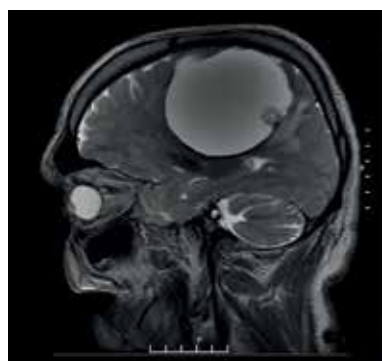


Рисунок 2. МРТ головного мозга, T2-ВИ, коронарная проекция
Figure 2. Brain MRI, T2-WI, corona section

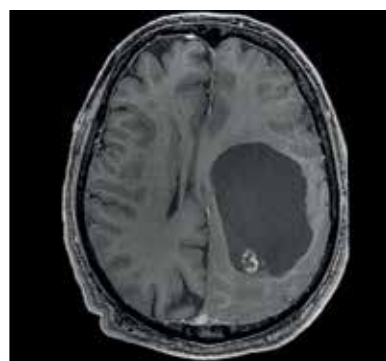


Рисунок 3. МРТ головного мозга, T1-ВИ с контрастным усилением, аксиальная проекция
Figure 3. Brain MRI, T1-WI with contrast enhancement, axial section



Рисунок 4. Интраоперационное фото на этапе опорожнения опухолевой кисты

Figure 4. Intraoperative photo at the stage of opening the tumor cyst



Рисунок 5. Интраоперационное фото на этапе выделения солидного компонента опухоли

Figure 5. Intraoperative photo at the stage of dissection of the solid component of the tumor



Рисунок 6. Интраоперационное фото ложа удаленной опухоли

Figure 6. Intraoperative photo of a bed of a removed tumor



Рисунок 7. Макропрепарат – узел опухоли серого цвета, в основной массе рыхлой слизистой консистенции, с обильной васкуляризацией

Figure 7. Histologic specimen is a gray tumor node, mainly a loose mucous consistency, with abundant vascularization

На 2-е сутки госпитализации, учитывая нарастание грубого неврологического дефицита, выполнено оперативное удаление опухоли.

Интраоперационно: кора в проекции нижней теменной доли резко истончена, борозды сглажены. Кора после предварительной навигации разведена по внутрименной борозде, на глубине 4 мм опорожнилась опухолевая киста с ксантохромной опалесцирующей жидкостью, примерным объемом до 150 мл (рис. 4). В полости кисты обнаружен опухолевый узел. Опухоль серого цвета, в основной массе рыхлой слизистой консистенции (рис. 5). Выполнена микрохирургическая диссекция полюсов опухоли с удалением узла опухоли единым блоком (рис. 6, 7).

Патологогистологическое исследование: гемангиобластома, тип 2 (WHO Grade I). Гистопатологическое исследование с окрашиванием гематоксилином и эозином выявило узкие полосы интерстициальных клеток с обилием липидов в цитоплазме и густые сети тонкостенных сосудов различного калибра. Иммуногистохимическое исследование: опухолевые клетки позитивны на следующие маркеры: виментин и нейрон-специфическую энолазу. Маркеры эпителиального мембранного антигена, глиального фибриллярного кислого белка, CD34 и S-100 оказались отрицательными (рис. 8, 9).

На контрольных КТ после операции (рис. 10) очагов накопления контрастного препарата не выявлено, киста регрессировала. Постоперационный период протекал без осложнений. В неврологическом статусе отмечался регресс речевых нарушений, положительная динамика правосторонней гемиплегии (к моменту выписки мышечная сила в конечностях справа до 2–3 баллов) и полное разрешение гипертензионного синдрома с регрессом цефалгического синдрома и нормализацией картины контрольного осмотра глазного дна.

ОБСУЖДЕНИЕ

Супратенториальные ГАБ – редкая патология, в мировой литературе за период с 1902 по 2019 г. описан 141 случай супратенториальной локализации данного типа опухолей ЦНС. Из них 82 случая (58,2%) ассоциированы с болезнью Гиппеля – Ландау, а 59 случаев (41,8%) являлись спорадическими. В целом для ГАБ типичной локализации в полушариях мозжечка это соотношение несколько иное: спорадически возникает 66–80% опухолей, в связи с синдромом Гиппеля – Линдау – 20–33% [8]. Только при хиазмально-селлярной локализации доказана достоверная ассоциация церебральных ГАБ и болезни Гиппеля – Линдау [5].

Обзор мировой литературы о случаях супратенториальных ГАБ, не ассоциированных с болезнью Гип-

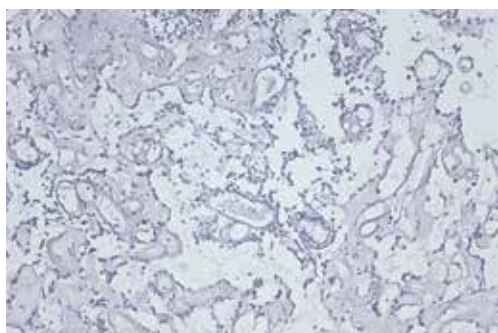


Рисунок 8. Микрофотография показывает множественные расширенные кровеносные сосуды переменной размерности, выстланные одним слоем эндотелиальных клеток с вкраплением стромальных клеток (окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×100)
Figure 8. The micrograph shows multiple dilated blood vessels of variable dimension lined with single-layer endothelial cells with intermediate stromal cells (hematoxylin-eosin staining, original magnification ×100)

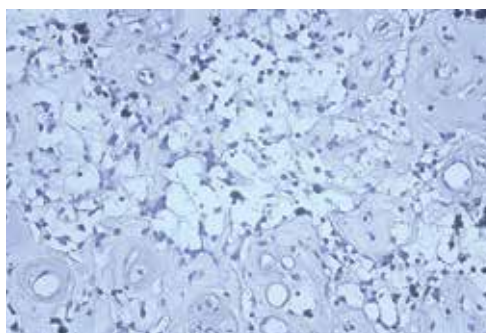


Рисунок 9. Микрофотография показывает разграничение сосудов и стромальных клеток (окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×200)
Figure 9. The micrograph shows the differentiation of blood vessels and stromal cells (hematoxylin-eosin staining, original magnification ×200)



Рисунок 10. Послеоперационный КТ-контроль
Figure 10. Postoperative brain CT

пеля – Ландау, представлен в таблице 1 [8]. С учетом отсутствия данных о половой принадлежности в 5 клинических случаях, значимых гендерных различий выявлено не было: 30 пациентов – мужского пола, 24 пациентки – женского пола. Диапазон возрастов составлял от 3 месяцев до 80 лет, медиана возраста – 40 лет. Выявлены пики заболеваемости в возрастных группах 20–30 и 40–50 лет.

Локализация опухолей представлена следующим образом: полушарная локализация – у 38 больных (64,4%), из них поражение лобной доли – у 17 больных (29,3%), теменной – у 12 (20,7%), височной – у 5 (8,6%), затылочной – у 4 больных (6,9%). Хиазмально-селлярная локализация опухолей описана у 8 больных (13,8%), поражение третьего и боковых желудочков – у 7 больных (12,1%). Имели место единичные случаи поражения мозолистого тела, таламуса и базальных ядер, гиппокампа. Обращает на себя внимание факт возникновения у двух педиатрических пациентов возрастом 18 месяцев и 3 месяца ГАБ боковых желудочков с предполагаемым врожденным генезом опухоли [9].

Макроскопически преобладал солидный вариант ГАБ. В нашем клиническом случае представлен кистозно-солидный тип макроструктуры с формированием кистозной полости гигантских размеров, превышающей половину длины полушария головного мозга, и небольшим солидным компонентом. Вышеперечисленные особенности макроструктуры опухоли обусловили вариант клинического течения заболевания с длительным периодом декомпенсации и быстрым регрессом очагового неврологического дефицита в раннем послеоперационном периоде.

В некоторых случаях бывает сложно поставить диагноз ГАБ с помощью методик нейровизуализации

или на основе данных интраоперационной микроскопии. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании полученных биоптатов могут быть обнаружены типичные для ГАБ признаки: преимущественно сосудистое строение с узкими полостями интерстициальных клеток с раздутой «пенистой» цитоплазмой. Из-за характерной, содержащей липиды цитоплазмы и очагов плеоморфных ядер дифференциальная диагностика ГАБ от некоторых других злокачественных опухолей, таких как почечно-клеточный рак, карцинома коры надпочечников и параганглиома, остается сложной, особенно при стромальном варианте опухоли.

Иммуногистохимическое исследование является ключевым в дифференциальной диагностике ГАБ и других опухолей головного мозга. Алгоритм его выполнения выглядит следующим образом. Основные два компонента ГАБ – сосудистые каналы и стромальные клетки – окрашиваются негативно как эпителиальными маркерами, такими как эпителиальный мембранный антиген, так и сосудистыми маркерами, такими как CD34. Следовательно, иммуноокрашивание эпителиальным мембранным антигеном может особенно помочь отличить ГАБ от менингиом и метастазов почечно-клеточного рака [10]. Несмотря на то, что иммунохимическая активность в отношении CD34 является положительной в некоторых случаях ГАБ, характер окрашивания при менингиоме и гемангиоэпителиоме иной – очаговый, гетерогенный, со слабым окрашиванием опухолевых клеток [11]. В дополнение гистологические препараты ГАБ, как правило, дают отрицательную реакцию с глиальным фибриллярным кислым протеином и положительны при окрашивании нейрон-специфической эналазой. Виментин, как наиболее широко распространенный промежуточный фи-

Таблица 1
Клинические примеры спорадических супратенториальных гемангиобластом в мировой литературе, не ассоциированных с болезнью Гиппеля – Линдау

Table 1
Clinical cases of sporadic supratentorial haemangioblastomas in the world literature, not associated with Hippel-Lindau disease

Супратенториальная локализация	Автор(ы)	Возраст, пол	Год	Макроструктура опухоли	Супратенториальная локализация	Автор(ы)	Возраст, пол	Год	Макроструктура опухоли
Лобная доля	Bielschowsky	24, жен.	1902	Солидная	Височная доля	Grattarola	18, муж.	1955	Кистозно-солидная
	Floris et al.	32, муж.	1954	Солидная		Morello and Bianchi	10, муж.	1958	Солидная
	Stein et al.	12, жен.	1960	Кистозно-солидная		Stein et al.	49, муж.	1960	Солидная
	Papo et al.	–	1961	–		Murali et al.	57, муж.	2007	Солидная
	Perks et al.	21, жен.	1976	Солидная		She et al.	24, муж.	2013	Солидная
	Kim et al.	45, муж.	2001	Солидная	Затылочная доля	Schley	48, жен.	1927	Кистозно-солидная
	Acikalin et al.	43, муж.	2003	Кистозно-солидная		Ishwar et al.	62, жен.	1971	Солидная
	Agostinelli et al.	10, жен.	2004	Солидная		Yang et al.	19, жен.	2011	Кистозно-солидная
	Iyigun et al.	61, муж.	2004	Солидная		She et al.	60, жен.	2013	Кистозно-солидная
	Sherman et al.	52, жен.	2007	Солидная	Хиазмально-селлярная область	Grisoli et al.	28, жен.	1984	–
	Jang	68, жен.	2007	Солидная		Neuman et al.	35, жен.	1989	–
	Takeuchi	58, муж.	2008	Солидная		Kachhara et al.	57, жен.	1998	–
	Elguezabal et al.	67, жен.	2010	Кистозно-солидная		Ikeda et al.	62, муж.	2001	–
	Kaloostian and Taylor	49, жен.	2012	Солидная		Rumboldt et al.	60, муж.	2003	–
	Sarkari and Agrawal	45, жен.	2012	Солидная		Peker et al.	54, муж.	2005	–
	She et al.	21, муж.	2013	Кистозно-солидная		Schär et al.	80, жен.	2011	–
	Raghava et al.	50, муж.	–	Солидная		Xie et al.	64, жен.	2013	Солидная
Теменная доля	Berger and Guleke	24, муж.	1927	Кистозно-солидная	Третий и боковые желудочки	Katayama et al.	–	1987	–
	Zeitlin	54, муж.	1942	Солидная		Black et al.	15, муж.	1991	Солидная
	Morello and Bianchi	27, муж.	1960	Солидная		Isaka et al.	47, жен.	1999	Солидная
	Morello and Bianchi	27, муж.	1960	Солидная		Tekkök and Sav	18 мес., жен.	2006	Кистозно-солидная
	Rivera and Chason	16, муж.	1966	Солидная		Jaggi et al.	30, муж.	2009	Солидная
	Sharma et al.	72, муж.	1995	Солидная		Peyre et al.	3 мес., муж.	2009	Кистозно-солидная
	Choi et al.	26, жен.	1998	Солидная	Валик мозолистого тела	Al-Najar et al.	–	2013	–
	Yamakawa et al.	17, муж.	2000	Кистозно-солидная		Marrioti	–	1936	Солидная
	Cosar et al.	50, муж.	2006	Солидная	Таламус и базальные ядра	Ozveren et al.	40, жен.	2001	Кистозно-солидная
	Kishore et al.	50, муж.	–	Кистозно-солидная		Kautzky and Vierdt	55, муж.	1953	Солидная
	Pandey et al.	39, муж.	2015	Кистозно-солидная	Гиппокамп	Ohata et al.	27, жен.	2006	Солидная
	Данный клинический случай	65, муж.	2016	Кистозно-солидная		Crisi et al.	–	2010	–
					Супратенториальная ГАБ неуточненной локализации	Tarantino et al.	жен.	2000	–

ламент, экспрессируемый практически во всех мезенхимальных опухолях, является положительным при ГАБ, подтверждая гипотезу о том, что ГАБ происходят из мезенхимальных клеток [12].

