

## АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПЕРАЦИЙ, ЦЕЛЕСООБРАЗНЫХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Алексей Станиславович ПОЛЯКЕВИЧ<sup>1</sup>, Евгений Михайлович БЛАГИТКО<sup>1</sup>,  
Семен Дмитриевич ДОБРОВ<sup>2</sup>, Геннадий Николаевич ТОЛСТЫХ<sup>2</sup>,  
Юрий Владимирович ЧИКИНЕВ<sup>1</sup>, Евгений Александрович ДРОБЯЗГИН<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>2</sup>Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

В последнее время в мире проводятся исследования, сравнивающие различные варианты операций для установления оптимального метода хирургического лечения при хроническом панкреатите с поражением головки поджелудочной железы с точки зрения доказательной медицины. Однако эти сравнительные исследования не учитывают различий в клинико-морфологических формах заболевания, в частности, при хроническом панкреатите с преимущественным и изолированным поражением головки. Субтотальная резекция головки поджелудочной железы с проксимальным панкреатоеюноанастомозом, целесообразная при изолированном поражении головки, не решает всех проблем хронического панкреатита с преимущественным поражением головки. В данном случае не устраняется нарушение оттока панкреатического сока по патологически измененному главному панкреатическому протоку из левой половины железы. Невозможно безоговорочно поддержать гипотезу о целесообразности выполнения субтотальной резекции головки поджелудочной железы с проксимальным панкреатоеюноанастомозом при хроническом панкреатите с преимущественным поражением головки с равномерно расширенным главным панкреатическим протоком. При данной форме хронического панкреатита в главном панкреатическом протоке могут сформироваться рубцовые стриктуры, которые могут привести к протоковой гипертензии и послужить показанием для повторной операции. Целесообразность применения операции Begep при хроническом панкреатите с преимущественным поражением головки сомнительна, поскольку пересечение перешейка и потребность в Т-образном продольном панкреатоеюноанастомозе делает это вмешательство технически сложным и небезопасным. На основании проведенных исследований нельзя с уверенностью сказать о достоверных преимуществах одного вида операций над другим. Для получения достоверных результатов необходимо проведение доказательных исследований, сравнивающих субтотальную резекцию головки поджелудочной железы с продольной панкреатоеюностомией с другими видами вмешательств только при хроническом панкреатите с преимущественным поражением головки, исключая из данных исследований пациентов с хроническим панкреатитом с изолированным поражением головки.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, преимущественное поражение головки поджелудочной железы, хирургическое лечение.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Полякевич А.С., e-mail: randorier@mail.ru

**Для цитирования:** Полякевич А.С., Блажитко Е.М., Добров С.Д., Толстых Г.Н., Чикинев Ю.В., Дробязгин Е.А. Анализ результатов операций, целесообразных при хроническом панкреатите с преимущественным поражением головки поджелудочной железы. 2020; 40 (1): 8–13. doi: 10.15372/SSMJ20200101

Поступила в редакцию 05.09.2019

## **ANALYSIS OF THE RESULTS OF SURGICAL PROCEDURES ADVISABLE FOR CHRONIC PANCREATITIS WITH THE PREDOMINANT LESION OF THE PANCREATIC HEAD**

**Alexey Stanislavovich POLYAKEVICH<sup>1</sup>, Evgeniy Mikhaylovich BLAGITKO<sup>1</sup>,  
Semen Dmitrievich DOBROV<sup>2</sup>, Gennadiy Nikolaevich TOLSTYKH<sup>2</sup>,  
Yuriy Vladimirovich CHIKINEV<sup>1</sup>, Evgeniy Aleksandrovich DROBYAZGIN<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

<sup>2</sup> *State Novosibirsk Regional Clinical Hospital  
630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko str., 130*

Recently, studies comparing various variants of operations to establish the optimal method of surgical treatment for chronic pancreatitis with pancreatic head lesions from the point of view of evidence-based medicine have been carried out in the world. However, these comparative studies do not take into account differences in the clinical and morphological forms of the disease, in particular, chronic pancreatitis with a predominant and isolated lesion of the head. Subtotal resection of the pancreatic head with proximal pancreatojejunostomy, suitable for an isolated lesion of the head, does not solve all the problems of chronic pancreatitis with a predominant lesion of the head. In this case, the violation of the outflow of pancreatic juice along the pathologically changed main pancreatic duct from the left half of the gland is not eliminated. It is impossible to unambiguously support the hypothesis of the feasibility of performing subtotal resection of the pancreatic head with proximal pancreatojejunostomy in chronic pancreatitis with a predominant lesion of the head with a uniformly expanded main pancreatic duct. With this form of chronic pancreatitis, cicatricial strictures can form in the main pancreatic duct, which can lead to ductal hypertension and serve as an indication for reoperation. The feasibility of using Beger operation in chronic pancreatitis with a predominant lesion of the head is doubtful, since the intersection of the isthmus and the need for a T-shaped longitudinal pancreatojejunostomy makes this intervention technically difficult and unsafe. Based on the studies performed, it is impossible to say with certainty about the reliable advantages of one type of operations over another. To obtain reliable results, it's necessary to conduct evidence-based studies comparing subtotal resection of the pancreatic head with longitudinal pancreatojejunostomy with other types of interventions only for chronic pancreatitis with a predominant head lesion, excluding from the study patients with chronic pancreatitis with isolated head lesion.

**Key words:** chronic pancreatitis, predominant pancreatic head lesion, surgical treatment.

**Conflict of interests.** Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**Correspondence author:** Polyakevich A.S., e-mail: randorier@mail.ru

**Citation:** Polyakevich A.S., Blagitko E.M., Dobrov S.D., Tolstykh G.N., Chikinev Yu.V., Drobyazgin E.A. Analysis of the results of surgical procedures advisable for chronic pancreatitis with the predominant lesion of the pancreatic head. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (1): 8–13. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200101

Received 05.09.2019

На сегодняшний день проблема лечения пациентов, страдающих хроническим панкреатитом (ХП) с поражением головки поджелудочной железы (ПЖ), весьма актуальна. Это проявляется разногласиями в лечебной тактике, включающей в себя выбор показаний, времени и метода вмешательства [9, 20]. Появляется ряд публикаций, которые сравнивают различные варианты вмешательств для определения оптимального способа хирургического лечения при ХП с поражением головки ПЖ с позиций доказательной медицины [12, 14, 19, 21, 25]. Тем не менее ни одно из этих исследований не учитывает различий в кли-

нико-морфологических формах заболевания, в частности, ХП с преимущественным поражением головки и ХП с изолированным поражением головки [1]. Так, выполнение субтотальной резекции головки ПЖ с проксимальным панкреатоэнтероанастомозом, целесообразной при ХП с изолированным поражением головки, не решает всех проблем при ХП с преимущественным поражением головки, так как в этом случае не устраняется нарушение оттока панкреатического сока по главному панкреатическому протоку левой половины ПЖ, патологически измененному в виде «цепи озер».

Спорной выглядит гипотеза о целесообразности выполнения субтотальной резекции головки ПЖ с проксимальным панкреатоюноанастомозом при ХП с преимущественным поражением головки с равномерно расширенным главным панкреатическим протоком [4]. В этой ситуации нельзя быть полностью уверенным, что при данной форме ХП со временем в главном панкреатическом протоке не образуются рубцовые стриктуры, которые могут способствовать появлению протоковой гипертензии, что будет основанием для повторной операции из-за прогрессирующих рубцово-воспалительных изменений в ПЖ. Целесообразность применения операции Veger при ХП с преимущественным поражением головки сомнительна, поскольку пересечение перешейка и необходимость наложения продольного панкреатоюноанастомоза Т-образной формы переводят это вмешательство в разряд технически трудоемких и небезопасных [3].

Доказательных исследований, сравнивающих субтотальную резекцию головки ПЖ с продольным проксимальным панкреатоюноанастомозом с различными вариантами проксимальных резекций ПЖ, таких как панкреатодуоденальная резекция (ПДР) и пилоросохраняющая ПДР, до сих пор не проводилось, несмотря на то что при субтотальной резекции головки ПЖ более полно удаляются рубцово-воспалительные массы головки ПЖ по сравнению с классической операцией Frey [3, 16].

В нерандомизированном исследовании P. Hildebrand с соавторами показаны преимущества операции Frey ( $n = 39$ ), близкой по своей сути к субтотальной резекции головки ПЖ с продольным панкреатоюноанастомозом, перед ПДР ( $n = 12$ ) в виде меньшей частоты осложнений (соответственно 21 и 42 %) [14]. K.C. Chiang et al. также сравнивали операцию Frey ( $n = 25$ ) и ПДР ( $n = 17$ ) в проспективном нерандомизированном исследовании, однако не выявили каких-либо значимых различий в отношении частоты ранних осложнений и летальности [11].

Характерным ранним осложнением ПДР является панкреатит культи ПЖ, который служит пусковым фактором развития несостоятельности панкреатоюноанастомоза, аррозионного кровотечения, абдоминальной флегмоны, перитонита, свищей и полиорганной недостаточности [2, 5]. Несостоятельность панкреатоюноанастомоза после ПДР и пилоросохраняющей ПДР встречается у 5–30 % больных, а связанная с этим летальность составляет 6–9 % [6]. После дуоденосохраняющих операций послеоперационная летальность колеблется от 0 до 3 % и сопоставима с результатами ПДР и пилоросохраняющей

ПДР [17]. Однако встречаются публикации о ранней летальности, достигающей 15 %, после ПДР у пациентов, страдающих ХП головки ПЖ [22]. Частота пептических язв достигает 17 % [10]. По мнению L. Buchler et al., существует связь между возникновением пептических язв анастомоза и постоянным поступлением в область соустья кислого желудочного содержимого [10]. Таким образом, для уменьшения гиперацидности целесообразно уменьшать расстояние между зоной панкреатоюноанастомоза и гастро- или дуоденоеюноанастомозом, поскольку это обеспечит омывание проблемной зоны панкреатическим соком со щелочной реакцией.

Терминолатеральный панкреатоюноанастомоз, накладываемый при выполнении ПДР по поводу ХП с преимущественным поражением головки, как правило, не разрешает проблемы протоковой гипертензии и оказывается неэффективным из-за патологического изменения главного панкреатического протока по типу «цепи озер» в левой половине ПЖ. У некоторых больных после ПДР в отдаленном периоде образуется рубцовая стриктура желчеотводящего анастомоза с развитием механической желтухи и холангита вследствие того, что данное соустье формируется с изначально узким общим желчным протоком [23].

S.F. Frey et al. установили возможность возникновения рецидивов интенсивного болевого синдрома у 40 % оперированных больных в отдаленном периоде наблюдения после ПДР [13]. P. Hildebrand et al. приводят в своем исследовании отдаленные результаты через 4 года и более после операции, которые показали достоверно лучшее устранение боли после операции Frey, чем после ПДР (у 93 и 67 % пациентов соответственно) [14]. K.C. Chiang et al., напротив, не отметили достоверной разницы в отношении противоболевого эффекта при сравнении операции Frey и ПДР [11].

Превосходство операции Frey над ПДР в отношении ряда показателей можно объяснить сохранением при субтотальной резекции головки ПЖ двенадцатиперстной кишки, играющей ключевую роль в энтероинсулярной регуляции. Уровень антиинсулярных гормонов – глюкагона и соматостатина – уменьшается после дуоденосохраняющих операций, что сказывается на улучшении эндокринной функции у 5,5–15 % пациентов [8]. P. Hildebrand et al. в нерандомизированном исследовании показали преимущества операции Frey перед ПДР в отношении менее выраженного ухудшения эндокринной (соответственно 27 и 67 % пациентов,  $p < 0,05$ ) и экзокринной функции (соответственно 67 и 83 %

пациентов,  $p > 0,05$ ) через 4 года и более после операции [14].

J.R. Izbicki et al. в проспективном рандомизированном исследовании, сравнивающем операцию Frey ( $n = 31$ ) и пилоросохраняющую ПДР ( $n = 30$ ), установили преимущество первой операции в отношении частоты послеоперационных осложнений (соответственно 19 и 53 %) [15]. G. Aspelund et al. (2005) при сравнении операции Frey ( $n = 12$ ) и пилоросохраняющей ПДР ( $n = 30$ ) выявили достоверно меньшую частоту послеоперационных осложнений после первого вмешательства (соответственно 16 и 40 %) [7]. В проспективном рандомизированном исследовании, сравнивающем дуоденосохраняющую субтотальную резекцию головки ПЖ (операции Frey и Beger) и пилоросохраняющую ПДР у 85 пациентов с ХП с поражением головки ПЖ, T. Keck et al. не выявили достоверных различий по частоте послеоперационных осложнений (соответственно 33 и 30 %), в частности таких, как несостоятельность панкреатоюноанастомоза (соответственно 10 и 5 %). Летальности отмечено не было [18]. Полученные данные можно объяснить наличием в первой группе пациентов, у которых была выполнена технически сложная операция Beger.

В нерандомизированном исследовании, сравнивающем пилоросохраняющую ПДР ( $n = 89$ ) и дуоденосохраняющую субтотальную резекцию головки ПЖ ( $n = 92$ ), H. Riediger et al. не отметили достоверной разницы относительно результатов выполненных операций, кроме некоторых специфичных для определенного типа вмешательств осложнений: у 8 % пациентов после пилоросохраняющей ПДР отмечены пептические язвы анастомоза, а после дуоденосохраняющей субтотальной резекции головки ПЖ – билиарные осложнения у 4 %. Недостаток этого исследования заключается в сравнении пилоросохраняющей ПДР со всей совокупностью дуоденосохраняющих субтотальных резекций головки ПЖ (операция Frey – 50, операция Beger – 42) без разделения данной совокупности на подгруппы, что способствовало бы получению более точных результатов [21].

Неоднозначными оказались данные, касающиеся сравнения отдаленных результатов близкой по объему к субтотальной резекции головки ПЖ с продольным панкреатоюноанастомозом операции Frey и пилоросохраняющей ПДР. J.R. Izbicki et al. в проспективном рандомизированном исследовании показали, что отдаленные результаты через 2 года после вмешательств достоверно лучше после операции Frey, чем после

пилоросохраняющей ПДР в отношении профессиональной реабилитации (соответственно 68 и 43 % пациентов), увеличения массы тела (соответственно на 67,7 и на 1,9 кг) и качества жизни (соответственно 71 и 43 % пациентов), тогда как эндо- и экзокринный статус больных достоверно не различался [15].