Клинические проявления супратенториальных ГАБ зависят от их локализации, степени выраженности кистозного компонента [3]. Пациенты, как и в представленном клиническом случае, зачастую имеют долгую историю болезни с незначительно выраженной неврологической симптоматикой. В конечном итоге на фоне декомпенсации, наступающей из-за масс-эффекта, выраженного перитуморозного отека, болезнь проявляется внезапно, требуя подчас неотложного нейрохирургического вмешательства [13]. Хирургическое удаление является методом выбора, но оно может быть затруднено из-за гиперваскуляризации новообразования, поэтому наиболее приемлемо удаление узла опухоли единым блоком, возможна предоперационная эмболизация сосудов опухоли [14]. Наряду с этим имеются работы о применении методик стереотаксической радиохирургии в лечении ГАБ [15, 16]. Полученные результаты неоднозначны. Так, в исследовании F.T. Sayer, J. Nguyen, R.M. Starke et al., включающем пациентов с ГАБ, получавших радиохирургическое лечение, 15% опухолей оставались стабильными в объеме, в 54% случаев объем опухоли уменьшился, а в 31% – увеличился. Срок безрецидивного периода в течение 1 года, 5 и 10 лет достигнут в 89, 74 и 50% случаев соответственно [17].

Перспективным методом лечения ГАБ является антиангиогенная терапия с использованием ингибиторов VEGF (фактор роста эндотелия сосудов). Она может быть использована в случаях с неоперабельными поражениями, где альтернативные варианты лечения не приводят к значимому клиническому эффекту [18]. И все же необходимо стремиться к полной резекции ГАБ, которая является наиболее целесообразным методом лечения и ассоциирована с послеоперационной летальностью до 2% [2].

Рентгенологическая симптоматика ГАБ: на КТ солидные опухоли выглядят как плотные изоденсные образования с интенсивным накоплением контраста. Кистозные ГАБ при контрастном усилении остаются низкоплотными, но узел накапливает контрастный препарат. Обычно размер узла меньше, чем размер кисты, что помогает дифференцировать ГАБ от кистозных астроцитом, которые имеют больший размер солидного компонента. На МРТ T1-взвешенных изображениях с введением гадолиния, узел опухоли гомогенно повышенной интенсивности, в то время как кистозная часть гиперинтенсивна на T2-взвешенных изображениях и без усиления. Также на МРТ хорошо визуализируется перитуморозный отек, иногда «змеевидные» сигналы по периферии соответствуют отложениям гемосидерина. Эпидермоидные и арахноидальные кисты, а также кистозные астроцитомы –

наиболее часто рассматриваемые при дифференциальной диагностике с ГАБ поражения ЦНС [19].

ГАБ является единственной опухолью ЦНС, связанной с полициемией, которая встречается в 9 – 20% при их типичной инфратенториальной локализации. Полициемия обусловлена нерегулируемой секрецией эритропоэтина с помощью опухолевой ткани [20]. Впервые W.H. Perks, J.N. Cross, S. Sivapragasam, P. Johnson в 1976 г. сообщили о случае полициемии, связанной с супратенториальной ГАБ [21]. В нашем клиническом примере избыточная продукция эритропоэтина опухолью обнаружена не была.

На основе изученного материала выявлены характерные для спорадических супратенториальных ГАБ места локализации, проанализированы гендерные параметры, гистологические характеристики. Каких-либо специфических черт идентификации при нейровизуализационных исследованиях не описано. Проанализировано возможное формирование в ГАБ очагов внекостномозгового кроветворения.

ВЫВОДЫ

Супратенториально расположенная ГАБ – редкое доброкачественное новообразование с благоприятным прогнозом, и его следует отличать от различных злокачественных опухолей, которые имеют сходную морфологию. В литературе в настоящее время мало клинических данных в отношении супратенториальных ГАБ, что обуславливает необходимость изучения и публикации таких клинических случаев.

Описанные эпидемиологические, клинико-лабораторные, нейровизуализационные и патогистологические параметры должны быть использованы при дифференциальной диагностике у пациентов любых возрастных групп с кистозно-солидными объемными образованиями головного мозга, прежде всего с метастазами почечно-клеточного рака, эпидермоидными кистами, арахноидальными кистами и кистозными астроцитами.

Указанные терапевтические модальности применения медикаментозного лечения и методик стереотаксического облучения в лечении пациентов с ГАБ могут использоваться у пациентов при невозможности выполнения радикального хирургического удаления опухоли.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131:803–20. PMID: 27157931. doi:10.1007/s00401-016-1545-1
2. Hussein MR. Central nervous system capillary haemangioblastoma: the pathologist's viewpoint. *Int J Exp Pathol.* 2007;88:311–24. PMID: 17877533. PMCID: PMC2517334. doi:10.1111/j.1365-2613.2007.00535.x
3. Peyre M, David P, Van Effenterre R, et al. Natural history of supratentorial hemangioblastomas in von Hippel-Lindau

disease. *Neurosurgery*. 2010;67:577–87; discussion 87. PMID: 20647972. doi:10.1227/01.NEU.0000374846.86409.A7

4. Bielschowsky M. Zur Histologie und Pathologie der Gehirngeschwülste. *Dtsch Z Nervenheilkd*. 1902;22:54–99.

5. Mills SA, Oh MC, Rutkowski MJ, Sughrue ME, Barani JJ, Parsa AT. Supratentorial hemangioblastoma: clinical features, prognosis, and predictive value of location for von Hippel-Lindau disease. *Neuro Oncol*. 2012;14:1097–104. PMID: 22723428. PMCID: PMC3408260. doi:10.1093/neuonc/nos133

6. Kim H, Park I-S, Jo KW. Meningeal Supratentorial hemangioblastoma in a patient with von Hippel-Lindau disease mimicking angioblastic meningioma. *J Korean Neurosurg Soc*. 2013;54:415–9. PMID: 24379949. PMCID: PMC3873355. doi:10.3340/jkns.2013.54.5.415

7. Rivera A, Takei H, Zhai J, Shen SS, Ro JY, Powell SZ. Useful immunohistochemical markers in differentiating hemangioblastoma versus metastatic renal cell carcinoma. *Neuropathology*. 2010;30:580–5. PMID: 20374497. doi:10.1111/j.1440-1789.2010.01109.x

8. Pandey Sh, Sharma V, Pandey D, Kumar V, Kumar M. Supratentorial haemangioblastoma without von Hippel-Lindau syndrome in an adult: a rare tumor with review of literature. *Asian J Neurosurg*. 2016;11:8–14. PMID: 26889272. PMCID: PMC4732265. doi:10.4103/1793-5482.165782

9. Isaka T, Horibe K, Nakatani S, Maruno M, Yoshimine T. Hemangioblastoma of the third ventricle. *Neurosurg Rev*. 1999;22:140–4. PMID: 10547017. doi:10.1007/s101430050050

10. Murali R, Jones WI, Ma Wyatt J. A 57-year-old man with a dural-based parietal lobe tumor. *Brain Pathol*. 2007;17:460–3, 474. PMID: 17919131. doi:10.1111/j.1750-3639.2007.00091_1.x

11. Takeuchi H, Hashimoto N, Kitai R, Kubota T. A report of supratentorial leptomeningeal hemangioblastoma and a literature review. *Neuropathology*. 2008;28:98–102. PMID: 18181838. doi:10.1111/j.1440-1789.2007.00834.x

12. Takei H, Bhattacharjee MB, Rivera A, Dancer Ye, Powell SZ. New immunohistochemical markers in the evaluation of central nervous system tumors: a review of 7 selected adult and pediatric brain tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131:234–41. PMID: 17284108.

13. She DJ, Xing Z, Liu Y, Cao DR. Supratentorial hemangioblastomas: three case reports and review of the literature. *Clin Neuroradiol*. 2013;23:243–7. PMID: 23207666. doi:10.1007/s00062-012-0183-9

14. Takeuchi S, Tanaka R, Fujii Y, Abe H, Ito Y. Surgical treatment of hemangioblastomas with presurgical endovascular embolization. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2001;41:246–51; discussion 251–2. PMID: 11396304. doi:10.2176/nmc.41.246

15. Chang SD, Meisel JA, Hancock S, Martin DP, McManus M, Adler Jr JR. Treatment of hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease with linear accelerator-based radiosurgery. *Neurosurgery*. 1998;43:28–34; discussion 34–5. PMID: 9657185. doi:10.1097/00006123-199807000-00018

16. Pan L, Wang EM, Wang BJ, et al. Gamma knife radiosurgery for hemangioblastomas. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1998;70:179–86. PMID: 9782249. doi:10.1159/000056420

17. Sayer FT, Nguyen J, Starke RM, Yen Ch-P, Sheehan JP. Gamma knife radiosurgery for intracranial hemangioblastomas – outcome at 3 years. *World Neurosurg*. 2011;75:99–105; discussion 45–8. PMID: 21492672. doi:10.3171/2014.10.JNS131602

18. Schuch G, de Wit M, Hölte J, et al. Case 2. Hemangioblastomas: Diagnosis of von Hippel-Lindau disease and antiangiogenic treatment with SU5416. *J Clin Oncol*. 2005;23:3624–6. PMID: 15908674. doi:10.1200/jco.2005.01.184

19. Isobe T, Yamamoto T, Akutsu H, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy findings of hemangioblastoma. *Jpn J Radiol*. 2010;28:318–21. PMID: 20512552. doi:10.1007/s11604-010-0421-5

20. So Ch-Ch, Ho L-Ch. Polycythemia secondary to cerebellar hemangioblastoma. *Am J Hematol*. 2002;71:346–7. PMID: 12447970. doi:10.1002/ajh.10196

21. Perks WH, Cross JN, Sivapragasam S, Johnson P. Supratentorial haemangioblastoma with polycythaemia. *J Neurol*

Neurosurg Psychiatry. 1976;39:218–20. PMID: 945331. PMCID: PMC492258. doi:10.1136/jnnp.39.3.218

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кочарян Владимир Эдуардович, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения №1, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского; аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии с курсом нервных болезней и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0002-2493-1673. E-mail: v_kocharyan@inbox.ru

Саркисян Тигран Гагикович, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения №1, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского; аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии с курсом нервных болезней и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0002-7526-7880

Ковалев Георгий Иванович, к. м. н., заведующий нейрохирургическим отделением №1, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0002-8597-7018

Музлаев Герасим Григорьевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии с курсом нервных болезней и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; врач-нейрохирург нейрохирургического отделения №1, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0002-8350-0718

Богров Андрей Игоревич, студент 6-го курса педиатрического факультета, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0002-5322-1291

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHOR CREDENTIALS

Kocharyan Vladimir E., Neurosurgeon, Neurosurgery Department #1, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1; Postgraduate Student, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0002-2493-1673. E-mail: v_kocharyan@inbox.ru

Sarkisyan Tigran G., Neurosurgeon, Neurosurgery Department #1, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1; Postgraduate Student, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0002-7526-7880

Kovalev Georgy I., Cand. of Sci. (Med.), Head of the Neurosurgery Department #1, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1 (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0002-8597-7018

Muzlaev Gerasim G., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; Neurosurgeon, Neurosurgery Department #1, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1 (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0002-8350-0718

Bogrov Andrey I., Sixth-Year Student of the Pediatric Faculty, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0002-5322-1291

Funding: the study did not have sponsorship.

Conflict of interest: none declared.

DOI:10.35401/2500-0268-2020-18-2-64-68

**А.В. Нестеренко^{1*}, А.В. Шевченко¹, И.В. Кузьмин², К.С. Полюшкин¹,
М.В. Левенко¹, М.Л. Муханов³, Р.Ю. Духу¹, В.А. Порханов^{1,3}**

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДВУХСТОРОННЕГО САЛЬМОНЕЛЛЕЗНОГО КОКСИТА

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

² ГБУЗ «Краснодарская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

³ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия

✉ * А.В. Нестеренко, ГБУЗ НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, e-mail: nesterenko2005@rambler.ru

Поступила в редакцию 26 декабря 2019 г. Исправлена 13 апреля 2020 г. Принята к печати 29 апреля 2020 г.