G. Aspelund et al. не отметили достоверной разницы между операцией Frey и пилоросохраняющей ПДР в отношении числа пациентов с развитием сахарного диабета [7]. T. Keck et al. в проспективном рандомизированном исследовании показали, что отдаленные результаты (спустя в среднем 5 лет) не отличались при сравнении дуоденосохраняющей субтотальной резекции головки ПЖ (операции Frey и Beger) и пилоросохраняющей ПДР в отношении купирования боли, экзокринной недостаточности, эндокринного статуса и качества жизни [18]. В проспективном рандомизированном исследовании T. Strate et al. показали, что отдаленные результаты операции Frey ( $n = 31$ ) и пилоросохраняющей ПДР ( $n = 30$ ) были сходны по всем сравниваемым параметрам: купированию болевого синдрома, прогрессированию эндо- и экзокринной недостаточности, уровню качества жизни и летальности [24].

Таким образом, на основании проведенных в мире исследований нельзя с уверенностью сказать о достоверных преимуществах одного вида операций над другим. Для получения достоверных результатов необходимо проведение доказательных исследований, сравнивающих современные органосохраняющие операции (субтотальная резекция головки ПЖ с продольным панкреатоюноанастомозом) с другими видами вмешательств только при ХП с преимущественным поражением головки, исключая из данных исследований пациентов с ХП с изолированным поражением головки.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Блажитко Е.М., Добров С.Д., Штофин С.Г., Толстых Г.Н., Митин В.А., Полякевич А.С. Хирургическая тактика лечения пациентов с хроническим панкреатитом головки поджелудочной железы и профилактика несостоятельности швов панкреатоюноанастомоза. *Сиб. консилиум*. 2004; (6): 19–22.

Blagitko E.M., Dobrov S.D., Shtofin S.G., Tolstikh G.N., Mitin V.A., Polyakevich A.S. Surgical tactics for the treatment of patients with chronic pancreatitis of the pancreatic head and prevention of suture failure of pancreatojejunostomosis. *Sibirskiy konsilium = Siberian Council*. 2004; (6): 19–22. [In Russian].



2. Данилов М.В., Федоров В.Д. Хирургия поджелудочной железы: руководство для врачей. М.: Медицина, 1995. 512 с.  
Danilov M.V., Fedorov V.D. Pancreatic surgery: A guide for physicians. Moscow: Meditsina, 1995. 512 p. [In Russian]
3. Добров С.Д. Хирургическое лечение при хроническом панкреатите головки поджелудочной железы: дис. ... докт. мед. наук. Новосибирск, 2005.  
Dobrov S.D. Surgical treatment for chronic pancreatitis of the pancreatic head. Thesis... doct. med. sci. Novosibirsk, 2005. [In Russian]
4. Егоров В.И., Щастный В.А., Вишневецкий В.А., Шевченко Т.В., Лярский С.П., Яшина Н.И., Винокурова Л.В., Петров Р.В., Сятковский А.Р., Жаворонкова О.И., Мелехина О.В. Двухцентровое рандомизированное контролируемое исследование «Сравнительная оценка результатов субтотальной резекции головки поджелудочной железы с продольным панкреатикоэнтероанастомозом и без него при хроническом панкреатите при расширении главного панкреатического протока и отсутствии стриктур и камней в его просвете». *Новости хирургии*. 2009; (17): 172–182.  
Egorov V.I., Shchastnyj V.A., Vishnevskij V.A., Shevchenko T.V., Ljarskij S.P., Jashina N.I., Vinokurova L.V., Petrov R.V., Sjatkovskij A.R., Zhavoronkova O.I., Melekhina O.V. A two-center randomized controlled trial «Comparative evaluation of the results of subtotal resection of the pancreatic head with longitudinal pancreaticoenteroanastomosis and without it in chronic pancreatitis with expansion of the main pancreatic duct and the absence of strictures and stones in its lumen». *Novosti khirurgii = News of Surgery*. 2009; (17): 172–182. [In Russian].
5. Шалимов А.А., Грубник В.В., Горовиц Д., Зайчук А.И., Ткаченко А.И. Хронический панкреатит. Современные концепции патогенеза, диагностики и лечения. Киев: Здоровье, 2000. 256 с.  
Shalimov A.A., Grubnik V.V., Gorovic D., Zajchuk A.I., Tkachenko A.I. Chronic pancreatitis. Modern concepts of pathogenesis, diagnosis and treatment. Kiev: Zdorovye, 2000. 256 p. [In Russian].
6. Alexakis N., Sutton R., Neoptolemos J.P. Surgical treatment of pancreatic fistula. *Digest. Surg.* 2004; 21: 262–274. doi: 10.1159/000080199
7. Aspelund G., Topazian M.D., Lee J.H., Andersen D.K. Improved outcomes for benign disease with limited pancreatic head resection. *J. Gastrointest. Surg.* 2005; 9: 400–409. doi: 10.1016/j.gassur.2004.08.015
8. Beger H.G., Schlosser W., Friess H.M., Büchler M.W. Duodenum-preserving head resection in chronic pancreatitis changes the natural course of the disease: a single-center 26-year experience. *Ann. Surg.* 1999; 230: 512–523; discussion 519–523.
9. Büchler M.W., Martignoni M.E., Friess H., Malfertheiner P. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2009; 9: 93. doi: 10.1186/1471-230X-9-93
10. Bühler L., Schmidlin F., de Perrot M., Borst F., Mentha G., Morel P. Long-term results after surgical management of chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 1999; 46 (27): 1986–1989.
11. Chiang K.C., Yeh C.N., Hsu J.T., Chen H.M., Chen H.Y., Hwang T.L., Jan Y.Y., Chen M.F. Pancreaticoduodenectomy versus Frey's procedure for chronic pancreatitis: preliminary data on outcome and pancreatic function. *Surg. Today*. 2007; 37 (11): 961–966. doi: 10.1007/s00595-007-3539-z
12. Farkas G., Leindler L., Daróczy M., Farkas G.Jr. Prospective randomised comparison of organ-preserving pancreatic head resection with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Langenbecks Arch. Surg.* 2006; 391: 338–342. doi: 10.1007/s00423-006-0051-7
13. Frey C.F., Child C.G., Fry W. Pancreatectomy for chronic pancreatitis. *Ann. Surg.* 1976; 184: 403–414. doi: 10.1097/00000658-197610000-00002
14. Hildebrand P., Dudertadt S., Czymek R., Bader F.G., Roblick U.J., Bruch H.-P., Jungbluth T. Different surgical strategies for chronic pancreatitis significantly improve long-term outcome: a comparative single center study. *Eur. J. Med. Res.* 2010; 15: 351–356. doi: 10.1186/2047-783x-15-8-351
15. Izbicki J.R., Bloechle C., Broering D.C., Knoefel W.T., Kuechler T., Broelsch C.E. Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: a prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Ann. Surg.* 1998; 228: 771–779.
16. Izbicki J.R., Yekebas E.F., Mann O. Chronic pancreatitis. *Surgery of the Alimentary Tract*. Eds. R.T. Shackelford, C.J. Yeo, J.H. Peters. N.Y.: Saunders, 2007.
17. Jimenez R.E., Fernandez-del Castillo C., Rattner D.W., Chang Y., Warshaw A.L. Outcome of pancreaticoduodenectomy with pylorus preservation or with antrectomy in the treatment of chronic pancreatitis. *Ann. Surg.* 2000; 231: 293–300. doi: 10.1097/00000658-200003000-00001
18. Keck T., Adam U., Makowiec F., Riediger H., Wellner U., Tittelbach-Helmrich D., Hopt U.T. Short- and long-term results of duodenum preservation versus resection for the management of chronic pancreatitis: a prospective, randomized study. *Surgery*. 2012; 152 (3, Suppl. 1): 95–102. doi: 10.1016/j.surg.2012.05.016
19. Koninger J., Seiler C.M., Sauerland S., Wente M.N., Reidel M.A., Müller M.W., Friess H., Büchler M.W. Duodenum-preserving pancreatic head resection – a randomized controlled trial comparing the original Beger procedure with the Berne modification (ISRCTN No. 50638764). *Surgery*. 2008; 143: 490–498. doi: 10.1016/j.surg.2007.12.002

20. Milosavljevic T., Kostic Milosavljevic M., Krstic M., Jovanovic I. Classification of chronic pancreatitis. *Dig. Dis.* 2010; 28 (2): 330–333. doi: 10.1159/000319409
21. Riediger H., Adam U., Fischer E., Keck T., Pfeiffer F., Hopt U.T., Makowicz F. Long-term outcome after resection for chronic pancreatitis in 224 patients. *J. Gastrointest. Surg.* 2007; 11: 949–959; discussion 959–960. doi: 10.1007/s11605-007-0155-6
22. Schafer M., Mullhaupt B., Clavien P. Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Ann. Surg.* 2002; 236 (2): 137–148. doi: 10.1097/00000658-200208000-00001
23. Schlosser W., Poch B., Beger H.G. Duodenum-preserving pancreatic head resection leads to relief of common bile duct stenosis. *Am. J. Surg.* 2002; 183: 37–41. doi: 10.1016/s0002-9610(01)00713-9
24. Strate T., Bachmann K., Busch P., Mann O., Schneider C., Bruhn J.P., Yekebas E., Kuechler T., Bloechle C., Izbicki J.R. Resection vs. drainage in treatment of chronic pancreatitis: long-term results of a randomized trial. *Gastroenterology.* 2008; 134: 1406–1411. doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.056
25. Strobel O., Buchler M.W., Werner J. Duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion. Technik nach Beger, Technik nach Frey und Berner Modifikation. *Chirurg.* 2009; 80: 22–27.

#### **Сведения об авторах:**

**Полякевич А.С.**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1800-6422, e-mail: randorier@mail.ru  
**Благитко Е.М.**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1068-4990  
**Добров С.Д.**, д.м.н., ORCID: 0000-0001-9365-4641  
**Толстых Г.Н.**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6526-6542  
**Чикинев Ю.В.**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-6795-6678  
**Дробязгин Е.А.**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-3690-1316

#### **Information about authors:**

**Polyakevich A.S.**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1800-6422, e-mail: randorier@mail.ru  
**Blagitko E.M.**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1068-4990  
**Dobrov S.D.**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-9365-4641  
**Tolstykh G.N.**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6526-6542  
**Chikinev Yu.V.**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6795-6678  
**Drobryazgin E.A.**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3690-1316

## МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОМАТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЦЕМЕНТНОМ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КОЛЕННОГО И ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВОВ

Дмитрий Викторович ЖУКОВ<sup>1</sup>, Иван Васильевич РЫБАЛКО<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>2</sup> Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Цементное протезирование остается основным методом лечения пациентов с травмами и заболеваниями крупных суставов, позволяя устранить болевой синдром, исправить ось и длину конечности, восстановить ее опороспособность, вернуть больного к активности. Вместе с тем это очень сложный метод лечения, требующий тщательной подготовки и довольно длительного послеоперационного восстановления. Цементное протезирование наиболее часто используется у пожилых пациентов с явлениями остеопороза и, как правило, с наличием сопутствующих заболеваний, осложняющих хирургическое лечение, а порой и препятствующих его выполнению. Исследование морфологических изменений, происходящих в органах и тканях, является необходимым этапом изучения патогенеза. Доскональное знание этих процессов позволяет разработать патогенетически обоснованные методики профилактики или выбрать наиболее адекватный метод лечения. Это определило цель исследования: на основе экспериментальных морфологических данных изучить особенности соматических и когнитивных осложнений, возникающих при цементном эндопротезировании коленного и тазобедренного суставов. На модели перелома бедренной кости (95 крыс линии Вистар) изучены последствия внутрикостного введения метилметакрилата через 1 час, через 1, 3, 7, 30 суток. Гистологические исследования (препараты бедренной кости, тканей головного мозга, сердца, легких, печени, почек) проводились по стандартной методике. Полученные результаты свидетельствуют о комбинированном характере воздействия на организм: имеется механическое повреждение, термическое воздействие и токсическое влияние мономера метилметакрилата. В эксперименте показано, что «синдром имплантации костного цемента» не ограничивается только нарушениями функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также имеются данные о нарушении функции почек, печени и признаки послеоперационной когнитивной дисфункции.

**Ключевые слова:** цементное эндопротезирование, суставы, метилметакрилат.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Жуков Д.В., mail: zhukdv@ngs.ru

**Для цитирования:** Жуков Д.В., Рыбалко И.В. Морфологическое обоснование соматических осложнений при цементном эндопротезировании коленного и тазобедренного суставов. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (1): 14–19. doi: 10.15372/SSMJ20200102

Поступила в редакцию 19.09.2019

## MORPHOLOGICAL SUBSTANTIATION OF SOMATIC COMPLICATIONS DURING USE OF CEMENT IN KNEE AND HIP JOINT REPLACEMENT

Dmitriy Viktorovich ZHUKOV<sup>1</sup>, Ivan Vasilyevich RYBALKO<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

<sup>2</sup> State Novosibirsk Regional Clinical Hospital  
630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

Cement in joint replacement remains the main treatment method for patients with injuries and diseases of major joints. It allows eliminating patient's pain, correcting the axis and length of the limb, to restore the supportability of the limb and return the patient's activity. At the same time, it is a very complex treatment method, which requires careful preparation and a rather long postoperative rehabilitation period. Cement prosthetics are most often used in elderly patients with

osteoporosis, and, as a rule, with the presence of comorbidities that complicate surgical treatment, and occasionally prevent its implementation. The study of morphological changes occurring in organs and tissues is a necessary step in the study of pathogenesis. Thorough knowledge of these processes allows to develop pathogenetically based methods of prevention or to choose the most appropriate method of treatment. This determined the purpose of the study: on the basis of morphological, experimental data to study the features of somatic and cognitive complications that occur during cement endoprosthetics of the knee and hip joints. An experimental model (95 Wistar rats) of a femur fracture was used to study the effects of intramedullary administration of methyl methacrylate. The results were studied after 1 hour, after 1, 3, 7, 30 days. Histological studies (preparations of the femur, brain tissue, heart, lungs, liver, kidneys) were carried out according to standard methods. The results indicate the combined nature of the effects on the body: there is mechanical damage, thermal effects and toxic effects of the methyl methacrylate monomer. The experiment showed that «bone cement implantation syndrome» is not limited only to impaired function of the cardiovascular and respiratory systems, as well as data on impaired renal function, liver, and signs of postoperative cognitive dysfunction.