В данном сообщении представлен клинический случай лечения сальмонеллезного коксита, развившегося в результате перенесенной bacteriemia, что является достаточно редким осложнением. Нами была выполнена резекция головок обеих бедренных костей, проведена длительная антибиотикотерапия и в течение полугода от начала заболевания выполнено тотальное эндопротезирование тазобедренных суставов. Учитывая отсутствие в доступной медицинской литературе публикаций о тактике лечения пациентов с данной патологией, считаем, что наш опыт будет полезен специалистам, занимающимся лечением пациентов с заболеваниями крупных суставов.

Ключевые слова:

Цитировать:

сальмонеллезный коксит, эндопротезирование тазобедренных суставов.

Нестеренко А.В., Шевченко А.В., Кузьмин И.В., Полюшкин К.С., Левенко М.В., Духу Р.Ю., Муханов М.Л., Порханов В.А. Случай успешного лечения двухстороннего сальмонеллезного коксита. *Инновационная медицина Кубани*. 2020;18(2):64–68. doi:10.35401/2500-0268-2020-18-2-64-68

**Andrey V. Nesterenko^{1*}, Alexander V. Shevchenko¹, Ilya V. Kuzmin², Kirill S. Polyushkin¹,
Maksim V. Levenko¹, Mikhail L. Mukhanov³, Rashid Yu. Dukhu¹, Vladimir A. Porhanov^{1,3}**

CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF BILATERAL SALMONELLA COXITIS

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

² Krasnodar Clinical Hospital of Emergency Medicine, Krasnodar, Russia

³ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

✉ * Andrey V. Nesterenko, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, 167, 1st May str., Krasnodar, 350086, e-mail: nesterenko2005@rambler.ru

Received 26 December 2019. Received in revised form 13 April 2020. Accepted 29 April 2020.

This report presents a clinical case of treatment of *Salmonella* coxitis, developed as a result of bacteremia, which is a fairly rare complication. We performed head resection of both femurs and, after long-term antibiotic therapy, total hip replacement within six months from the onset of the disease. Given the lack of publications on the tactics of treating patients with this pathology in the accessible medical literature, we believe that our experience will be useful to specialists engaged in the treatment of patients with diseases of large joints.

Keywords:

Cite this article as:

Salmonella coxitis, hip replacement.

Nesterenko A.V., Shevchenko A.V., Kuzmin I.V., Polyushkin K.S., Levenko M.V., Mukhanov M.L., Dukhu R.Yu., Porhanov V.A. Case of successful treatment of bilateral salmonella coxitis. *Innovative Medicine of Kuban*. 2020;18(2):64–68. doi:10.35401/2500-0268-2020-18-2-64-68

ВВЕДЕНИЕ

Проблема сальмонеллеза является актуальной в последние три десятилетия [1]. Несмотря на высокий уровень контроля качества пищевых продуктов, благополучие в области коммунальной гигиены, доступность для всех граждан эпидемиологически безопасной питьевой воды, проблема заболеваемости населения острыми кишечными инфекциями, в том числе сальмонеллезами, обусловленными пищевым путем передачи, остается актуальной для всех территорий Российской Федерации. По данным государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидеми-

ологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году», несмотря на стойкую тенденцию к снижению уровня заболеваемости сальмонеллезами (с 35,7 на 100 тыс. населения в 2007 г. до 22,02 в 2017 г.), в течение многих лет они входят в перечень десяти инфекционных болезней, наносящих существенный экономический ущерб [2, 3].

Ряд авторов отмечает факт, что у лиц старше 60 лет в большинстве случаев отмечается легкая и средняя степень тяжести сальмонеллеза [3], однако возрастные изменения со стороны многих органов и тканей определяют снижение способности организ-

ма человека препятствовать проникновению патогенных микроорганизмов и противостоять развитию инфекционного процесса. Таким образом, помимо «традиционных» для данного заболевания острого гастроэнтерита и энтероколита, сальмонеллы могут распространяться по кровеносному руслу, и заболевание может протекать с очаговым поражением любых органов и тканей, в том числе и суставов, с септициемией или без нее, а также возможно состояние носительства [4].

Проблема инфекционных артритов, вызванных сальмонеллами, в публикациях освещена крайне скромно. Так, в англоязычной литературе встречаются единичные публикации по данной теме [4, 5].

На фоне инфекционных заболеваний возможно два варианта поражения суставов: реактивный и инфекционный артрит. При инфекционном артрите инфекционные агенты проникают внутрь сустава, вызывая инфекционное воспаление синовиальной оболочки (примеры: гнойный септический артрит, туберкулезный артрит, бруцеллезный артрит).

Данное клиническое наблюдение демонстрирует хорошие результаты хирургического лечения последствий инфекционного коксита, вызванного *Salmonella bovis/morbificans* и приведшего к некрозу головок бедренных костей.

ЦЕЛЬ

Представить результаты успешного этапного хирургического лечения пациента с последствиями инфекционного коксита.

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации (World Medical Association Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациентка К., 73 года, поступила 16.02.2017 г. в ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» (НИИ – ККБ №1) в травматолого-ортопедическое отделение №2 (ТОО №2) с последствиями инфекционного коксита, вызванного *Salmonella bovis/morbificans* и приведшего к некрозу головок бедренных костей. Выполнено тотальное эндопротезирование правого (08.06.2017 г.) и левого (14.07.2017 г.) тазобедренных суставов.

Диагноз. Основное заболевание: Двусторонний сальмонеллезный коксит. Закрытый перелом шейки правой бедренной кости со смещением отломков. Некроз головки левой бедренной кости 6-й степени по классификации Steinberg. Двусторонняя сгибательно-приводящая контрактура тазобедренного сустава.

Двусторонняя сгибательно-разгибательная контрактура коленного сустава.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II ст., риск 3, ХСН I ст., 2-й функциональный класс по NYHA. Дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника: поясничный остеохондроз, спондилоартроз, фораминальные грыжи межпозвоночного диска на уровне L2-L3, комбинированный стеноз позвоночного канала на уровне L2-S1, дегенеративный поясничный сколиоз, хроническая люмбагия. Очаговые образования правого легкого. Нодулярная гиперплазия правого надпочечника. Кистоз почек I–III типов, мочекаменная болезнь, хронический цистит вне обострения, хронический пиелонефрит, латентное течение. Хронический гастрит, вне обострения. Пролежни в области крестца, большого вертела левой бедренной кости I степени.

В момент поступления – жалобы на сильную боль (интенсивность боли по ВАШ-10 – 8–9 баллов) в области тазобедренных суставов, сильнее справа, ограничение движений, нарушение опороспособности нижних конечностей; нарушение сна, слабость, вынужденное положение конечностей. Движения в правом тазобедренном суставе невозможны из-за выраженного болевого синдрома, симптом «прилипшей пятки» положительный. Выявлена комбинированная контрактура тазобедренных, коленных, голеностопных суставов. Оценка активности по шкале Харриса на момент поступления – 4 балла. Умеренный отек мягких тканей правого бедра. Сосудистых и неврологических расстройств нижних конечностей нет, пульсация на периферических артериях отчетливая. Пролежни в области крестца размером 7 × 4 см, в области большого вертела левой бедренной кости – 5 × 3 см.

Из анамнеза: считает себя больной с июня 2016 г., когда появились боли в области правого тазобедренного сустава и пояснице, иррадиирующие в нижние конечности. Появление болей связывает с уходом за мужем, болеющим сахарным диабетом, которому ампутировали нижнюю конечность (подъем тяжестей, постоянный стресс). Лечилась консервативно с кратковременным положительным эффектом, с октября 2016 г. боли в области правого тазобедренного сустава усилились, появилась иррадиация по передней поверхности бедра до коленного сустава. В ноябре появились боли в области левого тазобедренного сустава, отмечает ограничение подвижности.

Дальнейшее ухудшение состояния связано с падением на правый бок 10 декабря 2016 г., почувствовала резкую боль, госпитализирована по месту жительства, был установлен диагноз: перелом шейки бедренной кости без смещения отломков, назначено консервативное лечение в амбулаторных условиях. 16 января 2017 г. присоединилось повышение температуры тела до 39 °С с самостоятельным снижением, потливость. Была госпи-

тализирована в терапевтическое отделение НИИ – ККБ №1, в результате обследования установлен диагноз: сальмонеллез, генерализованная форма, обусловленный *Salmonella* sp, среднетяжелое течение, рекомендовано лечение в ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, куда была переведена для лечения в условиях инфекционной больницы.

По результатам инструментального обследования, рентгенограммы тазобедренных суставов от января 2017 г. – аваскулярный некроз головки левой бедренной кости 6-й степени по классификации Steinberg. Закрытый перелом шейки правой бедренной кости со смещением отломков (предположительно от 10 декабря 2016 г.) (рис. 1).

Клинический анализ крови: лейкоциты (WBC) $11,80 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты (RBC) $4,48 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин (HGB) 97,00 г/л, тромбоциты (PLT) $556,0 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 69 мм/час. При пункции обоих тазобедренных суставов получено по 5 мл серозно-геморрагической жидкости, по результатам посева пунктатов выявлены микроорганизмы в обоих тазобедренных суставах – *Salmonella bovis/morbificans*, в соответствии с рекомендациями клинического фармаколога назначена антибактериальная терапия: ципрофлоксацин 500 мг, 2 р/сут.



Рисунок 1. Рентгенограмма при поступлении пациентки в больницу

Figure 1. X-ray upon admission of the patient to the hospital



Рисунок 2. Рентгенограмма после выполнения резекции головок обеих бедренных костей

Figure 2. X-ray after head resection of both femurs

На фоне проводимой антибактериальной терапии выполнено оперативное вмешательство: резекция головок бедренных костей, санация инфицированных очагов обоих тазобедренных суставов, тампонада ран салфетками с мазью «Левомеколь» и раствором йодопирона, наложены наводящие швы.

Интраоперационно: ткани отечные, мышцы атрофичны, бледно-розового цвета, местами серого цвета, на раздражители реагируют, при рассечении фасции левого тазобедренного сустава излилось 20 мл мутной серозно-геморрагической жидкости, которая была взята на посев. В полости сустава обнаружено до 5 мл серо-фиолетовой сливкообразной жидкости, которая также взята на посев.

Аналогичная картина при резекции головки правой бедренной кости (рис. 2).

Через сутки после оперативного вмешательства состояние пациентки улучшилось, существенно снизился болевой синдром, впервые за долгое время отметила увеличение продолжительности сна.

Клинический анализ крови: лейкоциты (WBC) $9,60 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты (RBC) $3,67 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин (HGB) 101,00 г/л, тромбоциты (PLT) $251,00 \times 10^9/\text{л}$.

В дальнейшем в течение недели проведены три ревизионные санации ран обоих тазобедренных суставов с наложением вакуумных повязок. Ткани без видимых признаков инфекционных осложнений.

На 7-е сутки после выполнения резекции головок бедренных костей состояние пациентки улучшилось, была активизирована в постели (сидит). Выполнена ревизионная санация ран обоих тазобедренных суставов с последующим их ушиванием. Интраоперационно: полость вертлужной впадины, мышечные ткани, подкожно-жировая клетчатка покрыты грануляционной тканью, рана обильно промыта растворами антисептиков, взят посев, рана послойно ушита с оставлением трех дренажных трубок: одна – в полости сустава, две расположены субфасциально.

Через сутки состояние пациентки удовлетворительное, по дренажам из полости левого тазобедренного сустава 150 мл геморрагического отделяемого, правого – 200 мл. Пациентка отмечает незначительную боль в области обоих тазобедренных суставов. На 2-е сутки после ушивания ран по дренажам из полости левого тазобедренного сустава 50 мл геморрагического отделяемого, правого – 50 мл. Дренажи удалены. Раны без признаков воспаления, заживают первичным натяжением.

При посеве отделяемого из ран роста бактерий не выявлено, патогистологическое исследование тканей – диффузная лейкоцитарная инфильтрация синовиальной оболочки.

На 15-е сутки после выполнения резекции головок обеих бедренных костей пациентка выписана в удовлетворительном состоянии. Рекомендована длитель-



Рисунок 3. Рентгенограмма после выполнения тотального эндопротезирования правого тазобедренного сустава
Figure 3. X-ray after total right hip replacement



Рисунок 4. Рентгенограмма после выполнения тотального эндопротезирования левого тазобедренного сустава
Figure 4. X-ray after total left hip replacement

ная антибиотикотерапия с последующим тотальным эндопротезированием тазобедренных суставов.