**Key words:** cement arthroplasty, joints, methyl methacrylate.

**Conflict of interests.** Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**Correspondence author:** Zhukov D. V., mail: zhukdv@ngs.ru

**Citation:** Zhukov D.V., Rybalko I.V. Morphological substantiation of somatic complications during use of cement in knee and hip joint replacement. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (1): 14–19. [In Russian]. doi 10.15372/SSMJ20200102

Received 19.09.19

Цементное эндопротезирование наиболее часто используется у пожилых пациентов с явлениями остеопороза и, как правило, с наличием сопутствующих заболеваний, осложняющих хирургическое лечение, а порой и препятствующих его выполнению [2–6]. Кроме отрицательного влияния костного цемента на ткани в местах его применения, обращают на себя внимание токсическое действие продуктов цемента на жизненно важные внутренние органы, такие как легкие, сердечно-сосудистая система, головной мозг, печень, мочевыделительная система [7–9, 12]. Рост осложнений с возрастом обусловлен в первую очередь тем, что у пожилых людей увеличивается количество и тяжесть сопутствующих заболеваний, снижается резистентность к стрессу [2, 5, 7–9, 12]. У этих пациентов уже до операции возник редокс-дисбаланс, уже состоялся сдвиг в сторону разрушения и катаболических процессов с активацией апоптоза [2, 5, 12]. Кроме того, у пожилых пациентов ослабевают репаративно-восстановительные функции [10–12], снижается тонус мышечно-связочного аппарата, нарастает тяжесть остеопороза [7, 9], повышается риск переломов костей [7, 8, 10].

Явная закономерность при развитии тех или иных осложнений прослеживается и в зависимости от сопутствующей патологии [3–5, 7, 8, 12]. Наибольшее количество осложнений принадлежит группе с сопутствующими системными заболеваниями [4, 7, 12]. Нарушение функции указанных органов приводит к тяжелому течению послеоперационного периода, вплоть до катастрофического исхода [3, 8, 10]. Если описание

локальных осложнений встречается в ряде публикаций, то систематизация и анализ соматических осложнений в литературе освещаются очень редко. Это стало одной из причин проведения данной работы.

Исследование морфологических изменений, происходящих в органах и тканях, является необходимым этапом изучения патогенеза [10, 12]. Доскональное знание этих процессов позволяет разработать патогенетически обоснованные способы и методики профилактики или выбрать наиболее адекватный метод лечения, что определило необходимость проведения экспериментально-морфологических исследований.

Цель исследования – на основе экспериментальных морфологических данных изучить особенности осложнений, возникающих при цементном эндопротезировании коленного и тазобедренного суставов.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальная часть работы заключалась в моделировании повреждения бедренной кости (дырчатый перелом кортикального слоя) с последующим внутрикостным введением костного цемента. Объектом исследования служили 95 самцов крыс линии Вистар. Уход за животными осуществлялся в соответствии с требованиями инструкции 12/313 МЗ РФ «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментальных биологических клиник» от 06.01.1973. С целью выявления особенностей реакции на введение костного цемента исследо-



вание проводилось в двух сериях (опытная и контрольная группы).

На наружной поверхности бедра осуществлялся доступ к диафизу бедренной кости. Выполнялась перфорация одного кортикального слоя в проксимальной части бедренной кости, второе отверстие выполнялось на уровне нижней трети диафиза, на расстоянии 1 см от первого. Затем с помощью шприца внутрикостно через проксимальное отверстие вводился метилметакрилат до появления костного цемента из дистально расположенного отверстия, средняя доза составила 0,1 мл. Такой методикой внутрикостного введения достигалось более плотное прилегание костного цемента к эндосту. Фрезевые отверстия пломбировались костным цементом. Контрольной группе животных выполнялась только перфорация одного кортикального слоя диафиза бедренной кости. Животные выводились из эксперимента через 1 ч, через 1, 3, 7, 30 суток.

Гистологическое исследование образцов тканей проводили по стандартной методике. Препараты бедренной кости, тканей головного мозга, сердца, легких, печени, почек фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина в течение двух суток. Затем препараты кости декальцинировали в охлажденном 1%-м растворе трилона Б в течение 2–4 суток при условии ежедневной смены декальцинирующего раствора. Далее осуществляли парафиновую проводку, изготавливали продольные срезы толщиной 7 мкм. Фиксированные препараты тканей головного мозга, сердца, легких, печени, почек и лимфатических узлов обезвоживали в серии спиртов возрастающей концентрации и заключали в смесь парафина. С помощью ротационного микротомы готовили срезы толщиной 5–7 мкм. Для получения морфологической картины в препаратах изучаемых тканей использовалась окраска гематоксилином и эозином (по Ван Гизону). С помощью стандартной сетки из 25 точек (площадь  $4,9 \times 10^4$  мкм<sup>2</sup>) и при увеличении микроскопа Axiostar Zeiss (Zeiss AG, Германия)  $\times 100$ ,  $\times 200$  определялась объемная плотность альтерации ткани (дистрофия, некроз), некроз эндотелия, плотность воспалительных инфильтратов. Фрагментация и гемолиз эритроцитов в сосудах, тромбоз оценивали в баллах [1].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При введении метилметакрилата сумма деструктивных изменений **костной ткани** в экспериментальной группе превышала показатели контрольной группы на всех сроках эксперимен-

та. Регенерация костной ткани отсутствовала до конца наблюдения.

Через *1 сутки* в препаратах часть костной ткани, соприкасающейся с цементом, некротизирована, представлена в виде неровной изъеденной поверхности с мелкими фрагментами костной ткани. Здесь же некротизированный костный мозг. На некотором удалении от места введения цемента также видны изменения костной ткани: запустевшие лакуны остеоцитов, нарушение целостности матрикса в поверхностных каналах. Вокруг обломков костной ткани и некротически измененного костного мозга видны плотные инфильтраты – реакция на термическое воздействие. Все эти изменения подтверждают выраженное агрессивное комбинированное воздействие на костную ткань. Здесь имеется механическое и термическое воздействие, что подтверждает сосудистая реакция – расширенные, тромбированные сосуды, разрушенные эритроциты. Вместе с тем присутствует химическое повреждение костной ткани – вокруг очага наблюдается макрофагальная реакция, демаркация очага некроза. Таким образом, можно утверждать о наличии комбинированного повреждения костной ткани.

Дальнейшее наблюдение за местными изменениями показывает реактивность организма, его возможности противостоять агрессии и способность к восстановлению.

*3 суток.* В сравнении с первыми сутками изменения незначительные. Сохраняется некроз костной ткани и костного мозга. В центре очага повреждения сформировалась полость, заполненная некротизированными массами. На границе с очагом повреждения расположены мелкие фрагменты костной ткани, сохраняются кровоизлияния. На некотором отдалении от очага повреждения выражена сосудистая реакция, наблюдается фрагментация костной ткани по типу микропереломов. Костные балки безостеоцитные. Признаки остеогенеза отсутствуют.

*7 суток.* В зоне введения цемента происходит формирование кисты, в которой кроме «обрывков» костной ткани и некротических масс наблюдаются включения цемента.

*30 суток.* В этот период наблюдения видно, что происходит четкое отграничение поврежденной и сохранившейся ткани. Начинают проявляться признаки регенерации, но в силу того что присутствовало термическое и токсическое повреждение, которое распространялось значительно дальше от очага механического воздействия, на отдалении от центра видны очаги некрозов и дефрагментации без признаков регенерации. Здесь же зона с активизацией патологического остеогенеза и участки формирования нормально-

го остеогенеза. Реакция костной ткани в этот период показывает, что механизм регенерации еще не восстановлен: где-то сохраняются катаболические процессы, где-то процесс носит неправильный, патологический характер, а где-то происходит нормальный остеогенез.

**В сердце** определяется отек, стаз, дистрофия кардиомиоцитов с нарастанием альтерации до баллонной дистрофии и некрозов в ходе эксперимента, с отеком стромы и периваскулярными инфильтратами к концу седьмых суток и сохраняющимися до конца эксперимента. При морфометрическом исследовании сердца через 12 ч после операции показатель альтерации кардиомиоцитов увеличивается по сравнению с контролем в 1,6 раза с выраженным нарастанием по седьмые сутки эксперимента. Максимальная деструкция кардиомиоцитов отмечена к концу третьих суток эксперимента с преобладанием некроза кардиомиоцитов и эндотелия сосудов. К седьмым суткам постепенно снижается показатель альтерации за счет уменьшения объемной плотности дистрофии кардиомиоцитов; тромбы и гемолиз эритроцитов в единичных сосудах. К 30-м суткам остаются мелкие очаги слабо выраженного продуктивного воспаления с формированием очагов кардиосклероза.

В контрольной группе через 1 ч после операции **легкие** неравномерно полнокровны, наблюдаются единичные точечные кровоизлияния под висцеральной плеврой, повсеместно венозный застой, который постепенно разрешается к концу эксперимента. Макроскопическая картина в экспериментальной группе – мелкие субплевральные кровоизлияния, более центрально расположенные обширные кровоизлияния, очаги скопления отечной жидкости в альвеолах. Далее представлены результаты опытной группы.

На 1–3-и сутки эксперимента – легкие неравномерно полнокровны, увеличивается число точечных кровоизлияний на плевре, наблюдается умеренный отек. К концу седьмых суток – легкие неравномерной плотности, с мелкими, местами сливающимися кровоизлияниями под висцеральной плеврой. К 30-м суткам – легкие неравномерно полнокровны, наблюдается умеренный отек, кровоизлияния отсутствуют.

При гистологическом исследовании: в легких через 1 ч – гемолиз и деформация эритроцитов в сосудах микроциркуляторного русла, некроз эндотелиальных клеток и единичные мелкие тромбы и кровоизлияния. На первые сутки – нарастающий венозный застой, кровоизлияния, стаз и мелкие тромбы в сосудах, гемолиз эритроцитов и некроз эндотелия во всех полях зрения. На третьи сутки сохраняются расстройства кровообра-

щения. Гемолиз эритроцитов и некроз эндотелиоцитов определяются не во всех полях зрения, но в каждом третьем поле зрения микроскопа имеется перибронхиальная и периваскулярная лимфоидная инфильтрация. К концу седьмых суток – умеренный венозный застой, отек, умеренный стаз эритроцитов в сосудах, определяются гиалиновые тромбы в единичных сосудах, но значительное расширение площади лимфоидных инфильтратов с формированием 1–3 аттенуированных фолликулов. На 30-е сутки снижается отек, нет деформированных эритроцитов, гемолиза и тромбов в мелких сосудах, исчезает периваскулярная, но остается перибронхиальная лимфоидно-макрофагальная инфильтрация с единичными лимфоидными фолликулами.

**Динамика изменений в печени.** В контрольной группе отмечаются острое венозное полнокровие в центре долек, умеренно выраженный отек, гидропическая дистрофия единичных клеток на периферии долек печени. Процент альтерации гепатоцитов в дольке составляет  $2,3 \pm 0,77$ .

В эксперименте: через 1 ч после операции балочное строение печени сохранено, имеется стаз в центральных венах и умеренный отек. Количество дистрофически измененных с бледными ядрами гепатоцитов в центре и на периферии дольки приблизительно равно и не превышает  $6,15 \pm 1,43$  %. К концу первых суток в центральных венах и межбалочных капиллярах сохраняется стаз, незначительно нарастает альтерация – до некроза единичных гепатоцитов. Количество поврежденных клеток в центре и на периферии дольки увеличивается до 11,5 %. Через неделю эксперимента в печени нарастает белковая и жировая дистрофия гепатоцитов – появляются просветленные, типа «песочных часов». Альтерация клеток печени на периферии дольки снижается до  $16,24 \pm 1,05$  % – уменьшается токсическое повреждение. На 30-е сутки при исследовании печени наблюдается стаз, гидропическая дистрофия, вплоть до баллонной. В гепатоцитах, в центре долек, слабый стаз в портальных трактах. Определяются диссеминированные мелкие очаги из лимфоцитов, макрофагов на месте погибших гепатоцитов. Альтерация в центральной и периферической частях дольки не превышает соответственно  $6 \pm 0,5$  и  $9 \pm 0,75$  % и становится даже ниже, чем в первые сутки.

Таким образом, определяется токсическое повреждение гепатоцитов с максимальным нарастанием повреждения печени на 7-е сутки. К 30-м суткам эксперимента по гистологическим и морфометрическим данным не определяется токсическое повреждение печени, однако имеются очаги продуктивного гепатита.

**Динамика изменений в почках.** Через 1 ч после операции в контрольной группе изменения в почках носят очаговый характер: неравномерное полнокровие, ишемия отдельных клубочков, диапедезные кровоизлияния в строме мозгового вещества, количество поврежденных нефроцитов – до 1,9 %.

В экспериментальной группе: через 1 ч определяются умеренная ишемия, стаз и диапедезные очаговые кровоизлияния в коре, некроз отдельных нефроцитов (не превышает 1,9 %), стаз и единичные лимфоциты в строме лоханки, единичные цилиндры в просвете канальцев. Первые сутки: стаз в капиллярах клубочков, сужение просвета капсулы Шумлянского – Боумэна, диапедезные кровоизлияния в строме, белковая дистрофия и некроз до 3,5 % эпителиоцитов канальцев кортикальной зоны. Через трое суток в почке определяются венозный застой, фибриновые тромбы в капиллярах клубочков, отек медуллярного, набухание и слабая белковая гидропическая дистрофия эпителия почечных канальцев. Увеличивается до 10 % количество нефроцитов в состоянии некроза и слущенных в просвет канальцев. Через неделю: резко сужен просвет проксимальных канальцев, стаз, венозный застой, диапедезные кровоизлияния в мозговом слое, дистрофия эпителия коры (гидропическая дистрофия эпителия проксимальных и дистальных канальцев и белок в просвете проксимальных), полнокровие, стаз в отдельных клубочках, фибриновые слепки в просвете капсулы Шумлянского – Боумэна, альтерация нефроцитов до 15 %. На 30-е сутки: снижение количества поврежденных клеток до 10 %, что соответствует уровню трех суток, уменьшается стаз, однако в канальцах по-прежнему определяются единичные цилиндры.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, воздействие костного цемента носит комбинированный характер – имеется механическое повреждение, термическое воздействие, токсическое влияние мономера метилметакрилата. Комбинированное воздействие на костную ткань замедляет процесс репаративного остеогенеза. Изменения находят отражение в реакции органов и систем, в их структурных изменениях. Чем более выраженное воздействие происходит на костную ткань, тем более выраженные структурные изменения наблюдаются и во внутренних органах. Они носят строгий хронологический характер: в ближайший послеоперационный период проявляется реакция сердечно-сосудистой и дыхательной систем. На третьи сутки возникает выраженная реакция со стороны

почек, а к концу недели наибольшие альтеративные процессы происходят в печени. Учитывая реакцию органов и систем, хронологическую закономерность их возникновения, можно рекомендовать и выполнение профилактики ожидаемых осложнений со стороны изучаемых органов в указанные периоды. Медикаментозная поддержка может осуществляться как в отдельные послеоперационные периоды, так и комплексно, не дожидаясь выраженной реакции соматических органов или возникновения осложнений. Степень воздействия на костную ткань метилметакрилата имеет отражение в выраженности структурных изменений внутренних органов, и профилактика возникновения соматических осложнений оптимизирует процесс репаративной регенерации костной ткани.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. 381 с.
2. Avtandilov G.G. Medical morphometry. Moscow: Meditsina, 1990. 381 p. [In Russian].
3. Алиев М.Д. Эндопротезирование как основа онкоортопедии. *Поволж. онкол. вестн.* 2012; (2): 14–19.
4. Aliev M.D. Joint replacement as the basis of oncology orthopedics. *Povolzhskiy onkologicheskii vestnik = Oncology Bulletin of the Volga Region.* 2012; (2): 14–19. [In Russian].
5. Байтов В.С., Ганчуков Е.Б. Инфекционные осложнения при тотальном эндопротезировании коленного сустава. *Соврем. пробл. науки и образования.* 2017; (5): 123–128.
6. Baitov V.S., Ganchukov E.B. Infectious complications of total knee joint arthroplasty. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2017; 5: 123–128. [In Russian].
7. Волокитина Е.А. Локальные интраоперационные и ранние послеоперационные осложнения эндопротезирования тазобедренного сустава. *Гений ортопедии.* 2009; (3): 71–77.
8. Volokitina E.A. Local intraoperative and early postoperative complications of hip arthroplasty. *Geniy ortopedii = Genius of Orthopaedics.* 2009; (3): 71–77. [In Russian].
9. Горяев Р.С., Соколовский А.В., Рычков И.А. Синдром имплантации костного цемента при эндопротезировании крупных суставов у онкологических больных. *Саркомы костей, мягк. тканей и опухоли кожи.* 2015; (1): 8–16.
10. Goryaev R.S., Sokolovsky A.V., Rychkov I.A. Syndrome bone cement implantation in arthroplasty of large joints in cancer patients. *Sarkomy kostey, myagkikh tkaney i opukholi kozhi = Sarcomas of Bones, Soft Tissues and Skin Tumors.* 2015; (1): 8–16. [In Russian].