6 июня 2017 г. госпитализирована для проведения планового оперативного лечения. На вторые сутки после госпитализации выполнено тотальное эндопротезирование правого тазобедренного сустава эндопротезом Aescular Bicontact H (рис. 3). Имплантация эндопротеза была выполнена с устранением контрактуры и восстановлением оси конечности. Послеоперационный период протекал без осложнений, на 14-е сутки пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение и реабилитацию по месту жительства.

12 июля 2017 г. госпитализирована для продолжения планового оперативного лечения. Проведено тотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава эндопротезом Aescular Bicontact H (рис. 4). Имплантация эндопротеза выполнена с устранением контрактуры и восстановлением оси конечности. Послеоперационный период протекал без осложнений, на 14-е сутки пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение и реабилитацию по месту жительства.



Рисунок 5. Пациентка К. на контрольном осмотре через год после оперативного лечения
Figure 5. Patient at the medical check-up one year after surgical treatment

Посев пунктата из области тазобедренного сустава, осуществляемый перед каждым эндопротезированием, не давал роста флоры. Послеоперационный период после выполнения оперативного лечения протекал без особенностей, на 14-е сутки пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение и реабилитацию по месту жительства.

РЕЗУЛЬТАТ

После проведенного многоэтапного хирургического лечения удалось полностью активизировать пациентку, что позволило ей передвигаться самостоятельно без дополнительной опоры.

После выполнения тотального эндопротезирования обоих тазобедренных суставов были проведены регулярные контрольные осмотры лечащим врачом 1 раз в 3–4 месяца (рис. 5).

На протяжении двух лет не было выявлено нестабильности компонентов эндопротеза и рецидива воспалительного процесса в области тазобедренных суставов. Функция конечностей удовлетворительная, рейтинг по шкале Харриса через 12 месяцев после операции составил 93 балла, оценка интенсивности болевого синдрома по ВАШ-10 не превышает 2 баллов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом примере рассмотрен случай успешного лечения последствий инфекционного коксита, вызванного *Salmonella bovis/morbificans*, приведшего к некрозу головок бедренных костей.

В связи с тем, что у лиц пожилого и старческого возраста сальмонеллез зачастую протекает в стертой форме, без характерной выраженной клинической

картины, не удалось заподозрить инфекционную природу коксита, вплоть до развития септицемии. Также диагностика коксита была затруднена наличием множественной сопутствующей патологии, имеющей сходную клиническую картину.

Принимая во внимание социальную обеспеченность, хорошее питание, благоприятные бытовые условия, а также фактор постоянного стресса и криптогенный характер перенесенного сальмонеллеза, можно предположить, что попадание инфекции в тазобедренные суставы обусловлено стрессовой иммуносупрессией.

Назначение соответствующих антибактериальных препаратов в связи с затрудненной ранней диагностикой сальмонеллезного артрита играет ключевую роль в успешном этапном хирургическом лечении, что в совокупности позволило вернуть пациентку к активному образу жизни.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бондаренко А.Л., Утенкова Е.О., Жуйкова В.И., Красных А.Н., Любезнова О.Н. Особенности течения сальмонеллеза у лиц пожилого и старческого возраста. *Вятский медицинский вестник*. 2002;2:12–15. [Bondarenko AL, Utenkova EO, Zhuikova VI, Krasnykh AN, Lubeznova ON. Peculiar properties of salmonellosis in elderly patients. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2002;2:12–15. (In Russ.)]
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году. [государственный доклад]. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2018. 268 с. [дата обращения: 01.06.2018]. URL: http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=10145 [On the State of Sanitary and Epidemiological Welfare of the Population in the Russian Federation in 2017 [state report]. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; 2018. 268 p. [cited: 2018 June 1]. Available from: http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=10145 (In Russ.)]
3. Егорова С.А., Сатосова Н.В., Любимова А.В. и др. Этиологическая структура сальмонеллезов и характеристика чувствительности к антимикробным препаратам возбудителей, выделенных от пациентов, получавших амбулаторную медицинскую помощь. *Журнал МедиАль*. 2018;2(22):43–7. [Egorova SA, Satosova NV, Lyubimova AV, et al. Etiological structure of salmonellosis and characteristics of sensitivity to antimicrobial agents of pathogens isolated from patients receiving outpatient medical care. *MediAl*. 2018;2(22):43–7. (In Russ.)]
4. Shanthi M, Sekar U, Sridharan KS. Septic arthritis of hip caused by *Salmonella typhi*: a case report. *Case Rep Infect Dis*. 2012;2:1–3. PMID: 22991677. PMCID: PMC3443992. doi:10.1155/2012/464527
5. Day LJ, Qayyum QJ, Kauffman CA. *Salmonella* prosthetic joint septic arthritis. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8:427–30. PMID: 12199853. doi:10.1046/j.1469-0691.2002.00466.x

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Нестеренко Андрей Викторович, врач – травматолог-ортопед, травматолого-ортопедическое отделение №2, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0002-8395-463X. E-mail: nesterenko2005@rambler.ru

Шевченко Александр Валентинович, врач – травматолог-ортопед, заведующий травматолого-ортопедическим отделением №2, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0002-7871-2759

Кузьмин Илья Вячеславович, врач – травматолог-ортопед, КБСМП (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0002-0298-0386

Полюшкин Кирилл Сергеевич, врач – травматолог-ортопед, травматолого-ортопедическое отделение №2, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0001-8288-7159

Левенко Максим Владимирович, врач – травматолог-ортопед, травматолого-ортопедическое отделение №2, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0002-9741-5469

Муханов Михаил Львович, к. м. н., ассистент кафедры ортопедии, травматологии и военно-полевой хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0002-9061-6014

Духу Рашид Юнусович, врач – травматолог-ортопед, травматолого-ортопедическое отделение №2, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0001-8718-9384

Порханов Владимир Алексеевич, академик РАН, д. м. н., профессор, главный врач, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0003-0572-1395

Конфликт интересов отсутствует.

Финансирование:

исследование не имело спонсорской поддержки.

AUTHOR CREDENTIALS

Nesterenko Andrey V., Trauma Orthopaedist, Traumatology and Orthopaedics Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1 (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0002-8395-463X. E-mail: nesterenko2005@rambler.ru

Shevchenko Alexander V., Trauma Orthopaedist, Head of the Traumatology and Orthopaedics Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1 (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0002-7871-2759

Kuzmin Ilya V., Trauma Orthopaedist, Krasnodar Clinical Hospital of Emergency Medicine (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0002-0298-0386

Polyushkin Kirill S., Trauma Orthopaedist, Traumatology and Orthopaedics Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1 (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0001-8288-7159

Levenko Maksim V., Trauma Orthopaedist, Traumatology and Orthopaedics Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1 (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0002-9741-5469

Mukhanov Mikhail L., Cand. of Sci. (Med.), Professor: Assistant Professor, Department of Orthopaedics, Traumatology and Military Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0002-9061-6014

Dukhu Rashid Yu., Trauma Orthopaedist, Traumatology and Orthopaedics Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1 (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0001-8718-9384

Porhanov Vladimir A., Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Doctor of Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1; Head of the Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0003-0572-1395

Conflict of interest: none declared.

Funding: the study did not have sponsorship.

DOI:10.35401/2500-0268-2020-18-2-69-78

А.И. Стукань^{1,2}, И.В. Гилевич^{2,3*}, В.А. Порханов^{2,3}, В.Н. Бодня^{2,3}**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ЛЕГКИХ,
АССОЦИИРОВАННОМ С SARS-COV-2**¹ ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, 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» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

✉ *И.В. Гилевич, ГБУЗ НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского, 350029, Краснодар, ул. Российская, 140, e-mail: giliv@list.ru

Поступила в редакцию 11 мая 2020 г. Исправлена 13 мая 2020 г. Принята к печати 15 мая 2020 г.

Острое респираторное заболевание COVID-19, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2, у большинства пациентов протекает в легкой форме. Тем не менее для части больных пневмония и острый респираторный дистресс-синдром представляют серьезную угрозу ввиду отсутствия эффективных этиотропных препаратов и адекватной патогенетической терапии. Предположительно, SARS-CoV-2 приводит к отложенному варианту активации интерферона I типа и потере контроля над репликацией вируса на ранних этапах инфекционного заболевания, при этом необходимо контролировать специфический CD8+T-клеточный ответ во избежание развития легочной патологии. Эти данные целесообразно учитывать при разработке стратегий терапии COVID-19. Одним из возможных методов лечения тяжелых форм заболевания может быть применение клеточных технологий, в частности мезенхимальных стволовых клеток, за счет хоминг-эффекта, противовоспалительного и антифибротического воздействия. Выявлено, что при вирусной инфекции, в том числе COVID-19, под воздействием интерферона мезенхимальные стволовые клетки могут синтезировать медиаторы противовирусной защиты, вызывая резистентность к вирусам. Таким образом, мезенхимальные стволовые клетки способны обеспечивать комплексную противовоспалительную защиту, что ведет к клиническому улучшению состояния пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, цитокиновый шторм, клеточная терапия, мезенхимальные стволовые клетки.**Цитировать:** Стукань А.И., Гилевич И.В., Порханов В.А., Бодня В.Н. Патогенетические предпосылки использования клеточных технологий при поражении легких, ассоциированном с SARS CoV-2. *Инновационная медицина Кубани*. 2020;18(2):69–78. doi:10.35401/2500-0268-2020-18-2-69-78**Anastasia I. Stukan^{1,2}, Irina V. Gilevich^{2,3*}, Vladimir A. Porhanov^{2,3}, Vadim N. Bodnya^{2,3}****PATHOGENETIC RATIONALE FOR THE USE OF CELL THERAPY
IN LUNG INJURY ASSOCIATED WITH SARS-COV-2**¹ Clinical Oncology Center #1, Krasnodar, Russia² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia³ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, Krasnodar, Russia

✉ *Irina V. Gilevich, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, 140, Rossiyskaya str., Krasnodar, 350029, e-mail: giliv@list.ru

Received 11 May 2020. Received in revised form 13 May 2020. Accepted 15 May 2020.

Acute respiratory disease COVID-19 caused by the SARS-CoV-2 coronavirus demonstrate weak clinical manifestation in most patients. However, pneumonia and acute respiratory distress syndrome in some cases may cause serious problems due to the lack of effective etiotropic and pathogenetic therapy. Presumably, SARS-CoV-2 leads to the delayed type I interferon activation and loss of control over virus replication in the early stages of infection, which is why the adaptive CD8+T-cell response must be controlled to avoid the development of pulmonary pathology. These data should be taken into account when developing strategies for COVID-19 therapy. Mesenchymal stem cells therapy serves as possible treatment opportunity for severe forms of the disease due to their homing, pronounced anti-inflammatory and antifibrotic properties. It was found that in viral infections, including COVID-19, mesenchymal stem cells can synthesize antiviral defense mediators under the influence of interferon causing resistance to viruses. Thus, mesenchymal stem cells are able to provide comprehensive anti-inflammatory protection, which leads to clinical improvement in patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, cytokine storm, cell therapy, mesenchymal stem cells.**Cite this article as:** Stukan A.I., Gilevich I.V., Porhanov V.A., Bodnya V.N. Pathogenetic rationale for the use of cell therapy in lung injury associated with SARS-CoV-2. *Innovative Medicine of Kuban*. 2020;18(2):69–78. doi:10.35401/2500-0268-2020-18-2-69-78

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия коронавирусного заболевания coronavirus disease 2019 (COVID-19), вызванная РНК-содержащим коронавирусом – severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), быстро и непрерывно распространяется по всему миру [1]. У большинства пациентов вирус вызывает острое респираторное заболевание в легкой форме, в основном проявляясь в виде лихорадки (82%) и кашля (81%). Тяжелая пневмония и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) регистрируются примерно в 14% случаев, а общая смертность составляет около 2% [2]. Что характерно, эти цифры меняются по мере развития пандемии. Прослеживаются значительные отличия в эпидемиологии в зависимости от страны, где выявляются случаи заболевания. Все больше данных указывают на наличие вирус-индуцированного «цитокинового шторма» в организме, что является причиной тяжелого течения заболевания и потребности больных в искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

В настоящее время подходы к лечению COVID-19 включают стандартную поддерживающую терапию и лечение сопутствующих инфекций. Этиотропные и патогенетические препараты находятся в стадии клинических исследований, где изучаются их безопасность и эффективность [3, 4]. Основные задачи, которые необходимо решить в условиях пандемии COVID-19, заключаются в снижении уровня заражения, а также показателей летальности. Большинство усилий направлено на уменьшение распространения вируса, разработку вакцин и этиотропных препаратов. Тем не менее сохраняется потребность в проведении клинических исследований стратегий лечения тяжелобольных пациентов с COVID-19 [5].

Доступные методы терапии, в том числе неспецифические противовирусные препараты, антибиотики для лечения вторичных бактериальных инфекций и сепсиса, а также кортикостероиды, применяемые для уменьшения воспалительной реакции, не показывают эффективности при тяжелом течении заболевания. Одним из возможных объяснений могут быть выявленные изменения биологически активных веществ, так называемый «цитокиновый шторм». Во многих исследованиях показано, что более чем 80% пациентов имеют лимфопению и более половины пациентов, находящихся в условиях реанимационного отделения, характеризуются высоким уровнем гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) и фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF- α), которые инициируют «цитокиновый шторм» [6]. Вирус-индуцированное высвобождение цитокинов: интерлейкинов (interleukin, IL) IL-2, IL-6, IL-7, G-CSF, хемокинов (chemokine, CXCL)

CXCL10, макрофагального воспалительного белка-1 α (macrophage inflammatory protein 1 α , MIP1 α), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) и TNF- α – вызывает отек легких, препятствуя газообмену [7]. Возникает ОРДС, острое повреждение миокарда, присоединение вторичной инфекции, нарушение гемостаза, что приводит к летальному исходу.

Недавно опубликованы первые комплексные клинические данные о факторах риска, увеличивающих летальность при COVID-19. Предполагается, что внутрибольничная смертность связана с возрастом больных и увеличивается в старшей возрастной группе пациентов. Также содержание IL-6, возможно, является значимым предиктором тяжелого течения. Коэффициент летальности в клинической практике для COVID-19 остается неизвестным, пока достоверно не определено число инфицированных. ВОЗ оценивает его в 0,3–1%, и это выше, чем при гриппе А (0,1%) [8].

Таким образом, существует потребность в углублении представлений о патогенетических и иммунологических особенностях COVID-19. Это приведет к внедрению адекватных стратегий терапии и маркеров различного течения заболевания в клиническую практику. Прогнозирование течения заболевания с учетом особенностей иммунологического ответа конкретного пациента позволит персонализировать возможности профилактики и лечения COVID-19.

МОДЕЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА ПРИ SARS И MERS

В настоящее время данные об иммунном ответе организма при инфицировании SARS-CoV-2 ограничены, что вызывает сложности при разработке новых терапевтических стратегий. Тем не менее выявлен ряд патогенетических особенностей SARS-CoV-2, которые возможно использовать как точки приложения для лечения COVID-19.

Выявлено, что белок ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) является ключевым рецептором клеток, способствующим инфицированию SARS-CoV-2, а сериновая трансмембранная протеаза, серин-2 (transmembrane protease, serine 2, TMPRSS2), необходима для прикрепления S-протеина вируса. АПФ2 широко экспрессирован на альвеолоцитах II типа и эндотелиоцитах капилляров легких [7, 9], а также на эпителиальных клетках других органов. Установлено, что SARS-CoV-2 инфицирует макрофаги и Т-клетки, что является ключевым звеном патогенеза заболевания [10].

Как известно, врожденный противовирусный иммунный ответ базируется на выработке интерферона (ИФН) I типа, что приводит к контролю вирусной репликации и реализации эффективного иммунного ответа. Инфицирование вирусом ведет к активации

сигнального каскада транскрипционного фактора NF- κ B (nuclear factor κ B) и регуляторного фактора IRF3 (interferon regulatory factor 3), что индуцирует экспрессию ИФН I типа и других провоспалительных цитокинов. Через сигнальный путь IFNAR (interferon α/β receptor) ИФН I типа активирует JAK-STAT путь (Janus kinase; signal transducer and activator of transcription), что приводит к фосфорилированию STAT1 и инициирует транскрипцию генов, стимулированных ИФН [10]. Успешная активация ответа, опосредованного ИФН I типа, должна приводить к супрессии вирусной репликации и предотвращению его диссеминации на ранней стадии инфицирования. Однако установлено, что коронавирусы SARS-CoV и MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome) подавляют активацию ИФН I типа [11, 12] либо за счет ингибирования ядерной транслокации IRF3 [13], либо препятствуя фосфорилированию STAT1 [11].

На основании сравнения геномных последовательностей установлено, что SARS-CoV-2 генетически совпадает с SARS-CoV или MERS-CoV на 79 и 50% соответственно [14]. Предполагается, что SARS-CoV-2 использует те же механизмы воздействия на иммунный ответ хозяина, особенно для ИФН I типа, с некоторыми дополнительными модификациями. При тяжелом течении инфекций, вызванных SARS-CoV или MERS-CoV, наблюдается увеличение концентрации нейтрофилов, моноцитарно-макрофагальной инфильтрации. На модели мышей, инфицированных SARS-CoV, показано, что нарушение регулирования ответа, индуцированного ИФН I типа, и воспалительная моноцитарно-макрофагальная инфильтрация легких являются главными причинами летальности [10, 12]. Несмотря на то что при инфицировании SARS-CoV или MERS-CoV отсроченная выработка ИФН I типа препятствует раннему контролю над репликацией вируса, его индукция в более поздние сроки ведет к привлечению нейтрофилов, моноцитов и макрофагов. Избыточное количество иммунных клеток приводит к последствиям, которые реализуются в поражении легких, включая пневмонию и ОРДС. В случае инфицирования SARS-CoV-2 предполагается похожее течение с разницей в выраженности иммунной реакции. Интересно, что трансмиссия вируса может происходить даже при бессимптомном течении заболевания и свидетельствует об отсроченном раннем ответе. При похожих изменениях в количестве нейтрофилов и лимфоцитов при COVID-19 коронавирус SARS-CoV-2, возможно, также приводит к отсроченному варианту активации ИФН I типа и потере контроля над репликацией вируса на ранних этапах инфекции [15]. Таким образом, врожденный иммунный ответ является серьезным фактором, определяющим клиническое течение болезни, и может быть мишенью лекарственной терапии.

При вирусном инфицировании для формирования специфического иммунного ответа CD4⁺ Т-клетки играют ключевую роль. Цитокиновое микроокружение, созданное антиген-презентирующими клетками, определяет направление Т-клеточного ответа. Th1-клетки продуцируют ИФН, IL-2, TNF- α , TNF- β , IL-12, активируют цитотоксические CD8⁺ Т-клетки, которые непосредственно уничтожают инфицированные клетки.

Гуморальный иммунный ответ, особенно продукция нейтрализующих антител, имеет протективное значение, уменьшая выраженность инфекционного процесса в поздних фазах и препятствуя повторному заражению [10, 16]. Отмечено, что для коронавирусных инфекций SARS-CoV и MERS-CoV отсроченное или замедленное образование антител сопряжено с тяжелым течением [16, 17]. Данные по SARS-CoV-2 свидетельствуют об обнаружении специфичных антител IgM к 9-му дню и переключении на синтез IgG ко 2-й неделе заболевания. Однако неизвестно, коррелирует ли динамика нарастания и титр специфичных антител с тяжестью заболевания.

В литературе представлены интересные данные об изменениях в транскриптоме хозяина, спровоцированные вирусной инфекцией SARS-CoV-2. Как указано ранее, инфицирование приводит к аберрантному клеточному метаболизму зараженного организма и запуску оптимального для репликации вируса иммунного ответа [15, 18]. В исследовании Yo Xiong и соавторов обнаружена экспрессия цитокинов CXCL1, CXCL2, CXCL6, CXCL8, CXCL10, CCL2, CCL3 и CCL4, существенно повышенных при COVID-19 в образцах бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) в сравнении с контрольной группой здоровых людей [7]. Также наблюдалась повышенная транскрипция соответствующих хемокиновых рецепторов, что говорило об активации этих воспалительных сигналов. В легких у больных COVID-19 выявлен высокий уровень хемоаттрактантов макрофагов CXCL10 и CCL2, как и хемоаттрактантов нейтрофилов CXCL2 и CXCL8, что приводило к миграции этих иммунокомпетентных клеток в очаг инфекции с мононуклеарной инфильтрацией. Было показано, что уровень провоспалительного цитокина IL-6, участвующего в дифференцировке В-клеток и продукции антител у больных с SARS-CoV-2, повышен. Тем не менее транскрипционные уровни IL-6 изменялись незначительно в мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК), что свидетельствует о выработке IL-6 эпителиальными клетками легких. Также выявлены низкие уровни экспрессии рецепторов к IL-6 в БАЛЖ у больных COVID-19 в сравнении со здоровыми людьми при отсутствии значимых различий в МКПК. Таким образом, вероятно, сигнальный путь IL-6/IL-6R в клетках БАЛЖ

и МКПК не вовлечен в патофизиологию заболевания COVID-19 и необходимы углубленные клинические исследования для обоснования назначения анти-IL-6-антител [7].

СТРАТЕГИИ КЛЕТочНОЙ ТЕРАПИИ COVID-19

С учетом патогенетических особенностей течения коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 клеточные технологии на сегодняшний день приобретают важное значение и активно изучаются в лечении тяжелых форм COVID-19. Исследуются различные клеточные источники, дозы препаратов, анализируются целевые группы пациентов. Для формирования рационального подхода к использованию клеточных технологий с целью достижения максимальной терапевтической пользы, безусловно, важны результаты доклинических исследований.

Во всем мире наблюдается рост числа клинических исследований, направленных на изучение клеточной терапии, в основном с участием мезенхимальных стволовых клеток (МСК), рассматривается использование кондиционированных сред МСК или внеклеточных везикул (ВВ), а также некоторых других типов клеток. Аутологичные мезенхимальные стволовые клетки костного мозга (МСК-КМ), одобренные регуляторными органами в США, широко используются в лечении костно-мышечных патологий. Многочисленные исследования установили их безопасность и эффективность. Другими источниками стволовых клеток для клинических исследований могут выступать стволовые клетки, полученные из жировой ткани (МСК-ЖТ), пупочного канатика (МСК-ПК) и амниотической жидкости [19].

Экспериментальные исследования выявили, что МСК обладают огромным терапевтическим потенциалом при различных заболеваниях, включая инфаркт миокарда [20], острое повреждение легких, ОРДС, печеночную недостаточность, отторжение сердечного аллотрансплантата [21], реакции трансплантата против хозяина. Миграция МСК в место повреждения после внутривенного введения была подтверждена на модели церебральной ишемии головного мозга.

Последние доклинические данные, полученные на моделях респираторных вирусных инфекций, и текущие клинические исследования по применению МСК у пациентов с COVID-19 выявили потенциальную категорию больных, в лечении которых возможно применить клеточную терапию [19].

Преимущество использования МСК базируется на нескольких аспектах: наличие хоминг-эффекта к поврежденным тканям, противовоспалительное и антифибротическое воздействие, значительный пролиферативный потенциал, способность к дифференцировке в тканеспецифичные клетки, низкая иммуногенность [22–25].

Свойства МСК к миграции и хомингу без опухолевой стимуляции были показаны несколькими группами и на разных моделях болезней [26]. Считается, что при движении эти клетки используют хемокиновые рецепторы для миграции и роллинга по кровеносному руслу, экспрессируют адгезивные молекулы, такие как молекулы адгезии сосудистого эндотелия (vascular cell adhesion molecule, VCAM), межклеточные молекулы адгезии (intercellular adhesion molecule, ICAM), интегрины для прикрепления к эндотелиоцитам. Внутри ткани они движутся, расщепляя внеклеточный матрикс матриксными металлопротеиназами [27].

Показано, что участие МСК в восстановлении тканей *in vivo* обусловлено тропизмом данных клеток к месту повреждения. Стволовые клетки затем могут дифференцироваться в тканеспецифичные клетки. В последние годы установлено, что в самом месте повреждения легочной ткани МСК-КМ создают специфическое микроокружение за счет паракринных влияний, действуя на различные клеточные структуры легких (эпителиальные и эндотелиальные клетки, фибробласты) путем выделения противовоспалительных, провосстановительных и иммуномодулирующих биологически активных веществ [28]. Вещества, выделенные из МСК, ингибируют апоптоз и могут вызвать мобилизацию эндогенных стволовых или прогениторных клеток [22–24].

В настоящее время известно, что МСК оказывают значительное противовоспалительное и иммуномодулирующее действие почти на все клетки иммунной системы с помощью различных механизмов, в частности секреции цитокинов и хемокинов, таких как IL-10, IL-6, трансформирующий бета-фактор роста (TGF- β), простагландин E2 (PGE2), оксид азота (iNO), индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO), за счет чего могут уменьшать локальное иммунологическое повреждение, стимулировать пролиферацию эпителиальных клеток легкого и восстанавливать эпителиально-мезенхимальный переход в легочной ткани [29].

В многочисленных исследованиях на животных показано, что МСК выделяют проангиогенные факторы, например моноцитарный хемоаттрактантный белок-3 (MCP-3), SDF-1 (stromal cell-derived factor 1), TGF- β 1, фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor, PDGF) и фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF). Это создает протективное микроокружение для восстановления клеток организма, защищает от разрушения и восстанавливает поврежденные структуры тканей [29].