6. Загородний Н.В. Эндопротезирование тазобедренного сустава. Основы и практика. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 704 с.
- Zagorodny N.V. Hip endoprosthesis. Basics and practice. Guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 704 p. [In Russian].
7. Карякина Е.В., Гладков Е.В., Пучиньян Д.М., Персова Е.А. Ремоделирование костной ткани после тотального эндопротезирования мужчин с коксартрозом и остеопенией различной степени. *Международн. журн. прикл. и фундамент. исследований*. 2017; (4-3): 511–515.
- Karyakina E.V., Gladkov E.V., Puchinyan D.M., Persova E.A. Remodeling of bone after total hip replacement in men with osteoporosis and osteopenia varying degrees. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research*. 2017; (4-3): 511–515. [In Russian].
8. Максимов А.Л., Горбач Е.Н., Каминский А.В. Анализ причин асептической нестабильности эндопротеза тазобедренного сустава компании «АЛТИМЕД». *Соврем. пробл. науки и образования*. 2012; (5): 43–45.
- Maximov A.L., Gorbach E.N., Kaminsky A.V. Analysis of the causes of aseptic instability of the hip joint endoprosthesis of «ALTIMED» company. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2012; (5): 43–45. [In Russian]
9. Слободской А.Б., Осинцев Е.Ю., Лежнев А.Г. Осложнения после эндопротезирования тазобедренного сустава. *Вестн. травматологии и ортопедии*. 2011; (3): 59–63.
- Slobodskoy A.B., Osintsev E.Yu., Lezhnev A.G. Complications after hip arthroplasty. *Vestnik travmatologii i ortopedii = Reporter of Traumatology and Orthopedics*. 2011; (3): 59–63. [In Russian].
10. Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Коваленко А.Н., Черный А.Ж., Муравьева Ю.В., Гончаров М.Ю. Данные регистра эндопротезирования тазобедренного сустава РНИИТО им. Р.Р. Вредена за 2007–2012 годы. *Травматология и ортопедия России*. 2013; (3): 167–190. doi: 10.21823/2311-2905-2013-3-167-190
- Tikhilov R.M., Shubnyakov I.I., Kovalenko A.N., Cherniy A.Zh., Muravyeva Yu.V., Goncharov M.Yu. Data of hip arthroplasty registry of Vreden Institute for the period 2007–2012 years. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2013; (3): 167–190. [In Russian]. doi: 10.21823/2311-2905-2013-3-167-190
11. Федосеев А.В., Аль Мансур А.Ю., Литвинов А.А., Чекушин А.А., Филоненко П.С., Бондарева Ю.А., Зайцева Е.А. Соматические осложнения при эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов пожилого возраста. *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова*. 2014; (1): 121–124.
- Fedoseev A.V., Al Mansur A.Yu., Litvinov A.A., Chekushin A.A., Filonenko P.S., Bondareva Yu.A., Zaitseva E.A. Medical complications in hip joint arthroplasty in elderly patients. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika Ivana Petrovicha Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2014; (1): 121–124. [In Russian]
12. Федосеев А.В., Литвинов А.А., Чекушин А.А., Филоненко П.С., Аль Мансур А.Ю., Юрчикова Е.Е. Проблемы цементной фиксации компонентов при первичном эндопротезировании тазобедренного сустава у больных с переломами шейки бедренной кости (обзор литературы). *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова*. 2015; (1): 168–174.
- Fedoseyev A.V., Litvinov A.A., Chekushin A.A., Filonenko P.S., Al Mansur A.Yu., Yurchikova E.E. The problems of cement fixation of hip prosthesis components in patients with hip fracture (review). *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika Ivana Petrovicha Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2015; (1): 168–174. [In Russian].

#### Сведения об авторах:

Жуков Д.В., к.м.н., ORCID: 0000-0002-4334-217x, e-mail: zhukdv@ngs.ru

Рыбалко И.В., ORCID: 0000-0002-1326-1811, e-mail: ivanrybalko@yandex.ru

#### Information about authors:

Zhukov D.V., candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4334-217x, e-mail: zhukdv@ngs.ru

Rybalko I.V., ORCID: 0000-0002-1326-1811, e-mail: ivanrybalko@yandex.ru



**ПРОГРАММА ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ДЕТЯМ  
В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ**

**Иван Анатольевич ПОРШЕННИКОВ<sup>1,2</sup>, Александр Юрьевич БЫКОВ<sup>2</sup>,  
Мария Александровна КОРОБЕЙНИКОВА<sup>1</sup>, Екатерина Геннадьевна ЮШИНА<sup>1</sup>,  
Владимир Николаевич ПАВЛИК<sup>1</sup>, Елена Евгеньевна ЩЁКИНА<sup>1</sup>,  
Константин Юрьевич БЕЛОБОРОДОВ<sup>1</sup>, Кирилл Андреевич ГРЯЗНОВ<sup>1</sup>,  
Светлана Викторовна ДАНЧЕНКО<sup>1</sup>, Анна Байназаровна НИКУЛИНА<sup>1,2</sup>,  
Ирина Геннадьевна ГРИНБЕРГ<sup>1</sup>, Елена Ивановна СТРЕЛЬЦОВА<sup>1,2</sup>,  
Анатолий Васильевич ЮДАНОВ<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
6300087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Цель исследования – изучить непосредственные и отдаленные результаты педиатрической программы ортотопической трансплантации печени (ОТП) в Новосибирской области. **Материал и методы.** В ретроспективное исследование включены 24 пациента в возрасте  $72 \pm 74,8$  месяца (от 4 до 212 месяцев, медиана – 20 месяцев) с массой тела  $21,7 \pm 18,1$  кг (от 4,5 до 55 кг, медиана – 12,5 кг). В двух (8,3 %) случаях использована целая печень от посмертного донора, в 19 (79,2 %) случаях выполнена трансплантация фрагмента печени от родственного донора, в трех (12,5 %) случаях пересажен фрагментарный трупный трансплантат (reduced-size или split). **Результаты.** Обсуждены особенности сосудистой и билиарной реконструкции при различных типах трансплантации печени. Частота сосудистых и билиарных осложнений составила 8,3 и 20,8 % соответственно. Продолжительность госпитализации в отделении реанимации и интенсивной терапии равнялась  $9 \pm 5,1$  дня (от 4 до 22 дней, медиана – 8 дней), общая продолжительность госпитализации после ОТП –  $40 \pm 25,4$  дня (от 19 до 136 дней, медиана – 32). Ранняя дисфункция трансплантатов зафиксирована у двух (8,3 %) реципиентов. Периоперационная летальность (до 90 суток) отсутствовала. 5-летняя выживаемость реципиентов и трансплантатов составила 95 и 88 % соответственно. **Заключение.** В Новосибирской области создана программа трансплантации печени детям с результатами, сопоставимыми с данными ведущих мировых и российских центров.

**Ключевые слова:** трансплантация печени детям, педиатрическая трансплантация печени, трансплантация левого латерального сектора, трансплантация печени от родственного донора, результаты трансплантации печени.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Финансирование.** Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

**Автор для переписки:** Поршенников И.А., e-mail: porshennikov@oblmed.nsk.ru

**Для цитирования:** Поршенников И.А., Быков А.Ю., Коробейникова М.А., Юшина Е.Г., Павлик В.Н., Щёкина Е.Е., Белобородов К.Ю., Грязнов К.А., Данченко С.В., Никулина А.Б., Гринберг И.Г., Стрельцова Е.И., Юданов А.В. Программа трансплантации печени детям в Новосибирской области. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (1): 20–30. doi 10.15372/SSMJ20200103

Поступила в редакцию 06.11.2019

## NOVOSIBIRSK REGION PROGRAM OF THE LIVER TRANSPLANTATION IN CHILDREN

Ivan Anatolyevich PORSHENNIKOV<sup>1,2</sup>, Alexander Yurievich BYKOV<sup>2</sup>,  
Maria Aleksandrovna KOROBAYNIKOVA<sup>1</sup>, Ekaterina Gennadyevna YUSHINA<sup>1</sup>,  
Vladimir Nikolaevich PAVLIK<sup>1</sup>, Elena Evgenyevna SHCHEKINA<sup>1</sup>,  
Konstantin Yuryevich BELOBORODOV<sup>1</sup>, Kirill Andreevich GRYAZNOV<sup>1</sup>,  
Svetlana Viktorovna DANCHENKO<sup>1</sup>, Anna Baynazarovna NIKULINA<sup>1,2</sup>,  
Irina Gennadievna GRINBERG<sup>1</sup>, Elena Ivanovna STRELTSOVA<sup>1,2</sup>,  
Anatoly Vasilyevich YUDANOV<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> State Novosibirsk Regional Clinical Hospital  
6300087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

The aim of the study was to analyze the early and late outcomes of pediatric liver transplantation (LTx) program in the Novosibirsk region. **Material and Methods.** The retrospective study included 24 patients aged  $72 \pm 74.8$  months (from 4 to 212 months, median – 20 months) with a body weight of  $21.7 \pm 18.1$  kg (from 4.5 to 55 kg, median – 12.5 kg). Two (8.3 %) cadaveric whole liver grafts, 19 (79.2 %) living donor liver grafts, and 3 (12.5 %) cadaveric liver fragments (reduced-size or split-liver) were transplanted. **Results.** The features of vascular and biliary reconstruction in different types of LTx are discussed. The incidence of vascular and biliary complications was 8.3 and 20.8%, respectively. The patients stayed in the intensive care unit for  $9 \pm 5.1$  days (from 4 to 22 days, median 8 days) and total length of hospital stay was for  $40 \pm 25.4$  days (from 19 to 136 days, median 32 days). Two (8.3 %) recipients had early graft dysfunction. Perioperative mortality (up to 90 days) was absent. The overall 5-year patient and graft survival rates were 95 and 88 %, respectively. **Conclusion.** The Novosibirsk region has a pediatric LTx program with outcomes comparable to the data of the leading world and Russian centers.

**Key words:** liver transplantation in children, pediatric liver transplantation, left lateral section liver transplantation, living-related donor liver transplantation, liver transplantation outcomes.

**Conflict of interests.** Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**Correspondence author:** Porshennikov I.A., e-mail: porshennikov@oblmed.nsk.ru

**Citation:** Porshennikov I.A., Bykov A.Yu., Korobeynikova M.A., Yushina E.G., Pavlik V.N., Shchekina E.E., Beloborodov K.Yu., Gryaznov K.A., Danchenko S.V., Nikulina A.B., Grinberg I.G., Streltsova E.I., Yudanov A.V. Novosibirsk region program of the liver transplantation in children. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (1): 20–30. [In Russian]. doi 10.15372/SSMJ20200103

Received 06.11.19

Первая в мире ортотопическая трансплантация печени (ОТП) человеку была выполнена Т. Starzl в 1963 г. [11]. На сегодняшний день эта технология давно уже перестала быть экспериментальной процедурой и рутинно используется в мире как эффективным метод при терминальных диффузных и очаговых заболеваниях печени, в том числе и у пациентов педиатрической группы. В Российской Федерации ежегодно увеличивается количество как трансплантаций печени, так и выполняющих их центров, однако, к сожалению, обеспеченность населения этим видом медицинской помощи остается на низком уровне. Согласно данным регистра Российского транс-

плантологического общества, в 2018 г. в нашей стране было выполнено 505 ОТП (3,4 на 1 млн населения) в 28 центрах, при этом можно констатировать, что лишь в четырех центрах количество операций превысило 20 в год [2].

Первая в Новосибирской области трансплантация печени была выполнена в августе 2010 года в ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (ГБУЗ НСО ГНОКБ), и по состоянию на сентябрь 2019 г. мы располагаем опытом 237 ОТП, выполненных 226 реципиентам, включая 84 трансплантации фрагментов печени и 11 случаев ретрансплантации. Динамика трансплантационной актив-



**Рис. 1.** Трансплантационная активность и развитие программы в ГБУЗ НСО ГНОКБ: 2010 – первая трансплантация печени от посмертного донора взрослому; 2012 – трансплантация печени от посмертного донора ребенку (подростку); 2013 – трансплантация правой половины печени от родственного донора взрослому; 2013 – гипотермическая резекция печени; 2015 – трансплантация левого латерального сектора от родственного донора младенцу; 2015 – split-трансплантация печени двум взрослым; 2016 – трансплантация левого латерального сектора от посмертного донора младенцу; 2018 – одновременная трансплантация левой половины печени и почки ребенку

**Fig. 1.** Transplant activity and program development in NSRCH: 2010 – first cadaveric liver transplantation to an adult; 2012 – cadaveric liver transplantation to a child (teenager); 2013 – right hemiliver transplantation from related donor to an adult; 2013 – hypothermic liver resection; 2015 – left lateral section liver transplantation from related donor to a baby; 2015 – full right – full left split liver transplantation to two adults; 2016 – left lateral section liver transplantation from cadaveric donor to a baby; 2018 – combined left hemiliver and kidney transplantation to a child

ности и основные этапы развития программы представлены на рис. 1, и мы с удовлетворением можем констатировать, что за 10 лет усилиями междисциплинарной команды в ГБУЗ НСО ГНОКБ создана высокотехнологичная и развитая «печеночная» программа с результатами, сопоставимыми с данными ведущих российских центров и крупных мировых регистров [1, 4, 6], а Новосибирская область является одним из наиболее обеспеченных данным видом медицинской помощи регионов в России (13,3 на 1 млн населения, 37 ОТП в 2018 г.). Особенностью нашей программы является то, что она сочетает в себе трансплантационный и резекционный разделы: мы серийно выполняем любые варианты трансплантаций и резекций печени реципиентам любых возрастных групп.