Установлено, что биологически активные вещества по-разному оказывают влияние на клеточные процессы, в том числе и на МСК, в зависимости от

их принадлежности, создавая необходимое микроокружение для движения клеток, их пролиферации и дифференцировки [25]. На экспериментальной модели повреждения легких, индуцированного облучением и введением эластазы, было показано наличие хоминга МСК в легочную ткань. Предполагается, что локальная продукция хоминг-факторов в легких способствует привлечению клеток из костного мозга в поврежденную легочную ткань, что оказывает влияние на течение воспалительной реакции [26].

По литературным данным, секреция широкого спектра факторов роста и противовоспалительных белков мезенхимальными стволовыми клетками может быть изменена в ответ на воспалительные молекулы, не только на IL-2, но и другие, такие как IL-1, TNF- α и ИФН- γ , тем самым обеспечивая комплексную сигнализацию для многих воспалительных клеток, включая Т-клетки, натуральные киллеры, В-клетки, моноциты, макрофаги и дендритные клетки [30, 31].

После системного введения большинство МСК обнаруживаются в легочных сосудах, однако механизм их взаимодействия с капиллярными эндотелиальными клетками еще предстоит выяснить. Изучение кинетики меченых МСК показывает, что большинство из них выводятся в течение 24–48 часов, хотя в поврежденных или воспаленных легких может наблюдаться более длительное их персистирование. При нахождении в легких МСК способны выделять большое количество растворимых биологических веществ, антимикробные пептиды, ангиогенные факторы роста и внеклеточные везикулы. Также возможна прямая передача от клетки в клетку, в частности обмен митохондриями между МСК и респираторными эпителиоцитами, иммунными клетками [32].

Таким образом, терапевтический эффект МСК при COVID-19 можно обосновать их свойствами, и прежде всего иммуномодулирующей функцией, что было показано авторами одного из исследований [19]. МСК обладают устойчивостью к воздействию вируса. Один из патогенетических механизмов связан с тем, что стволовые клетки не имеют АПФ2 и, следовательно, не могут быть инфицированы SARS-CoV-2. Установлено также, что культуры МСК, как правило, более устойчивы к вирусной инфекции по сравнению с их дифференцированными линиями [19]. Кроме того, гены МСК, активированные интерфероном, включают в себя широкий спектр генов, среди которых члены семейства IFITM (interferon-inducible transmembrane proteins) уникальны тем, что предотвращают заражение до того, как вирус сможет пересечь липидный бислой клетки [32].

Наиболее перспективными в лечении больных COVID-19 являются МСК, выделенные из пупочного канатика. С учетом того, что коронавирус вызывает системный инфекционный процесс, существует необ-

ходимость в получении миллионов МСК для достижения клинической эффективности, что обеспечивается применением МСК-ПК. Кроме этого, МСК-ПК могут быть получены неинвазивным путем и, в отличие от МСК-КМ и МСК-ЖТ, демонстрируют экспрессию профиля генов, близкую к эмбриональным стволовым клеткам, но не обладают опухоленными свойствами. Несмотря на то что клетки аллогенные, они не вызывают иммунных реакций ввиду слабой экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) I класса. Предполагается, что именно внутривенное введение МСК является наиболее приемлемым в лечении инфекционного процесса [19].

МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ПРИ ФИБРОЗЕ ЛЕГКИХ КАК ИТОГЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

Роль клеточной терапии МСК также может быть рассмотрена с позиций влияния на развитие и прогрессирование легочного фиброза.

Фиброз легочной ткани определяется как ускоренное накопление факторов внеклеточного матрикса, которое предотвращает регенерацию тканей. Текущие клинические стратегии обычно имеют плохие результаты с точки зрения эффективности и побочных эффектов [33].

По данным биопсии легких больных COVID-19 было показано наличие фиброза на фоне умеренного воспаления легочной ткани [7]. Постоянное повреждение и неоптимальное восстановление альвеолярных эпителиальных клеток нарушает нормальное взаимодействие эпителия с фибробластами и способствует развитию фибротического процесса. Выявлено, что SARS-CoV-2 индуцирует выработку противовоспалительных цитокинов IL-10 и TGF- β . TGF- β регулирует клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и иммунный ответ, являясь ключевым профибротическим фактором. К тому же сигнальный путь TGF- β может быть изменен при вирусной инфекции, блокируя клеточный апоптоз, вызывая пролиферацию фибробластов и дифференцировку в миофибробласты, что приводит к легочному фиброзу [7].

Учитывая иммуномодулирующие и трофические свойства МСК, они могут быть рассмотрены как кандидаты для лечения фиброза. Доклинические исследования показывают их эффективность в различных моделях фиброза [33]. В то время как антифибротические эффекты МСК, вероятно, перекрываются с их противовоспалительными и ангиогенными свойствами, специфические механизмы остаются плохо изученными. Тем не менее всесторонний обзор B. Usunier и соавторов предполагает, что их механизм воздействия, по-видимому, обусловлен следующими

свойствами МСК: 1) иммуномодуляция; 2) ингибирование TGF- β -опосредованного эпителиально-мезенхимального перехода; 3) ингибирование окислительного стресса и 4) ремоделирование внеклеточного матрикса [34]. На мышинной модели повреждения легких, вызванного блеомицином, показано, что системное введение МСК ослабляет фиброз [35]. Это было достигнуто с помощью МСК-опосредованной секреции антагониста рецептора IL-1, что уменьшало инфильтрацию лимфоцитов и нейтрофилов и выработку ими воспалительных и фиброзных медиаторов, таких как IL-1 и TNF- α . Используя ту же модель, сообщено, что МСК обладают способностью ингибировать фиброз за счет действия секретируемого белка стanniокальцина-1 (STC-1) [36]. Авторы продемонстрировали, что STC-1 действовал несколькими путями, уменьшая секрецию коллагена фибробластами, выработку TGF- β эндотелиальными клетками, а также облегчая окислительный стресс путем разобщения митохондриального дыхания.

Следует отметить, что время назначения МСК весьма критично для изучения варианта влияния на развитие легочного фиброза. Наилучший эффект на замедление развития легочного фиброза может быть обеспечен при назначении МСК в ранней фазе воспаления. В более позднюю фазу в присутствии провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и IL-23 МСК приобретают способность ингибировать пролиферацию аллогенных Т-клеток и секретируют высокие уровни TGF- β и низкие уровни IL-4 [37]. Способность МСК секретировать TGF- β , ключевой профибротический белок, была показана на модели блеомицин-индуцированного фиброза легких при назначении в позднюю фибротическую фазу. Этот результат прямо противоположен антифибротическому эффекту стволовых клеток, который может быть реализован в ранней фазе воспаления [35].

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ МСК ПРИ ВИРУС-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ЛЕГКИХ

Ряд доклинических исследований предоставил убедительные доказательства эффективности терапии МСК при лечении многих заболеваний легких. Было показано, что применение клеточной терапии МСК улучшает параметры дыхательной системы, нарушенные при остром респираторном дистресс-синдроме [13], а также при бронхолегочной дисплазии, хронической обструктивной болезни легких, легочной гипертензии и идиопатическом легочном фиброзе [38].

Опубликованы данные об эффективности системного или эндотрахеального введения МСК в доклинических исследованиях на моделях острого

повреждения легких, индуцированного бактериями, эндотоксинами и иными факторами [39]. Модели включают грызунов и крупных животных (свиньи, овцы), а также легкие человека. Изучается широкий спектр подходов и стратегий относительно необходимой дозы и источников МСК.

Выявлено, что при внутривенном введении МСК животным, инфицированным вирусом H9N2, заметно снижается концентрация сывороточных и легочных хемокинов, ответственных за лейкоцитарную инфильтрацию в легких, в том числе гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-STF), MCP-1, MIP-1 α [40]. Увеличение уровня ИФН- γ , типичного для противовирусных иммунных реакций, вызывает активацию МСК и приводит к высвобождению противовоспалительных медиаторов.

Результаты доклинических исследований, проведенных на моделях вирусного повреждения легких, говорят об эффективности МСК-КМ и МСК-ПК в снижении частоты летальных исходов животных. Эти исследования ограничены использованием на моделях вирусов гриппа. При системном назначении протективные свойства МСК продемонстрированы при инфицировании респираторными вирусами грызунов и свиней. M.C.W. Chan и соавторы обнаружили, что *in vitro* МСК восстанавливали нарушенный механизм очищения от альвеолярной жидкости и поврежденную альвеолярную стенку, индуцированные вирусами гриппа H5N1 и H7N9 [41]. Их медиаторы активировали транспортные системы натрия и хлоридов. Системное введение мышам МСК-КМ в дозе 5×10^5 на 5-й день после инфицирования вирусом гриппа А (H5N1) возрастных (8–12-месячных) иммунокомпетентных мышей приводило к постепенному снижению смертности, уменьшало потерю веса, отек легких, содержание в БАЛЖ CD4 $^{+}$ Т-клеток и NK-клеток. При этом уменьшалось количество провоспалительных цитокинов и хемокинов без снижения титров противовирусных АТ. Особенностью этого исследования было то, что у молодых (6–8 недель) мышей не обнаружено влияния МСК на летальность и потерю веса. То есть системное назначение МСК может быть эффективным для пожилых пациентов с высоким риском развития тяжелой пневмонии, вызванной вирусом H5N1 [32].

Yan Li и коллеги изучили влияние низких доз (10^5 клеток) МСК-КМ на молодых иммунокомпетентных мышей при повреждении легких, вызванном вирусом птичьего гриппа (H9N2) [40]. Однократное внутривенное введение МСК на 3-й день после инфицирования привело к уменьшению смертности, отека легких, гистологических проявлений повреждения, к снижению концентрации в БАЛЖ хемокинов и цитокинов. Улучшился газообмен, снизился уровень противовос-

палительных медиаторов. Однако уменьшение вирусной нагрузки не отмечено при назначении МСК через 24 или 30 часов после развития инфекционного процесса. Различия между ранним и поздним назначением МСК обнаружены при анализе некоторых цитокинов в БАЛЖ и сывороточных воспалительных медиаторах. Только раннее назначение уменьшало содержание провоспалительных цитокинов, увеличивало уровни IL-10 в БАЛЖ и сыворотке крови. Как раннее, так и позднее назначение МСК приводило к уменьшению концентрации IL-6 и TNF- α в БАЛЖ и сыворотке [40].

Н. Loy и коллеги обнаружили, что МСК-ПК более эффективны, чем МСК-КМ, в отношении восстановления клиренса альвеолярной жидкости и проницаемости альвеолярной стенки на экспериментальной модели повреждения легких молодых иммунокомпетентных мышей вирусом гриппа А (H5N1). Эти эффекты были частично опосредованы через секрецию ангиопоэтина-1 (Ang-1) МСК и фактора роста гепатоцитов (HGF). Далее авторы сравнили назначение МСК-ПК и МСК-КМ (5×10^5 клеток на мышь на 5-й день после инфузии). Несмотря на отсутствие влияния на вирусную нагрузку и увеличения выживаемости, однократное назначение МСК-ПК уменьшило потерю веса, отек легких и воспаление [42].

Внеклеточные везикулы МСК продемонстрировали сравнимую эффективность в снижении воспалительной реакции и повреждения в ряде доклинических моделей легочного повреждения. М. Khatri и коллеги выявили, что системное назначение ВВ, выделенных из МСК-КМ, было безопасным и уменьшало количество вируса, его репликацию в легких, снижало концентрацию провоспалительных цитокинов и хемокинов в БАЛЖ. Патогистологические изменения отмечались при назначении спустя 12 часов после инокуляции вируса в моделях повреждения легких, вызванных свиным (H3N2, H1N1) и птичьим (H9N5, H7N2) гриппом. Это свидетельствует о целесообразности системного применения ВВ как потенциальной бесклеточной технологии при повреждении легких респираторными вирусами [43].

На данный момент не существует доклинических данных по изучению эффективности МСК при коронавирусной инфекции ввиду отсутствия установленных моделей животных. Репликация SARS-CoV-2 выявлена у некоторых нечеловекообразных обезьян, а также у мышей после интраназального инфицирования. Однако модели оказались неудачными ввиду отсутствия клинических симптомов пневмонии [32]. У трансгенной мыши с человеческим АПФ2, инфицированной SARS-CoV-2, наблюдалась репликация вируса в легких с развитием интерстициальной пневмонии [44]. На этой модели могут быть протестированы терапевтические стратегии, в том числе клеточной те-

рапии COVID-19. В исследовании L. Вао и коллег на моделях нечеловекообразных обезьян, инфицированных SARS-CoV-2, все же выявлены аналогичные симптомы со сравнимым уровнем смертности, что может быть подходящей моделью для изучения репликации вируса и патологических изменений в поврежденном органе [45].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ COVID-19

На момент написания обзора на ClinicalTrials.gov (clinicaltrials.gov) и Chinese Clinical Trial Registry (www.chictr.org.cn) обнаружено 27 зарегистрированных клинических исследований по изучению терапевтического потенциала клеточных технологий у больных, инфицированных SARS-CoV-2. Всего в исследования включено 1287 пациентов. В основном рассматриваются 3 стратегии клеточной терапии: МСК (17 исследований, 781 пациент), дериваты МСК (кондиционированные среды, ВВ; 4 исследования, 176 пациентов) и иные источники клеточных технологий (6 исследований, 330 пациентов). Основные характеристики исследований включают: 1) системное введение совместно или с последующей конвенциональной поддерживающей терапией при тяжелом или критическом течении инфекции SARS-CoV-2; 2) возраст – 18–80 лет, без разделения по возрастным группам; 3) наблюдение как минимум в течение 3 месяцев; 4) образцы клинического материала, полученные из БАЛЖ или периферической крови [46]. Что касается источников МСК, в 9 из 17 исследований используются МСК-ПК, в одном – МСК из менструальной крови и в 6 исследованиях источник не указан. Однако МСК-КМ не заявлены при проведении клинических исследований, несмотря на то, что большинство исследователей в доклинических фазах использовали именно их на моделях невирусных повреждений легких. Непонятно, использованы криоконсервированные или нативные культуры клеток [47]. Только 6 из 16 исследований описали режим дозирования МСК, из которых 4 коррелировали с весом пациента. Внутривенное дозирование колеблется от $0,4 \times 10^6$ до 42×10^6 клеток/кг. В сравнении, самая высокая доза МСК, указанная в литературе для клинических исследований при невирусном респираторном дистресс-синдроме, была равна дозе 10×10^6 клеток/кг (START trial) [48].

В 4 исследованиях используют кондиционированные среды МСК или ВВ из МСК. При этом в двух из них используют ингаляции ВВ из МСК, в одном указаны МСК-ЖТ, для которых нет доклинических исследований. В 6 исследованиях клеточной терапии используются другие типы клеток – мононуклеарные клетки из пупочного канатика (МНК-ПК); цитотоксические Т-клетки; дендритные клетки; натуральные

клетки; стволовые клетки пуповинной крови, или цитокин-индуцированные киллеры. При этом лишь в последнем исследовании описана доза и частота инъекций [10].

Недавние исследования в Китае ставили целью изучение эффективности МСК в лечении пневмонии при COVID-19 на основании их иммуномодулирующей и репаративной способности. Оба исследования выявили значительное уменьшение симптомов даже в случае тяжелого течения. В этих исследованиях не столько обоснована новая терапевтическая опция, сколько выявлены естественные механизмы, способные нивелировать проявления воспалительного компонента при пневмонии [49, 50].

В первом случае доложено о тяжелом течении COVID-19 у пациента на ИВЛ, при этом состояние ухудшалось, несмотря на интенсивную терапию, появились маркеры печеночной недостаточности. Пациент трехкратно получил аллогенные МСК-ПК в дозе 5×10^7 клеток в течение 3 дней. Через 4 дня после первой инфузии больной смог самостоятельно дышать и передвигаться. Все измеренные параметры, включая циркулирующие Т-клетки, вернулись к норме. Низкое содержание лимфоцитов было обусловлено их аккумулярованием в легочной ткани. Тяжелых побочных эффектов не наблюдалось [49].

Второе исследование было пилотным, его целью стало выявление эффективности МСК у 7 включенных в исследование больных с пневмонией, ассоциированной с COVID-19 [50]. При этом один больной был в критическом состоянии, 4 – в тяжелом, двое имели нетяжелое течение. До трансплантации у всех наблюдались температура, учащенное дыхание и низкая сатурация кислорода. МСК вводили внутривенно в дозе 1×10^6 клеток на 1 кг веса. Наблюдение в течение 14 дней после процедуры не выявило побочных эффектов, а через 2 дня у всех пациентов улучшилась функция дыхания, включая одного пациента в критическом состоянии, который на 10-й день был отключен от ИВЛ. После лечения содержание Т-лейкоцитов в периферической крови увеличилось с преобладанием CD4⁺ Т-клеток и дендритных клеток. Провоспалительные цитокины значительно снизились, а содержание IL-10 увеличилось [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая темпы распространения инфекции, отсутствие вакцины для предотвращения инфицирования вирусом SARS-CoV-2 и эффективных способов лечения, очевидно, что необходимы разработки стратегий терапии тяжелого течения пневмонии при COVID-19 с целью снижения количества летальных исходов. Некоторые доклинические результаты и разрозненные данные клинических исследований описывают положительный эффект от назначения

клеточной терапии при COVID-19. Клеточная терапия патогенетически оправдана с учетом секреции значительного количества противовоспалительных цитокинов, уменьшения выраженности инфекционной воспалительной реакции и легочного фиброза. Новое направление биотерапии в лечении COVID-19 необходимо адекватно исследовать с определением оптимального источника препарата, режима введения, дозирования и формированием целевых групп пациентов для изучения маркеров эффективности терапии. Представленные результаты обзора показали, что клеточную терапию можно рассматривать не только как регенеративную технологию, но и с позиций противовирусной иммуномодулирующей терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Del Rio C, Malani PN. 2019 Novel Coronavirus – Important Information for Clinicians. *JAMA*. 2020;323:1039–40. PMID: 32022836. doi:10.1001/jama.2020.1490
2. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507–13. PMID: 32007143. PMCID: PMC135076. doi:10.1016/s0140-6736(20)30211-7
3. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11:222. PMID: 31924756. PMCID: PMC6954302. doi:10.1038/s41467-019-13940-6
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033–4. PMID: 32192578. doi:10.1016/s0140-6736(20)30628-0
5. Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth TD. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *Lancet*. 2020;395:931–4. PMID: 32164834. PMCID: PMC7158572. doi:10.1016/s0140-6736(20)30567-5
6. Zhao RC. Stem cell-based therapy for coronavirus disease 2019. *Stem Cells Dev*. [Online ahead of print]. 2020. [Posted 2020 Apr 7]. PMID: 32292113. doi:10.1089/scd.2020.0071
7. Xiong Yo, Liu Yu, Cao L, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:761–70. PMID: 32228226. PMCID: PMC7170362. doi:10.1080/22221751.2020.1747363
8. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report – 30. Data as reported by 19 February 2020. *World Health Organization*. [Internet]. [Cited 2020 May 11]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200219-sitrep-30-covid-19.pdf?sfvrsn=3346b04f_2
9. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727–33. PMID: 31978945. PMCID: PMC7092803. doi:10.1056/nejmoa2001017
10. Prompetchara E, Ketloy Ch, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38:1–9. PMID: 32105090. doi:10.12932/AP-200220-0772
11. De Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses.

Nat Rev Microbiol. 2016;14:523–34. PMID: 27344959. PMCID: PMC7097822. doi:10.1038/nrmicro.2016.81

12. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39:529–39. PMID: 28466096. PMCID: PMC7079893. doi:10.1007/s00281-017-0629-x

13. Kindler E, Thiel V, Weber F. Interaction of SARS and MERS coronaviruses with the antiviral interferon response. *Adv Virus Res.* 2016;96:219–43. PMID: 27712625. PMCID: PMC7112302. doi:10.1016/bs.aivir.2016.08.006

14. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395:565–74. PMID: 32007145. PMCID: PMC7159086. doi:10.1016/s0140-6736(20)30251-8

15. Huang Ch, Wang Ye, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497–506. PMID: 31986264. PMCID: PMC7159299. doi:10.1016/s0140-6736(20)30183-5

16. Liu WJ, Zhao M, Liu K, et al. T-cell immunity of SARS-CoV: implications for vaccine development against MERS-CoV. *Antiviral Res.* 2017;137:82–92. PMID: 27840203. PMCID: PMC7113894. doi:10.1016/j.antiviral.2016.11.006

17. Zhou P, Yang XL, Wang X-G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579:270–3. PMID: 32015507. PMCID: PMC7095418. doi:10.1038/s41586-020-2012-7

18. Guan W-J, Ni Zh-Yi, Hu Yu, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708–20. PMID: 32109013. PMCID: PMC7092819. doi:10.1056/NEJMoa2002032

19. Atluri S, Manchikanti L, Hirsch JA. Expanded umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSCs) as a therapeutic strategy in managing critically ill COVID-19 patients: the case for compassionate use. *Pain Physician.* 2020;23:E71–E83. PMID: 32214286.

20. De Becker A, van Riet I. Homing and migration of mesenchymal stromal cells: how to improve the efficacy of cell therapy? *World J Stem Cells.* 2016;8:73–87. PMID: 27022438. PMCID: PMC4807311. doi:10.4252/wjsc.v8.i3.73

21. Холоденко И.В., Кони́ева А.А., Холоденко Р.В., Ярыгин К.Н. Молекулярные и клеточные механизмы миграции и хоуминга мезенхимальных стволовых клеток, трансплантированных внутривенно. *Стволовые клетки и регенеративная медицина: сборник статей.* Под ред. В.А. Ткачука. 2014:196–218. [Holodenko IV, Konieva AA, Holodenko RV, Yarygin KN. Molecular and cellular mechanisms of migration and homing of intravenously transplanted mesenchymal stem cells. In: VA Tkachuk, ed. *Stvolovye kletki i regenerativnaya meditsina: sbornik statey = Stem Cells and Regenerative Medicine: a Collection of Articles.* 2014:196–218. (In Russ.)]

22. Richardson SM, Kalamegam G, Pushparaj PN, et al. Mesenchymal stem cells in regenerative medicine: focus on articular cartilage and intervertebral disc regeneration. *Methods.* 2016;99:69–80. PMID: 26384579. doi:10.1016/j.ymeth.2015.09.015

23. Bieback K, Wuchter P, Besser D, et al. Mesenchymal stromal cells (MSCs): science and f(r)iction. *J Mol Med (Berl).* 2012;90:773–82. PMID: 22648521. doi:10.1007/s00109-012-0915-y

24. Caplan AI, Correa D. The MSC: an injury drugstore. *Cell Stem Cell.* 2011;9:11–5. PMID: 21726829. PMCID: PMC3144500. doi:10.1016/j.stem.2011.06.008

25. Huang Yo-C, Parolini O, Deng L. The potential role of microvesicles in mesenchymal stem cell-based therapy. *Stem Cells Dev.* 2013;22:841–4. PMID: 23216256. doi:10.1089/scd.2012.0631

26. Mueller M, Wolfs TGA, Schoeberlein A, Gavilanes AWD, Surbek D, Kramer BW. Mesenchymal stem/stromal cells – a key mediator for regeneration after perinatal morbidity? *Mol Cell Pediatr.* 2016;3:6. PMID: 26869264. PMCID: PMC4751100. doi:10.1186/s40348-016-0034-x

27. Воротников А.В., Суздальцева Ю.Г., Рубцов Ю.П. и др. Направленная миграция и мезенхимальные прогениторные клетки: участие в воспалении, репарации и регенерации ткани. *Стволовые клетки и регенеративная медицина: сборник статей.* Под ред. В.А. Ткачука. 2012:57–91. [Vorotnikov AV, Suzdaltseva YuG, Rubtsov YuP, et al. Directed migration and mesenchymal progenitor cells: participation in inflammation, tissue repair and regeneration. In: VA Tkachuk, ed. *Stvolovye kletki i regenerativnaya meditsina: sbornik statey = Stem Cells and Regenerative Medicine: a Collection of Articles.* 2012:57–91. (In Russ.)]