Накопленный опыт родственных трансплантаций фрагментов печени взрослым реципиентам позволил нам подойти к реализации педиатрической программы. Она стартовала в ГБУЗ НСО ГНОКБ в 2015 г., когда мы выполнили трансплантацию левого латерального сектора 9-месячному ребенку с билиарной атрезией, до этого вре-

мени операции у детей старшего возраста были единичными. На сегодняшний день ГБУЗ НСО ГНОКБ является одной из трех медицинских организаций в России, оказывающих данный вид медицинской помощи педиатрическому контингенту [2]. Цель настоящей работы – ретроспективный анализ непосредственных и отдаленных результатов программы трансплантации печени детям в Новосибирской области.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За время функционирования трансплантационной программы в отделении трансплантации органов ГБУЗ НСО ГНОКБ выполнено 24 трансплантации печени детям (10,1 % от общей серии) в возрасте от 4 месяцев до 17 лет, средний возраст составил  $72 \pm 74,8$  месяца (от 4 до 212, медиана – 20 месяцев). В двух (8,3 %) случаях использована целая печень от посмертного донора, в 19 (79,2 %) выполнена трансплантация фрагмента печени от родственного донора, в трех (12,5 %) пересажен фрагментарный трупный трансплантат. Все пациенты (или их законные

представители) подписали информированное согласие, включающее информацию о возможности использования их данных в исследовательских целях.

**Анестезиологическое и хирургическое обеспечение трансплантаций.** Все вмешательства выполнены в условиях многокомпонентной комбинированной анестезии на основе севофлюрана с грудной эпидуральной анальгезией ропивакаином, тотальной миоплегией и искусственной вентилацией легких. В течение всех вмешательств осуществлялись инвазивный мониторинг артериального и центрального венозного давлений, ЭКГ, центральной температуры тела, контроль кислотно-щелочного состояния, газового состава крови, содержания электролитов и лактата, активированного времени свертывания крови или тромбоэластографии, пульсоксиметрия и капнография. Температурный баланс поддерживался при помощи термостабилизирующего матраца и системы конвекционного обогрева пациента. В двух (8,3 %) случаях трансплантаций целой печени от посмертного донора выполнялась реинфузия крови с использованием аппарата C.A.T.S. plus (Fresenius Medical Care AG, Германия). В одном (4,7 %) случае имелась необходимость интраоперационной постоянной заместительной почечной терапии, которая выполнена на гемопроцессоре multiFiltrate (Fresenius Medical Care AG) с гемофильтром AV1000S. Трансекция паренхимы донорской печени при получении фрагментарных трансплантатов производилась ультразвуковыми ножницами Lotus (BOWA-electronic GmbH & Co. KG, Германия) и деструктором-аспиратором CUSA Excel (Integra LifeSciences, США), комбинированным с электрохирургическим генератором Force FX (Medtronic, Ирландия). Все фрагментарные трансплантаты от посмертных доноров получены с использованием техники *in situ* сплиттинга [10].

**Иммunosупрессивная терапия в послеоперационном периоде.** У всех реципиентов применена индукция базиликсимабом. Основной схемой иммуносупрессии была двухкомпонентная на основе такролимуса в комбинации с глюкокортикоидными препаратами с постепенной редукцией дозы последних.

**Статистика.** Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ( $M \pm SD$ ), также указаны медиана (Me), максимальные (min) и максимальные (max) значения; номинальные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования ( $n, \%$ ). Изучены демографические особенности, предоперационные характеристики больных, параметры опе-

раций и послеоперационный период. Оценена частота развития печеночной недостаточности в посттрансплантационном периоде согласно критериям K.M. Olthoff et al. [8], сосудистых и билиарных осложнений. Желчеистечения классифицированы в соответствии с определениями ISGLS [7]. Выживаемости рассчитаны по методу Каплана – Майера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Демографические характеристики, предоперационные данные реципиентов и распределение типов трансплантатов представлены в табл. 1. Десять (41,7 %) трансплантаций были выполнены младенцам в возрасте менее 12 мес., шесть (25 %) – детям в возрасте от 1 до 9 лет, восемь (33,3 %) – подросткам в возрасте от 10 до 17 лет. Показания к трансплантации суммированы в табл. 2. Все трансплантации выполнены от АВ0-идентичных/совместимых доноров. В одном (4,2 %) случае у пациента с аутосомно-рецессивным поликистозом и фиброзом печени выполнена одномоментная трансплантация левой половины печени и почки от посмертного донора (см. рис. 1). Тип трансплантата выбирался в зависимости от массы тела реципиента. У детей массой тела менее 15 кг для трансплантации преимущественно использовали левый латеральный сектор, в одном случае у ребенка с массой тела 4,5 кг был использован моноsegmentарный трансплантат (Sg2), полученный от отца (рис. 2). Протокол обследования всех родственных доноров включал компьютерно-томографическую волюметрию для определения соотношения массы перспективного трансплантата к массе тела реципиента (GRWR), при этом расхождение с реальной массой полученного фрагмента печени не превышало 10 %.

**Гепатэктомия** у 22 (91,7 %) реципиентов выполнена с сохранением ретропеченочного сегмента нижней полой вены, в двух (8,3 %) случаях трансплантации целой печени от посмертного донора нижняя полая вена была резецирована *en bloc* с удаляемой печенью.

**Кавальная реконструкция** в обоих случаях трансплантации целой печени выполнена в «классическом» варианте.

При трансплантации правой половины печени венозный отток от трансплантата восстанавливался посредством гепатикокавального анастомоза между правой печеночной веной и нижней полой веной реципиента в области устья правой печеночной вены, при этом мы искусственно не увеличивали диаметр анастомоза, продлевая разрез на нижнюю полую вену реципиента. В одном



Таблица 1. Характеристики реципиентов и трансплантатов

Table 1. Recipients and transplants characteristics

Показатель	Значение
Возраст реципиентов, мес.	72 ± 74,8; 20 (4–212)
Пол реципиентов	
мужской	10 (41,7 %)
женский	14 (58,3 %)
Масса реципиентов, кг	21,7 ± 18,1; 12,5 (4,5–55)
Индекс MELD/PELD	17,8 ± 12,0; 15 (4–45)
Масса трансплантатов, г	448 ± 336,4; 335 (140–1400)
Соотношение GRWR	2,80 ± 1,41; 2,75 (0,6–7,3)
Вид использованного трансплантата, n (%)	
целая печень	2 (8,3)
правая половина от родственного донора	3 (12,5)
левая половина от родственного донора	5 (20,8)
левый латеральный сектор от родственного донора	10 (41,7)
Sg2 от родственного донора	1 (4,2)
левая половина от посмертного донора	2 (8,3)
левый латеральный сектор от посмертного донора	1 (4,2)

Примечание. Индекс PELD рассчитан для реципиентов моложе 12 лет (MELD – Model for End-stage Liver Disease, PELD – Pediatric End-stage Liver Disease).

Таблица 2. Показания к трансплантации печени

Table 2. Indications for liver transplantation

Показание	n (%)
Врожденные заболевания	14 (58,3)
билиарная атрезия	8 (33,3)
прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаза	2 (8,3)
болезнь Кароли	2 (8,3)
синдром Криглера – Найяра 1 типа	1 (4,2)
фиброз печени + аутосомно-рецессивный поликистоз почек*	1 (4,2)
Острая печеночная недостаточность	2 (8,3)
Криптогенный цирроз печени	5 (20,8)
Первичный склерозирующий холангит	1 (4,2)
Альвеококкоз	2 (8,3)

\* Одномоментная трансплантация левой половины печени и почки от посмертного донора.

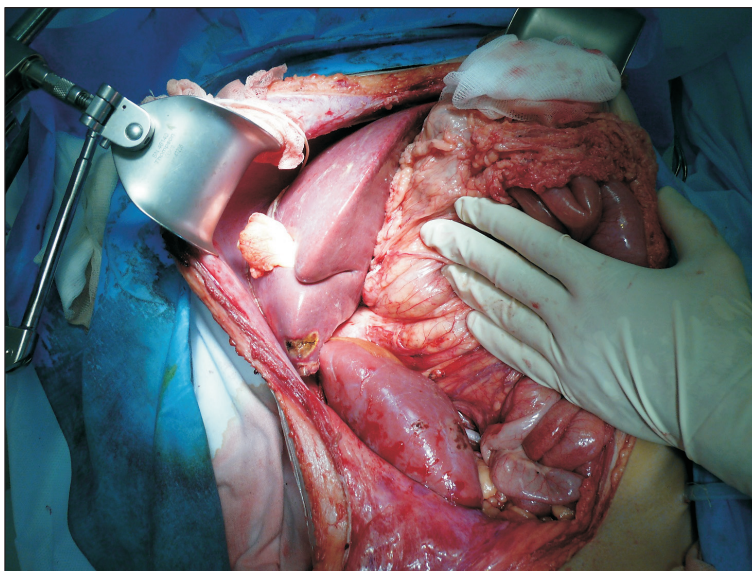
(4,2 %) случае сформировано два гепатикокавалевых анастомоза, в одном (4,2 %) случае для дополнительной реконструкции венозного оттока от Sg8 трансплантата была использована аутовенозная вставка из нижней брыжеечной вены реципиента, анастомозированная с нижней поллой веной.

При трансплантации левой половины печени кавальная реконструкция всегда выполнялась в варианте анастомоза между общими стволами левой и срединной печеночных вен трансплантата и реципиента.

При использовании фрагментов печени малых размеров венозный отток всегда восстанавливался посредством формирования гепатикокавалевых

анастомоза между левой печеночной веной трансплантата и объединенным устьем всех печеночных вен реципиента в условиях полного пережатия нижней поллой вены, в случаях значительного несоответствия диаметров отверстие в нижней поллой вене реципиента дополнительно рассекалось вниз. У реципиентов малых антропометрических параметров венозные анастомозы формировались с использованием биодеградируемых нитей PDS II 5/0–6/0 (Ethicon, США).

**Портальная реконструкция** во всех случаях выполнена с нативной воротной веной. Наиболее трудоемкой она была в случаях с фрагментами малых размеров ввиду значительного несоответствия с диаметром воротных вен реципиента



*Рис. 2. Вид имплантированных левой половины печени и почки от посмертного донора в организме 10-летнего ребенка с массой тела 26 кг*

*Fig. 2. View of the left hemiliver and kidney from cadaveric donor implanted in the body of a 10-year-old child weighting 26 kg*

и трансплантата (см. рис. 2). При гепатэктомии в этих случаях всегда сохранялись правая и левая воротные вены, с объединенным устьем которых и формировался портопортальный анастомоз нитью PDS II 6/0–7/0 (Ethicon).

**Артериальная реконструкция** у всех реципиентов выполнена из бассейна печеночных артерий. Два артериальных анастомоза сформированы в одном (4,2 %) случае при трансплантации левого латерального сектора с наличием стандартной и aberrантной (из бассейна левой желудочной) левых печеночных артерий. В другом подобном случае (левый латеральный сектор с наличием двух артерий) aberrантная артерия была лигирована ввиду ее гемодинамической незначимости. При формировании артериальных анастомозов использовалась прецизионная техника, в шести (25 %) случаях артериальные анастомозы сформированы одиночными швами.

**Билиарная реконструкция** в варианте билиобилиарного анастомоза выполнена в 14 (58,3 %) случаях, в варианте билиодигестивного анастомоза – в 10 (41,7 %) случаях. Вне зависимости от типа все билиарные анастомозы сформированы одиночными швами «узлами наружу» нитью PDS II 6/0–7/0 (Ethicon). У трех (12,5 %) реципиентов желчные анастомозы выполнены без дренирования, у всех остальных – с наружными дренажами, в качестве которых использованы полиуретановые катетеры Certofix mono 16–18G (B. Braun Melsungen AG, Германия). В последних дополнительно формировали боковые от-

верстия и устанавливали антеградно за анастомоз через культю пузырного протока трансплантата при трансплантации целой печени или левой половины печени от посмертного донора, либо ретроградно за анастомоз через холедохотомическое отверстие в нативном протоке или через Y-образно выключенную петлю кишки (при билиодигестивном типе реконструкции) в случаях использования фрагментарных трансплантатов правой половины или левого латерального сектора печени. В ситуациях, когда формировалось более одного билиарного анастомоза либо анастомоз формировался с объединенными устьями протоков трансплантата, дренажи устанавливались в каждый из протоков последнего. Дренажи функционировали в течение 7–10 суток и при отсутствии проблем перекрывались после фистулографии для исключения потерь желчи. Целью наружного дренирования была возможность получения контролируемой ситуации в случае развития несостоятельности билиарного анастомоза, а принципиальным условием – свободное положение дренажа в просвете протока, что означало установку его для исключения билиарной гипертензии над анастомозом, а не для создания каркаса анастомоза.

**Интраоперационные проблемы** имели место в двух (8,3 %) случаях. В одном случае после артериальной реперфузии левого латерального сектора печени от родственного донора у ребенка с синдромом Криглера – Найяра 1-го типа (т.е. ребенка, у которого была удалена печень без цир-

Таблица 3. Непосредственные результаты трансплантаций  
Table 3. Immediate results of transplantations

Показатель	Значение
Кровопотеря, мл	418 ± 418,9; 225 (30–1400)
Пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии, дней	9 ± 5,1; 8 (4–22)
Пребывание в стационаре, дней	40 ± 25,4; 32 (19–136)
Ранняя дисфункция + первично не функционирующий трансплантат	3 + 0 (12,5 %)
Сосудистые осложнения в послеоперационном периоде, n (%)	2 (8,3)
артериальные	1 (4,2)
портальные	1 (4,2)
каваальной реконструкции	–
Билиарные осложнения в послеоперационном периоде, n (%)	5 (20,8)
желчеистечение Grade B (ISGLS)	2 (8,3)
желчеистечение Grade C (ISGLS)	1 (8,3)
анастомотическая стриктура	2 (8,3)
Периоперационная летальность	0

ротических изменений и, соответственно, без гипертрофии нативных артерий) с формированием двух артериальных анастомозов между правой и левой нативными печеночными артериями и стандартной и aberrантной левыми печеночными артериями трансплантата был зафиксирован тромбоз сначала первого, а затем и второго артериального анастомоза, что потребовало тромбэктомии и реконструкции обоих анастомозов. В другом случае, также при трансплантации левого латерального сектора ребенку с билиарной атрезией, интраоперационно после завершения артериальной реконструкции был зафиксирован тромбоз нативной воротной вены, кровоток восстановлен посредством тромбэктомии без реконструкции анастомоза. Примечательно, что оба этих события были верифицированы данными интраоперационной эхоскопии, выполнение которой мы считаем обязательным после завершения сосудистого этапа и перед ушиванием передней брюшной стенки у реципиентов фрагментарных печеночных трансплантатов. В обоих этих случаях дальнейшее течение послеоперационного периода протекало без сосудистых осложнений.

Непосредственные результаты трансплантаций суммированы в табл. 3.

**Сосудистые осложнения** зафиксированы у двух (8,3 %) реципиентов. В первом случае имело место значительное обеднение портального кровотока, зафиксированное в первые сутки послеоперационного периода данными эхоскопии и сопровождавшееся существенной элевацией ферментов цитолиза (АсАТ более 4000 Ед/л, АлАТ более 2500 Ед/л) без роста уровня лактата, снижения продукции желчи и клинических проявлений первично нефункционирующего трансплантата. На вторые сутки данными мультиспиральной компьютерной томографии

(МСКТ) верифицирован тромбоз воротной вены реципиента. На фоне консервативной терапии достигнут регресс ферментемии, нормализация функции пересаженной печени, ребенок выписан на 27-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии. Во втором случае на пятые сутки после трансплантации данными эхоскопии зафиксировано отсутствие артериальной перфузии трансплантата, сопровождавшееся элевацией ферментов цитолиза (АлАТ более 900 Ед/л, АсАТ более 1500 Ед/л). В результате проведенной экстренной регидратации и инфузии алпростатида произошло быстрое восстановление нормальной артериальной перфузии трансплантата, ситуация была расценена как периферический вазоспазм. В последующем имел место регресс проявлений печеночной недостаточности, но при этом было отмечено формирование участков ишемии трансплантата с длительными проявлениями синдрома системной воспалительной реакции без реализации в абсцессы на фоне многокомпонентной антибактериальной терапии, выписка на 48-е сутки в удовлетворительном состоянии.

В целом в нашей серии **ранняя дисфункция трансплантата** имела место у четырех (16,7 %) реципиентов, включая двух описанных выше клинических наблюдений и один случай трансплантации левой половины печени от родственного донора подростку с соотношением GRWR 0,6, расцененный как синдром small-for-size с положительным исходом на фоне консервативной терапии. Случаи первично нефункционирующего трансплантата и периоперационная (до 90 суток) летальность отсутствовали.

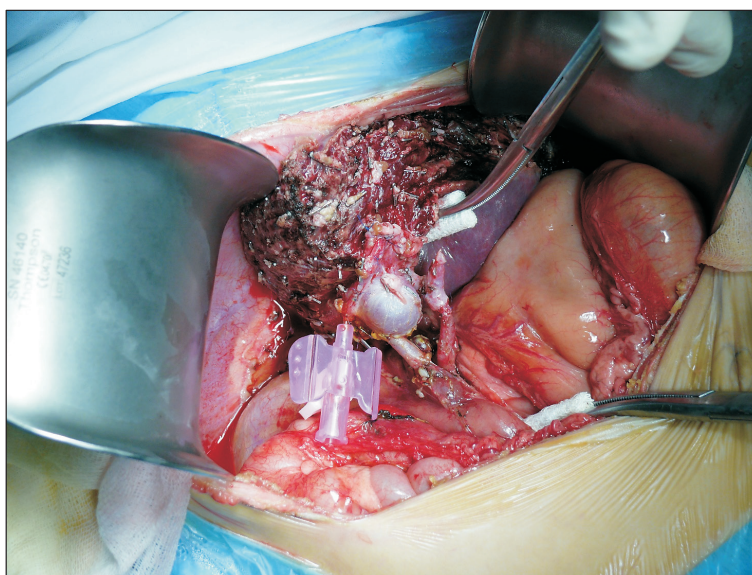
**Билиарные осложнения** после трансплантации печени зафиксированы у пяти (20,8 %) детей. В двух случаях имели место желчеистечения Grade B (ISGLS), потребовавшие длительного



дренирования с постепенным закрытием неполного желчного свища в сроки до 45 суток. В двух случаях после трансплантаций правой половины печени появились стриктуры билиобилиарных анастомозов, по поводу которых на 10-м и 12-м месяце выполнены реконструктивные вмешательства (в обоих случаях – бихолангиоеюноанастомозы на Y-образно выключенных петлях).

Еще один случай серьезного билиарного осложнения, развившегося у пятимесячного ребенка после моноsegmentарной трансплантации Sg2 печени от родственного донора по поводу билиарной атрезии, заслуживает детального описания. На 21-е сутки после данного вмешательства у реципиента по результатам МСКТ было зафиксировано наличие жидкостного скопления в правом поддиафрагмальном пространстве, выполнено его чрескожное пункционное дренирование катетером 6 Fr под ультразвуковой навигацией, эвакуировано 15 мл гноя с примесью желчи. На следующие сутки констатировано отсутствие положительной клинической динамики и неэффективное дренирование полости поддиафрагмального абсцесса, в связи с чем выполнена релапаротомия, вскрытие поддиафрагмального абсцесса объемом 40 мл и дренирование его по-

лости системой активной аспирации (рис. 3). На 42-е сутки по результатам фистулографии подтверждена несостоятельность холангиоеюноанастомоза, на 46-е сутки в связи с неэффективной функцией установленного за анастомоз через выключенную петлю кишки билиарного дренажа предпринята безуспешная попытка чрескожной чреспеченочной холангиостомии. На 48-е сутки выполнена релапаротомия, при которой констатировано наличие полной несостоятельности холангиоеюноанастомоза, с большими трудностями был идентифицирован проток трансплантата, выполнено транспеченочное дренирование, при этом дистальный конец катетера 6 Fr был проведен через Y-образно выключенную петлю кишки и выведен на переднюю брюшную стенку (по типу дренажа Saupol – Kurian) для создания возможности его последовательных замен и формирования канала. В течение периода госпитализации ребенок перенес сепсис, цитомегаловирусную и грибковую инфекции, выписан в удовлетворительном состоянии, проведя в стационаре в общей сложности 136 суток после трансплантации. В последующем дренаж был переведен в наружно-внутренний, в течение последующих трех лет последовательно осуществлялась заме-



**Рис. 3.** Вид полностью реперфузированного моноsegmentарного трансплантата Sg2 печени от родственного донора в организме 5-месячного ребенка с массой тела 4,5 кг. Катетер введен в проток трансплантата. Отчетливо видно значительное несоответствие диаметров воротных вен реципиента и трансплантата

**Fig. 3.** View of totally reperfused monosegmental (Sg2) liver transplant from related donor in the body of a 5-month-old infant with a body weight of 4.5 kg. The catheter is inserted into the graft bile duct. A significant discrepancy between the diameters of the portal veins of the recipient and the graft is clearly visible



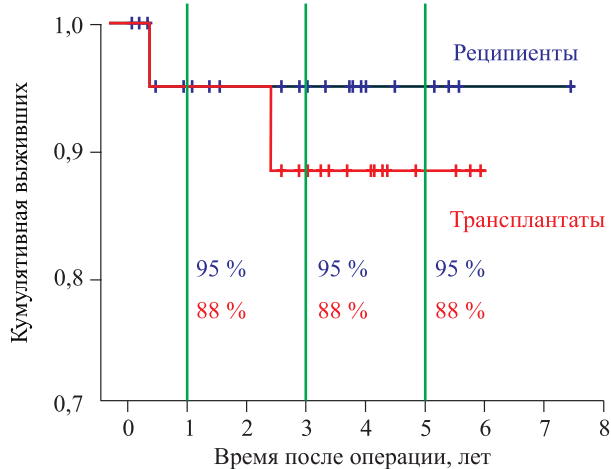


Рис. 4. Выживаемость реципиентов и трансплантатов

Fig. 4. Recipient and graft survival

на дренажных системах, диаметр которых доведен до 14 Fr. В настоящее время система заменена на оставленный с целью сохранения доступа неперфорированный катетер диаметром 18 G, который закрыт и в ближайшее время предполагается его удаление после контрольной холангиографии.

**Отдаленные результаты** прослежены у всех реципиентов в сроки от 21 суток до 48 мес. (медиана наблюдения – 36 мес.). Выживаемость реципиентов и трансплантатов представлена на рис. 4. За время функционирования программы утрачено два (8,3 %) трансплантата: один – в связи со смертью реципиента, другой – в связи с ретрансплантацией. Обе потери органов обусловлены некомплаентностью, отменой иммуносупрессивной терапии и развитием тяжелой дисфункции трансплантатов. Первая ситуация связана с низким социальным статусом семьи, которая допустила прекращение наблюдения ребенка в течение 1,5 мес., случай закончился смертью ребенка через 4 мес. после трансплантации. Вторая ситуация связана с самовольной отменой иммуносупрессивной терапии девочкой-подростком после трансплантации целой печени по достижении 17-летнего возраста при отсутствии должного родительского контроля, случай закончился успешной ретрансплантацией правой половины печени от отца через 30 мес. после первой операции. 5-летняя выживаемость реципиентов и трансплантатов составила 95 и 88 % соответственно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение 10 лет функционирования программы трансплантации печени на территории Новосибирской области нами накоплен опыт серийного выполнения любых типов данных процедур,

что позволило без существенных проблем экстраполировать его на реципиентов детского возраста с результатами, сопоставимыми с данными ведущих мировых и российских центров [3, 5, 9]. Можно констатировать, что в настоящее время трансплантация печени ребенку может быть выполнена фактически в любом возрасте, при этом ребенок получает возможность жить, взрослеть, учиться, заводить детей и быть полноценным членом социума. Печень – уникальный орган в плане возможности прижизненного получения пригодных для трансплантации фрагментов разных размеров и массы без значимого ущерба для здоровья донора. Именно родственное донорство является основным ресурсом трансплантатов в педиатрической практике. Отсутствие потенциального родственного донора у ребенка усложняет, но не исключает возможность оказания ему медицинской помощи. Для этих целей могут быть с сопоставимыми результатами использованы фрагменты печени, полученные от посмертных доноров в рамках reduced-size или split-трансплантации. В этой связи весьма актуальной представляется проблема посмертного органного донорства на территории Российской Федерации в целом и Новосибирской области в частности.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н., Корнилов М.Н., Ярошенко Е.Б., Погребниченко И.В., Мойсюк Л.Я., Сушков А.И., Малиновская Ю.О., Цой Д.Л. Отдаленные результаты трансплантации трупной печени. *Вестн. трансплантологии и искусств. органов.* 2014; 16 (3): 45–53. doi: 10.15825/1995-1191-2014-3-45-53
- Gautier S.V., Moysyuk Ya.G., Poptsov V.N., Kornilov M.N., Yaroshenko E.B., Pogreblichenko I.V., Moysyuk L.Ya., Sushkov A.I., Malinovskaya Yu.O., Tsoy D.L. Long-term outcomes of deceased donor liver transplantation. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2014; 16 (3): 45–53. [In Russian]. doi: 10.15825/1995-1191-2014-3-45-53
2. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2018 году. XI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестн. трансплантологии и искусств. органов.* 2019; 21 (3): 7–32. doi: 10.15825/1995-1191-2019-3-7-32
- Gautier S.V., Khomyakov S.M. Donation and organ transplantation in the Russian Federation in 2018. 11th report of National Register. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2019; 21 (3): 7–32. [In Russian]. doi: 10.15825/1995-1191-2019-3-7-32

3. Готье С.В., Цирульникова О.М., Мойсюк Я.Г., Ахаладзе Д.Г., Цирульникова И.Е., Силина О.В., Хизроев Х.М., Монахов А.Р., Чеклецова Е.В., Пец В.А., Попцов В.Н. Трансплантация печени детям: анализ шестилетнего опыта. *Вестн. трансплантологии и искусств. органов.* 2014; 16 (3): 54–62. doi: 10.15825/1995-1191-2014-3-54-62
- Gautier S.V., Tsiryulnikova O.M., Moysyuk Ya.G., Akhaladze D.G., Tsiryulnikova I.E., Silina O.V., Khizroev Kh.M., Monakhov A.R., Chekletsova E.V., Pets V.A., Poptsov V.N. Liver transplantation in children: six-year experience analysis. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2014; 16 (3): 54–62. [In Russian]. doi: 10.15825/1995-1191-2014-3-54-62
4. Evolution of LTs in Europe. European Liver Transplant Registry data. URL: <http://www.eltr.org/Evolution-of-LTs-in-Europe.html>
5. Kasahara M., Sakamoto S., Sasaki K., Uchida H., Kitajima T., Shigeta T., Narumoto S., Hirata Y., Fukuda A. Living donor liver transplantation during the first 3 months of life. *Liver Transpl.* 2017; 23 (8): 1051–1057. doi: 10.1002/lt.24743
6. Kim W.R., Lake J.R., Smith J.M., Schladt D.P., Skeans M.A., Noreen S.M., Robinson A.M., Miller E., Snyder J.J., Israni A.K., Kasiske B.L. OPTN/SRTR 2017 annual data report: liver. *Am. J. Transplant.* 2019; 19 (S1): 172–253. doi: 10.1111/ajt.15276
7. Koch M., Garden O.J., Padbury R., Rahbari N.N., Adam R., Capussotti L., Fan S.T., Yokoyama Y., Crawford M., Makuuchi M., Christophi C., Banting S., Brooke-Smith M., Usatoff V., Nagino M., Maddern G., Hugh T.J., Vauthey J.N., Greig P., Rees M., Nimura Y., Figueras J., DeMatteo R.P., Büchler M.W., Weitz J. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery.* 2011; 149 (5): 680–688. doi: 10.1016/j.surg.2010.12.002
8. Olthoff K.M., Kulik L., Samstein B., Kaminski M., Abecassis M., Emond J., Shaked A., Christie J.D. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* 2010; 16 (8): 943–949. doi: 10.1002/lt.22091
9. Otte J.B. Pediatric liver transplantation: Personal perspectives on historical achievements and future challenges. *Liver Transpl.* 2016; 22 (9): 1284–1294. doi: 10.1002/lt.24470
10. Rogiers X., Bismuth H., Busuttil R.W., Broering D.C., Azoulay D. Split liver transplantation. Theoretical and practical aspects. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 2002. 158 p.
11. Starzl T.E., Marchioro T.L., von Kaulla K., Hermann G., Brittain R.S., Waddell W.R. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1963; 117 (6): 659–676.