28. Conese M, Carbone A, Castellani S, Di Giola S. Paracrine effects and heterogeneity of marrow-derived stem/progenitor cells: relevance for the treatment of respiratory diseases. *Cells Tissues Organs.* 2013;197:445–73. PMID: 23652321. doi:10.1159/000348831

29. Xu T, Zhang Yu, Chang P, Gong Sh, Shao L, Dong L. Mesenchymal stem cell-based therapy for radiation-induced lung injury. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9:18. PMID: 29386045. PMCID: PMC5793340. doi:10.1186/s13287-018-0776-6

30. Murphy MB, Moncivais K, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine. *Exp Mol Med.* 2013;45:e54. PMID: 24232253. PMCID: PMC3849579. doi:10.1038/emmm.2013.94

31. Ben-Ami E, Miller A, Berrih-Aknin S. T-cells from autoimmune patients display reduced sensitivity to immunoregulation by mesenchymal stem cells: role of IL-2. *Autoimmun Rev.* 2014;13:187–96. PMID: 24121085. doi:10.1016/j.autrev.2013.09.007

32. Khoury M, Cuenca J, Cruz FF, Figueroa FE, Rocco PRM, Weiss DJ. Current status of cell-based therapies for respiratory virus infections: applicability to COVID-19. [Online ahead of print]. *Eur Respir J.* [Posted 2020 Apr 7]. PMID: 32265310. PMCID: PMC7144273. doi:10.1183/13993003.00858-2020

33. Spees JL, Lee RH, Gregory CA. Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7:125. PMID: 27581859. PMCID: PMC5007684. doi:10.1186/s13287-016-0363-7

34. Usunier B, Benderitter M, Tamarat R, Chapel A. Management of fibrosis: the mesenchymal stromal cells breakthrough. *Stem Cells Int.* 2014;2014:340257. PMID: 25132856. PMCID: PMC4123563. doi:10.1155/2014/340257

35. Li X, Yue Sh, Luo Z. Mesenchymal stem cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *Oncotarget.* 2017;8:102600–16. PMID: 29254275. PMCID: PMC5731985. doi:10.18632/oncotarget.18126

36. Ono M, Ohkouchi Sh, Kanehira M, et al. Mesenchymal stem cells correct inappropriate epithelial-mesenchyme relation in pulmonary fibrosis using stanniocalcin-1. *Mol Ther.* 2015;23:549–60. PMID: 25373521. PMCID: PMC4351453. doi:10.1038/mt.2014.217

37. Pourgholaminejad A, Aghdami N, Baharvand H, Moazzeni SM. The effect of pro-inflammatory cytokines on immunophenotype, differentiation capacity and immunomodulatory functions of human mesenchymal stem cells. *Cytokine.* 2016;85:51–60. PMID: 27288632. doi:10.1016/j.cyto.2016.06.003

38. Bari E, Ferrarotti I, Saracino L, Perteghella S, Torre ML, Corsico AG. Mesenchymal stromal cell secretome for severe COVID-19 infections: premises for the therapeutic use. *Cells*. 2020;9:E924. PMID: 32283815. doi:10.3390/cells9040924

39. Laffey JG, Matthay MA. Fifty years of research in ARDS. Cell-based therapy for acute respiratory distress syndrome. Biology and potential therapeutic value. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:266–73. PMID: 28306336. PMCID: PMC5549868. doi:10.1164/rccm.201701-0107CP

40. Li Ya, Xu J, Shi W, et al. Mesenchymal stromal cell treatment prevents H9N2 avian influenza virus-induced acute lung injury in mice. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7:159. PMID: 27793190. PMCID: PMC5084318. doi:10.1186/s13287-016-0395-z

41. Chan MCW, Kuok DIT, Leung CYH, et al. Human mesenchymal stromal cells reduce influenza A H5N1-associated acute lung injury *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113:3621–6. PMID: 26976597. PMCID: PMC4822574. doi:10.1073/pnas.1601911113

42. Loy H, Kuok DIT, Hui KPY, et al. Therapeutic implications of human umbilical cord mesenchymal stromal cells in attenuating influenza A(H5N1) virus-associated acute lung injury. *J Infect Dis*. 2019;219:186–96. PMID: 3008507. PMCID: PMC6306016. doi:10.1093/infdis/jiy478

43. Khatri M, Saif YeM. Influenza virus infects bone marrow mesenchymal stromal cells *in vitro*: implications for bone marrow transplantation. *Cell Transplant*. 2013;22:461–8. PMID: 23006541. doi:10.3727/096368912X656063

44. Bao L, Deng W, Huang B, et al. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. [Online ahead of print]. *Nature*. [Posted 2020 May 7]. PMID: 32380511. doi:10.1101/2020.02.07.939389

45. Bao L, Deng W, Gao H, et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. [Online ahead of print]. *BioRxiv*. [Posted 2020 March 14]. doi:10.1101/2020.03.13.990226

46. Jin Yi-H, Cai L, Cheng Zh-Sh, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;7:4. PMID: 32029004. PMCID: PMC7003341. doi:10.1186/s40779-020-0233-6

47. Galipeau J, Sensébé L. Mesenchymal stromal cells: clinical challenges and therapeutic opportunities. *Cell Stem Cell*. 2018;22:824–33. PMID: 29859173. PMCID: PMC6434696. doi:10.1016/j.stem.2018.05.004

48. Matthay MA, Calfee CS, Zhuo H, et al. Treatment with allogeneic mesenchymal stromal cells for moderate to severe acute respiratory distress syndrome (START study): a randomised phase 2a safety trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7:154–62. PMID: 30455077. doi:10.1016/S2213-2600(18)30418-1

49. Liang B, Chen J, Li T, et al. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells. [Online ahead of print]. *ChinaXiv*. [Posted 27 Feb 2020]. Available from: <http://chinaxiv.org/abs/202002.00084>

50. Leng Z, Zhu R, Hou W, et al. Transplantation of ACE2–mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis*. 2020;11:216–28. PMID: 32257537. PMCID: PMC7069465. doi:10.14336/ad.2020.0228

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Стукань Анастасия Игоревна, к. м. н., врач-онколог, 9-е онкологическое отделение, Краевой онкологический диспансер №1; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и профес-

сиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0002-0698-7710

Гилевич Ирина Валериевна, к. м. н., заведующая лабораторией разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0002-9766-1811. E-mail: giliv@list.ru

Порханов Владимир Алексеевич, академик РАН, д. м. н., профессор, главный врач НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0003-0572-1395

Бодня Вадим Николаевич, д. м. н., врач – торакальный хирург, торакальное хирургическое отделение №2, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского; доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0003-3169-9558

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHOR CREDENTIALS

Stukan Anastasia I., Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Oncology Department #9, Clinical Oncology Center #1; Assistant Professor, Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0002-0698-7710

Gilevich Irina V., Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Development and Study of New Treatment Technologies, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1; Assistant Professor, Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0002-9766-1811. E-mail: giliv@list.ru

Porhanov Vladimir A., Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Doctor of Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1; Head of the Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0003-0572-1395

Bodnya Vadim N., Cand. of Sci. (Med.), Thoracic Surgeon, Thoracic Surgery Department #2, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1; Associate Professor, Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0003-3169-9558

Funding: the study did not have sponsorship.

Conflict of interest: none declared.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

I. Общие правила

Правила для авторов составлены на основе «Белой книги Совета научных редакторов о соблюдении принципов целостности публикаций в научных журналах» (CSE's White Paper on Promoting Integrity in Scientific Journal Publications, 2018 Update), «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» (декабрь 2019 г.) (ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, December 2019) и требований Комитета по публикационной этике (COPE, Committee on Publication Ethics).

Цели и задачи журнала

«Инновационная медицина Кубани»

Основной задачей журнала «Инновационная медицина Кубани» является освещение новейших достижений в различных областях медицины и повышение научной и практической квалификации исследователей, врачей различных специальностей.

Журнал публикует оригинальные статьи по фундаментальным и прикладным, теоретическим, клиническим и экспериментальным исследованиям, заметки из практики, дискуссии, обзоры литературы, информационные материалы, посвященные актуальным проблемам современной медицины. Основные разделы журнала: передовая статья и оригинальные статьи, обзоры и лекции, краткие сообщения и исторические очерки, информация о проведении конференций, симпозиумов и съездов, юбилей.

Позиция редакции состоит в том, что журнал должен быть полезен как для специалистов, занимающихся фундаментальными исследованиями, так и для практикующих врачей.

Редакционная коллегия журнала «Инновационная медицина Кубани» с уважением относится к точкам зрения авторов. Несовпадение точек зрения авторов и членов Редакционной коллегии может стать предметом дискуссии на страницах журнала, что будет способствовать углублению знаний и позволит улучшить качество практической деятельности врачей.

II. Рекомендации автору до подачи статьи

Представление статьи в журнал «Инновационная медицина Кубани» подразумевает, что:

- статья не была опубликована ранее в другом журнале;
- статья не находится на рассмотрении в другом журнале;
- все соавторы согласны с публикацией текущей версии статьи.

Редакция журнала «Инновационная медицина Кубани» рекомендует авторам использовать при подготовке:

оригинальных статей и других материалов – чек-листы и схемы, разработанные международными организациями в области здравоохранения (EQUATOR, Enhancing the Quality and Transparency of Health Research);

статей, отражающих результаты рандомизированных клинических исследований, – «CONSORT 2010 Checklist of Information to Include When Reporting a Randomized Trial»;

статей, отражающих результаты неэкспериментальных исследований, – «The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies»;

систематических обзоров – «PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)»;

описания клинических случаев – «The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development»;

статей, отражающих результаты качественных исследований, – «SRQR (Standards for Reporting Qualitative Research: a Synthesis of Recommendations)»;

статей, отражающих результаты прогностических исследований, – STARD 2015: an Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies.

III. 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. В направлении следует указать, является ли статья диссертационной.

Статья должна быть подписана всеми авторами, что дает право журналу на ее публикацию в бумажном и (или) электронном формате и размещение на сайте журнала. Нельзя направлять в редакцию работы, напечатанные или отправленные в иные издания.

IV. Рецензирование, подготовка к печати

Все статьи, принятые к рассмотрению, рецензируются. Статья направляется рецензентам без указания фамилий авторов. Авторы не знают, кто рецензировал статью. Использование двойного «слепого» рецензирования (double-blind peer review) необходимо для улучшения качества принятых к печати статей. Замечания, требующие внесения исправлений в текст статьи, пересылаются автору редакцией. Доработанная автором статья повторно направляется на рецензирование.

Редакция не несет ответственность за приводимую авторами недостоверную информацию.

Редакция имеет право вносить литературные правки и изменять дизайн иллюстративного материала, не искажая смысла представленной информации.

Рукописи, не соответствующие указанным требованиям, к публикации не принимаются.

Рукописи и сопроводительные письма не возвращаются.

Плата за публикацию рукописей, а также гонорары не предусмотрены.

V. Этические стандарты (ознакомиться с подробной информацией можно на сайте журнала <https://inovmed.elpub.ru>)

VI. Оформление статьи

Объем оригинальной статьи (включая иллюстрации, таблицы, резюме и список литературы) не должен превышать 20 страниц, клинического случая – 4–5, обзора – 25, рецензий и информационных сообщений – 3 страниц.

Структурированное резюме является обязательным элементом оригинальной статьи и должно включать в себя разделы, отражающие хронологический порядок проведения исследования: актуальность, цель, материал и методы, результаты, обсуждение, заключение (выводы). Оно, как правило, содержит не более 200–250 слов.

Резюме должно сопровождаться ключевыми словами (не более 3–5), отражающими тематику исследования и облегчающими поиск статьи в информационных поисковых системах.

Необходимо иметь в виду, что резюме на английском языке в русскоязычном издании является для иностранных ученых и специалистов основным и, как правило, единственным источником информации о содержании статьи и изложенных в ней результатах исследований. Зарубежные специалисты по резюме оценивают публикацию, определяют свой интерес к работе российского ученого, могут использовать ее в своей публикации и сделать на нее ссылку, открыть дискуссию с автором, запросить полный текст.

VII. Библиографические списки

В зависимости от типа публикации рекомендуется использовать следующее количество источников: в оригинальной статье – не более 30, систематическом или литературном обзоре – не более 50, описании клинического случая – до 15.

Библиография должна содержать, помимо основополагающих работ, публикации за последние 5 лет, преимущественно статьи из журналов.

Все источники проверяются на корректность через системы РИНЦ, РГБ, PubMed и Crossref. Недопустимы значимые ошибки в описании источника, в цитируемом фрагменте или дублирование источника в списке. Вместе с тем все упомянутые в списке литературы источники должны быть востребованы в статье, иначе они будут удалены при редактировании.

Перед подачей статьи в редакцию авторам следует убедиться, что никакие из процитированных в тексте источников не были подвергнуты процедуре ретрагирования, если только такие источники не упомянуты намеренно, что отдельно должно быть оговорено в тексте. Проверить статус русскоязычной публикации можно в системе eLIBRARY, по базе

данных ретрагированных статей АНРИ, латиноязычной – на портале PubMed.

Библиографические описания источников на русском языке должны состоять из двух частей: русско- и латиноязычной (последняя – в квадратных скобках). Обе части оформляются по системе AMA.

Фамилии и инициалы авторов транслитерируются латиницей (согласно системе BSI), название статьи переводится на английский язык. Если у статьи есть официальный перевод названия, следует использовать его. Проверить наличие опубликованного перевода названия можно в системе eLIBRARY. Название источника, где опубликована работа, транслитерируется латиницей, если у журнала нет официального названия на английском языке.

Пример:

Григорьян А.Ю., Бежин А.И., Панкрушева Т.А., Суковатых Б.С., Чекмарева М.С., Жилыева Л.А. Многокомпонентное раневое покрытие в лечении экспериментальной гнойной раны. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(3):29–36. doi:10.20538/1682-0363-2019-3-29-36 [Grigoryan AY, Bezgin AI, Pankrusheva TA, Sukovatykh BS, Chekmareva MS, Zhilyaeva LA. Multicomponent wound coating in treatment of an experimental purulent wound. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(3):29–36. (In Russ.) doi:10.20538/1682-0363-2019-3-29-36]

VIII. Контакты

Получить справочную информацию и направить материалы для опубликования можно по адресу электронной почты: 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