Сведения об авторах:

**Поршенников И.А.**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6969-6865, e-mail: porshennikov@oblmed.nsk.ru

**Быков А.Ю.**, e-mail: bykov@oblmed.nsk.ru

**Коробейникова М.А.**, e-mail: transp@oblmed.nsk.ru

**Юшина Е.Г.**, e-mail: transp@oblmed.nsk.ru

**Павлик В.Н.**, e-mail: transp@oblmed.nsk.ru

**Щёкина Е.Е.**, e-mail: transp@oblmed.nsk.ru

**Белобородов К.Ю.**, e-mail: 055-02@oblmed.nsk.ru

**Грязнов К.А.**, e-mail: 055-02@oblmed.nsk.ru

**Данченко С.В.**, к.м.н., e-mail: drean-zav@oblmed.nsk.ru

**Никулина А.Б.**, e-mail: 022-04@oblmed.nsk.ru

**Гринберг И.Г.**, e-mail: 024o@oblmed.nsk.ru

**Стрельцова Е.И.**, к.м.н., e-mail: 024o@oblmed.nsk.ru

**Юданов А.В.**, к.м.н., e-mail: yudanov@oblmed.nsk.ru

**Information about authors:**

**Porshennikov I.A.**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6969-6865,

e-mail: porshennikov@oblmed.nsk.ru

**Bykov A.Yu.**, e-mail: bykov@oblmed.nsk.ru

**Korobeynikova M.A.**, e-mail: transp@oblmed.nsk.ru

**Yushina E.G.**, e-mail: transp@oblmed.nsk.ru

**Pavlik V.N.**, e-mail: transp@oblmed.nsk.ru

**Shchekina E.E.**, e-mail: transp@oblmed.nsk.ru

**Beloborodov K.Yu.**, e-mail: 055-02@oblmed.nsk.ru

**Gryaznov K.A.**, e-mail: 055-02@oblmed.nsk.ru

**Danchenko S.V.**, candidate of medical sciences, e-mail: drean-zav@oblmed.nsk.ru

**Nikulina A.B.**, e-mail: 022-04@oblmed.nsk.ru

**Grinberg I.G.**, e-mail: 024o@oblmed.nsk.ru

**Streltsova E.I.**, candidate of medical sciences, e-mail: 024o@oblmed.nsk.ru

**Yudanov A.V.**, candidate of medical sciences, e-mail: yudanov@oblmed.nsk.ru

## ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПЯТНАДЦАТИЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

Анна Сергеевна ЛЯМКИНА<sup>1,2</sup>, Людмила Михайловна МАСЛОВА<sup>2</sup>,  
Олеся Владимировна НАУМЕНКО<sup>3</sup>, Елена Васильевна МЕЛЬНИЧЕНКО<sup>2</sup>,  
Юлия Николаевна ОБГОЛЬЦ<sup>2</sup>, Анастасия Борисовна ЛОГИНОВА<sup>1</sup>,  
Елена Вячеславовна ДАРАГАН<sup>3</sup>, Ирина Николаевна НЕЧУНАЕВА<sup>2</sup>,  
Екатерина Валерьевна ВОРОНЦОВА<sup>3</sup>, Любовь Анатольевна ШПАГИНА<sup>1,2</sup>,  
Анатолий Васильевич ЮДАНОВ<sup>1,3</sup>, Константин Васильевич ХАЛЬЗОВ<sup>1</sup>,  
Татьяна Ивановна ПОСПЕЛОВА<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 2  
630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21

<sup>3</sup> Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

В статье проанализирована заболеваемость хроническим миелолейкозом с 2004 по 2018 г., которая составила 0,63 случая на 100 тыс. населения в год. Распространенность хронического миелолейкоза за последние 15 лет выросла с 1,88 до 7,02 случая на 100 тыс. населения. Рассмотрены результаты терапии хронического миелолейкоза в группе больных (165 человек), получавших терапию иматинибом более 12 месяцев. В результате проводимой терапии полный клинико-гематологический ответ (ПКГО) достигнут у 146 (88,5 %) пациентов, полный цитогенетический ответ (ПЦО) (Ph + 0 %) – у 119 (72,1 %), большой молекулярный ответ (БМО) (уровень гена BCR/ABL <0,01 %) – у 83 (50,3 %). Первичная резистентность к иматинибу наблюдалась у 36 человек (21,8 %), вторичная (семеро больных утратили ПКГО и ПЦО, трое – ПЦО и БМО) – у 10 человек (6,1 %). Из них 15 человек были переведены на терапию ингибиторами тирозинкиназы II поколения (нилотиниб, дазатиниб). На фоне проводимой терапии ингибиторами тирозинкиназы II поколения у 14 человек сохраняется ПКГО (93,3 %), у 10 достигнут ПЦО (66,7 %) и у 9 получен БМО (60 %). Проведена оценка общей выживаемости (ОВ) больных при терапии ингибиторами тирозинкиназы: медиана ОВ не достигнута, 5-летняя ОВ составила 90 %, 10-летняя – более 77 %, расчетная 15-летняя ОВ – более 60 %.

**Ключевые слова:** хронический миелолейкоз, эпидемиология, полный цитогенетический ответ, большой молекулярный ответ, выживаемость.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Автор для переписки:** Лямкина А.С., e-mail: anna\_lyam@mail.ru

**Для цитирования:** Лямкина А.С., Маслова Л.М., Науменко О.В., Мельниченко Е.В., Обгольц Ю.Н., Логинова А.Б., Дараган Е.В., Нечунаева И.Н., Воронцова Е.В., Шпагина Л.А., Юданов А.В., Хальзов К.В., Поспелова Т.И. Хронический миелолейкоз: эпидемиология и пятнадцатилетние результаты терапии в Новосибирской области. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (1): 31–38. doi 10.15372/SSMJ20200104

Поступила в редакцию 10.09.2019



## CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: EPIDEMIOLOGY AND FIFTEENTH YEARS OF THERAPY IN THE NOVOSIBIRSK REGION

Anna Sergeevna LYAMKINA<sup>1,2</sup>, Lyudmila Mikhaylovna MASLOVA<sup>2</sup>,  
Olesya Vladimirovna NAUMENKO<sup>3</sup>, Elena Vasilyevna MELNICHENKO<sup>2</sup>,  
Yuliya Nikolaevna OBGOLTS<sup>2</sup>, Anastasiya Borisovna LOGINOVA<sup>1</sup>,  
Elena Vyacheslavovna DARAGAN<sup>3</sup>, Irina Nikolaevna NECHUNAEVA<sup>2</sup>,  
Ekaterina Valerievna VORONTSOVA<sup>3</sup>, Lyubov Anatolievna SHPAGINA<sup>2</sup>,  
Anatoly Vasilyevich YUDANOV<sup>3</sup>, Konstantin Vasilyevich KHALZOV<sup>4</sup>,  
Tatyana Ivanovna POSPELOVA<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

<sup>2</sup> City Clinical Hospital № 2  
630051, Novosibirsk, Polzunov str., 21

<sup>3</sup> State Novosibirsk Regional Clinical Hospital  
630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

The incidence of chronic myeloid leukemia from 2004 to 2018 amounted to 0.63 per 100 000 people per year. The prevalence of chronic myeloid leukemia over the past 15 years has increased from 1.88 to 7.02 case per 100 000 people. We have analyzed the therapy outcomes of chronic myeloid leukemia of patients, received imatinib treatment for more than 12 month (165 patients). Complete hematologic response is attained in 88.5 % cases (146 patients), complete cytogenetic response (CCR) (ph+<0 %) – in 72.1 % cases (119 patients), major molecular response (MMR) – in 50.3 % cases (83 patients). The primary resistance to imatinib is observed in 21.8 % cases (36 patients), secondary – in 6.1 % cases (10 patients – 7 patients have lost the complete hematologic response and CCR and 3 patients have lost the CCR and MMR). The thirteen patients of those, who have primary or secondary resistance to imatinib have been treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors (nilotinib, dasatinib) and in 93,3 % cases (14 patients) CCR have been obtained, 10 patients (66.7 %) have attained the CCR and 9 patients (60 %) have achieved MMR. Among all those patients treated with I and II generations tyrosine kinase inhibitors, we have carried out the overall survival (OS) analysis and obtained following results: the median of OS have not been achieved, 5-year OS rate is estimated as 90 %, 10-year OS rate – more than 77 %, calculated 15-year OS – more than 60 %.

**Key words:** chronic myeloid leukemia, epidemiology, complete cytogenetic response, major molecular response, survival.

**Conflict of interests.** Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**Correspondence author:** Lyamkina A.S., e-mail: anna\_lyam@mail.ru

**Citation:** Lyamkina A.S., Maslova L.M., Naumenko O.V., Melnichenko E.V., Obgolts Yu.N., Loginova A.B., Daragan E.V., Nechunaeva I.N., Vorontsova E.V., Shpagina L.A., Yudanov A.V., Khalzov K.V., Pospelova T.I. Chronic myeloid leukemia: epidemiology and fifteenth years of therapy in the Novosibirsk region. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (1): 31–38. [In Russian]. doi 10.15372/SSMJ20200104

Received 10.09.19

Начало таргетной терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) 20 лет назад позволило достичь значительных успехов в лечении пациентов в хронической фазе заболевания. В настоящее время при лечении больных ХМЛ ставятся значимые задачи по достижению максимальной 100%-й общей выживаемости больных и сохранению хорошего качества жизни. Согласно международным рекомендациям European Leukemia Net, 2013, целью современной терапии ХМЛ является достижение не только полного клинико-гематологического ответа (ПКГО) и полного цитогенетиче-

ского ответа (ПЦО), но и максимально возможное сокращение количества клеток опухолевого клона в костном мозге: большой молекулярный ответ (БМО, МО > 3,0); глубокий молекулярный ответ (МО ≥ 4,0) и предотвращение появления опухолевых клонов, независимых от белка p210<sup>BCR-ABL</sup> (клональной эволюции), т.е. достижение наибольшего уровня минимальной резидуальной болезни [11].

В настоящее время терапия ХМЛ направлена на максимально полное исчезновение клона Ph+ в костном мозге. На основании исследования

IRIS (International Randomized Study of Interferon versus STI571) определена современная концепция лечения ХМЛ, включающая оценку молекулярного ответа [17]. Показано, что увеличение уровня транскрипта BCR-ABL может служить ранним предиктором последующей потери ответа на терапию.

Согласно данным международных исследований, в процессе таргетной терапии ПЦО удается достичь у 75–90 % пациентов, получающих иматиниб в качестве терапии первой линии в хронической фазе [7]. В фазе акселерации эффективность терапии значительно снижается, ПЦО удается получить лишь в 24 % случаев, а в фазе бластного криза ПЦО достигается редко, прогноз является неблагоприятным, медиана выживаемости составляет около 6–8 месяцев.

Часть больных в хронической фазе также не достигают ПЦО или впоследствии его утрачивают. Риск цитогенетического рецидива и прогрессии болезни в фазе акселерации или бластного криза при достижении БМО приближается к нулю, однако на фоне терапии иматинибом БМО достигают только около половины пациентов. Имеются данные о развитии резистентности к иматинибу у 25–30 % больных [3, 8, 9]. С целью ее преодоления были разработаны препараты ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) II поколения (дазатиниб, нилотиниб и босутиниб), которые в России зарегистрированы для применения в случаях резистентности к иматинибу или при его непереносимости [15,19]. Клинические исследования по применению новых ИТК – нилотиниба и дазатиниба – в хронической фазе ХМЛ доказали их преимущество перед иматинибом в получении ПЦО и БМО, снижении риска трансформации в фазе акселерации и бластного криза и увеличении общей выживаемости пациентов [1].

Целью данного исследования явилось изучение заболеваемости, распространенности и результатов терапии ХМЛ в г. Новосибирске и Новосибирской области за период с 2004 по 2019 г.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С января 2004 г. в поликлиническом отделении ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (Городском гематологическом центре) г. Новосибирска, Консультативно-диагностической поликлинике ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» и отделении гематологии ГБУЗ НСО «Новосибирская клиническая центральная больница» наблюдался 231 больной ХМЛ. На момент диагностики заболевания 211 человек находились в хронической фазе, 12 – в фазе акселерации, 8 – в

фазе бластного криза. Группа состояла из 102 лиц мужского пола (44,2 %) и 129 женщин (55,8 %). Возраст пациентов варьировал от 10 до 78 лет, средний возраст был равен  $46,6 \pm 7,56$  года. В последние годы имеется устойчивая тенденция к выявлению ХМЛ в молодом возрасте: 74 (32 %) больным в исследуемой группе было меньше 40 лет (из них три человека – несовершеннолетние пациенты 10, 15 и 16 лет).

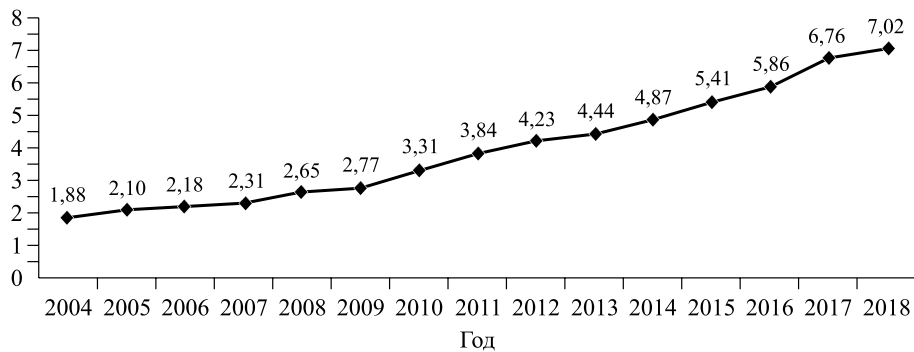
Пациенты на момент диагностики заболевания были отнесены к различным группам риска для определения дальнейшего прогноза и эффективности терапии. Использовались две прогностические шкалы: Sokal (прогноз прогрессии в фазе акселерации и бластного криза); EUTOS (прогноз достижения ПЦО к 18 месяцам терапии иматинибом). Группа низкого риска по Sokal [22] диагностирована у 117 больных (50,7 %), промежуточного – у 70 (30,3 %), высокого – у 44 (19 %). По шкале EUTOS [13] группу низкого риска составили 166 пациентов (71,9 %), группу высокого риска – 65 человек (28,1 %).

Всем больным до начала лечения ИТК было проведено цитогенетическое исследование костного мозга для выявления Ph-хромосомы, по показаниям – FISH-анализ, помогающий выявить транслокацию t(9; 22). Молекулярное исследование на наличие гена BCR/ABL при диагностике заболевания до 2014 г. проводилось по показаниям, с 2014 г. – всем пациентам. Иматиниб назначался в хронической фазе заболевания в дозе 400 мг в сутки пациентам из низкой группы риска, 600 мг в сутки пациентам из промежуточной и высокой группы риска, в фазе акселерации – 600–800 мг в сутки, бластного криза – 800 мг в сутки. При первичной или вторичной резистентности к иматинибу назначали ИТК II поколения (нилотиниб 800 мг в сутки, дазатиниб 100–140 мг в сутки).

Для оценки выживаемости использовался метод подсчета кумулятивной доли выживших (метод Каплана – Майера), за критерий статистической значимости принималось  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Заболеваемость ХМЛ в целом с 2004 по 2018 г. составила 0,63 случая на 100 тыс. населения в год. При детальном анализе в первые 10 лет с 2004 по 2013 г. заболеваемость составляла 0,55 случая на 100 тыс. населения в год, а в последние 5 лет отмечается ее рост до 0,95 случая на 100 тыс. населения в год, что на 72 % больше, чем в предыдущие 10 лет, и на 35 % больше, чем в шести регионах России (0,7 человек на 100 тыс. населения в год), но соответствуют международным данным (1–2 больных на 100 тыс. населения



**Рис.** Распространенность случаев хронического миелолейкоза на 100 тыс. населения в г. Новосибирске и Новосибирской области в период с 2004 по 2018 г.

**Fig.** The prevalence of cases of CML per 100 thousand people in Novosibirsk and the Novosibirsk region since 2004 to 2018

в год) [4–6, 16]. Полученные данные, превышающие показатели 2004–2013 гг. и общероссийские, вероятно, связаны с улучшением диагностики хронических миелопролиферативных заболеваний врачами первичного амбулаторного терапевтического звена. Врачи-терапевты поликлинических отделений г. Новосибирска и Новосибирской области имеют возможность регулярно получать информацию о заболеваниях системы крови от сотрудников кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Проводятся лекции, семинары, круглые столы с обсуждением клинических случаев и тактики ведения больных.

Распространенность ХМЛ, благодаря улучшению результатов терапии и повышению общей выживаемости пациентов, за последние 15 лет неуклонно возрастает [14]. Если в 2004 г. она составляла 1,88 случая на 100 тыс. населения, то через 10 лет, в 2013 г., – уже 4,44 случая на 100 тыс. населения (рисунок) и соответствовала данным Российского регистра ХМЛ (4,76 случая на 100 тыс. населения). В 2018 г. распространенность составила 7,02 случая на 100 тыс. населения, что согласуется с международными данными [16].

Анализ результатов лечения проводился в группе пациентов, получающих терапию ИТК (в качестве терапии первой линии в России применяется иматиниб) более 12 мес. на 01.06.2019 (165 человек); 31 больной, получавший терапию менее 12 мес., в анализ не включен. В результате проводимой таргетной терапии ИТК I поколения (иматинибом) ПКГО достигнут у 146 человек (88,5 %), частичный цитогенетический ответ (Ph+ < 35 %) – у 5 (3 %), ПЦО (Ph+ 0 %) – у 119 (72,1 %), таким образом, большой цитогенетический ответ получен у 124 человек (75,2 % па-

циентов). БМО, уровень гена BCR/ABL < 0,01 %, MO<sup>3,0</sup>, достигнут у 83 человек (50,3 % больных), при этом стабильный глубокий молекулярный ответ (отсутствие выявляемого гена BCR/ABL при чувствительности метода MO<sup>4,0</sup>–MO<sup>5,0</sup> в течение более 2 лет) – у 44 человек (26,7 %). Полученные результаты несколько ниже результатов исследования IRIS (5-летнее наблюдение) [12], а также аналогичных российских и зарубежных исследований. Так, по данным А.К. Голенкова и соавт. [2], ПКГО и большой цитогенетический ответ получен у 93,2 и 70,5 % пациентов соответственно. В исследовании E. Alsobhi et al. [10] ПКГО, ПЦО и БМО достигнут у 93,1, 83,2 и 61,4 % больных соответственно, в работе H. Nakamae et al. [20] ПЦО и БМО достигнут у 87 и 74 % больных соответственно. Аналогичные результаты представлены и на педиатрической популяции в исследовании C. Smeding et al. [21] (ПКГО получен у 100 % пациентов, ПЦО – у 92,8 % и БМО – у 64,3 %).

В нашем регионе не удалось получить ПЦО у 46 человек. Первичная резистентность к иматинибу наблюдалась у 36 обследуемых (21,8 %), вторичная – у 10 (6,1 %) (семеро больных утратили ПКГО и ПЦО, трое – ПЦО и БМО). При анализе выписки льготных рецептов и индивидуально-ежемесячного расхода иматиниба установлено, что у 13 больных с первичной резистентностью и у всех со вторичной резистентностью (всего 23 пациента из 46, 50 %) неэффективность терапии возникла в связи с нарушением пациентами режима приема препарата и уменьшением дозы, что может являться причиной несколько меньших результатов терапии.

Мутации гена BCR/ABL выявлены у четырех обследованных: у первого – E255K, E275K и Y253H, у второго – M244T/731, у третьего – T315I, у четвертого – G250E и T315I. В резуль-

тате первичной или вторичной резистентности к иматинибу 15 человек из 46 были переведены на терапию ИТК II поколения: девять пациентов стали получать дазатиниб (по 100–140 мг в сутки), пять – нилотиниб (800 мг в сутки) и один больной с мутацией в гене *BCR/ABL* T315I – понатиниб в рамках клинического исследования. На фоне проводимой терапии ИТК II поколения у 14 человек из 15 (93,3 %) сохраняется ПКГО, у 10 (66,7 %) достигнут ПЦО и у 9 (60 %) – БМО, из них одному пациенту в фазе акселерации после достижения БМО в октябре 2018 г. проведена аллогенная трансплантация стволовых кроветворных клеток.

Переносимость иматиниба была удовлетворительной у всех больных, получающих терапию в Новосибирске и Новосибирской области более 12 мес. (165 человек). Наблюдались следующие побочные эффекты: из гематологических у 52 человек (31,5 %) отмечена анемия (легкой степени – у 19,4 %, средней – у 12,7 %), у 14 (8,5 %) – тромбоцитопения (преимущественно легкой степени тяжести, содержание тромбоцитов более 75 тыс. в 1 мкл). Негематологические побочные эффекты 2–4-й степени тяжести, такие как диспепсический синдром, отмечены у 22 пациентов (13,3 %), периорбитальные отеки – у 27 человек (16,4 %), аллергические реакции – у 8 человек (4,8 %), боли в мышцах и суставах – у 11 больных (6,7 %). При приеме нилотиниба побочные эффекты встречались у трех пациентов из пяти: у двух – гиперхолестеринемия, гипергликемия, степень токсичности 1, не требующие корректировки дозы или отмены лекарственного препарата; у одного – аллергические реакции (токсичность 3–4), которые потребовали отмены препарата. При приеме дазатиниба побочные эффекты наблюдались у четырех пациентов из девяти (лейкопения, тромбоцитопения, степень токсичности 2–3), требующие временной отмены или снижения дозы принимаемого препарата.

В группе больных, получавших терапию ИТК, медиана общей выживаемости не достигнута, пятилетняя общая выживаемость на ИТК I–II поколения составила 90 %, бессобытийная выживаемость (БСВ) – 80,3 %, выживаемость без прогрессирования (ВБП) – 86,7 %, 10-летняя и расчетная 15-летняя общая выживаемость – соответственно 77 и 62 %. Полученные результаты соответствуют данным других авторов [10, 18].

Летальность пациентов за период с 2004 по 2018 г. составила 35 человек (15,1 %). У 18 из них (51,4 %) это было обусловлено постоянным нарушением больными рекомендаций врача и режима приема ИТК, вследствие чего развились резистентность к терапии и прогрессирование основного заболевания. У девяти человек (25,7 %

случаев) летальность была связана с имеющейся сопутствующей патологией при достижении ПЦО и БМО: вторые опухоли – у трех человек (солидные опухоли молочной железы, толстого кишечника, простаты), патология сердечно-сосудистой системы диагностирована у шестерых. Только в 22,9 % случаев (восемь больных), летальность была связана с первичной резистентностью к ИТК и прогрессированием ХМЛ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные эпидемиологические данные свидетельствуют о постепенном повышении распространенности ХМЛ, что связано с увеличением продолжительности и улучшением качества жизни больных, с достижением длительной стойкой цитогенетической и молекулярной ремиссии и максимального уровня минимальной резидуальной болезни (глубокого молекулярного ответа  $MO^{4,0-5,0}$ ). Наблюдение за эффективностью терапии необходимо осуществлять согласно рекомендациям European Leukemia Net, 2013 г. [11]. Неудача терапии, прогрессирование в фазу акселерации и бластного криза связаны с первичной и вторичной резистентностью к ИТК, при этом в половине случаев причиной резистентности является плохая приверженность пациентов к проводимому лечению.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волкова М.А. Новые возможности в терапии хронического миелолейкоза: дазатиниб. *Клин. онкогематология*. 2008; 1 (3): 218–226.  
Volkova M.A. New possibilities in the therapy of chronic myelogenous leukemia: dasatinib. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*. 2008; 1 (3): 218–226. [In Russian].
2. Голенков А.К., Высоцкая Л.Л., Трифонова Е.В., Митина Т.А., Луцкая Т.Д., Катаева Е.В., Дудина Г.А., Черных Ю.Б., Буравцова И.В., Гуров А.Н., Горенков Р.В. Эффективность лечения больных хроническим миелолейкозом иматинибом в широкой клинической практике. *Онкогематология*. 2012; (3): 17–21.  
Golenkov A.K., Vysotskaya L.L., Trifonova E.V., Mitina T.A., Lutskaya T.D., Kataeva E.V., Dudina G.A., Chernykh Yu.B., Buravtsova I.V., Gurov A.N., Gorenkov R.V. The effectiveness of treatment of patients with chronic myelogenous leukemia imatinib in wide clinical practice. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2012; (3): 17–21. [In Russian].
3. Зарицкий А.Ю., Ломаиа Е.Г., Виноградова О.Ю., Дружкова Г.А., Колошейнова Т.И., Лория С.С., Поспелова Т.П., Крылова И.В., Круглое С.С., Кузнецов С.В., Чельшева Е.Ю., Аба-



кумов Е.М., Соколова М.А., Пемченко И.С., Захарова Е.С., Горячева С.Р., Колосова Л.Ю., Вахрушева М.В., Лямкина А.С., Чернова О.А., Мачюлайтене Е.Р., Иванова В.Л., Удальева В.Ю., Шнейдер Т.В., Огородикова Ю.С., Журавлев В.С., Захарова А.В., Мартынкевич И.С., Домрачева Е.В., Афанасьев Б.В., Абдулкадыров К.М., Ковалева Л.Г., Хорошко П.Д., Туркина А.Г. Факторы прогноза при терапии иматиниба мезилатом у больных в хронической фазе Ph-позитивного хронического миелолейкоза: данные многоцентрового нерандомизированного исследования в России. *Терапевт. арх.* 2007; 79 (8): 17–22.

Zaritsky A.Yu., Lomaia E.G., Vinogradova O.Yu., Druzhkova G.A., Kolosheina T.I., Loria S.S., Pospelova T.P., Krylova I.V., Krugloe S.S., Kuznetsov S.V., Chelysheva E.Yu., Abakumov E.M., Sokolova M.A., Pemchenko I.S., Zakharova E.S., Goryacheva S.R., Kolosova L.Yu., Vakhrusheva M.V., Lyamkina A.S., Chernova O.A., Machyulaytene E.R., Ivanova V.L., Udaleva V.Yu., Schneider T.V., Ogorodikova Yu.S., Zhuravlev V.S., Zakharova A.V., Martynkevich I.S., Domracheva E.V., Afanasyev B.V., Abdulkadyrov K.M., Kovaleva L.G., Khoroshko P.D., Turkina A.G. Prognosis factors in the treatment of imatinib mesylate in patients in the chronic phase of Ph-positive chronic myelogenous leukemia: data from a multicenter, non-randomized study in Russia. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2007; 79 (8): 17–22. [In Russian].

4. Куликов С.М., Виноградова О.Ю., Чельшева Е.Ю., Тищенко И.А., Галайко М.А., Лазарева О.В., Сендерова О.М., Пепеляева В.М., Мересий С.В., Лучинин А.С., Овсепян В.А., Милютин Г.И., Гаврилова Л.В., Авдеева Л.Б., Неверов А.Л., Туркина А.Г. Заболеваемость хроническим миелолейкозом в 6 регионах России по данным популяционного исследования 2009–2012 гг. *Терапевт. арх.* 2014; 86 (7): 24–30.

Kulikov S.M., Vinogradova O.Yu., Chelysheva E.Yu., Tishchenko I.A., Galayko M.A., Lazareva O.V., Senderova O.M., Pepelyaev V.M., Meresiy S.V., Luchinin A.S., Ovsepyan V.A., Milyutina G.I., Gavrilova L.V., Avdeeva L.B., Neverov A.L., Turkina A.G. The incidence of chronic myeloid leukemia in 6 regions of Russia according to a population-based study of 2009–2012. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2014; 86 (7): 24–30. [In Russian].

5. Лазарева О.В., Туркина А.Г., Чельшева Е.Ю., Тищенко И.А., Галайко М.А., Сендерова О.М., Пепеляева В.М., Мересий С.В., Лучинин А.С., Милютин Г.И., Гаврилова Л.В., Авдеева Л.Б., Виноградова О.Ю., Куликов С.М. Клиническая и гематологическая характеристика больных хроническим миелолейкозом в современных условиях: результаты российской части международного многоцентрового проспективного популяционного исследования EUTOS Population-based CML Study.

*Клин. онкогематология*. 2017; 10 (1): 65–74. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-65-74

Lazareva O.V., Turkina A.G., Chelysheva E.Yu., Tishchenko I.A., Galayko M.A., Senderova O.M., Pepelyaeva V.M., Meresiy S.V., Luchinin A.S., Milyutina G.I., Gavrilova L.V., Avdeeva L.B., Vinogradova O.Yu., Kulikov S.M. Clinical and hematological characteristics of patients with chronic myeloid leukemia in modern conditions: results of the Russian part of the international multicenter prospective population study EUTOS Population-based CML Study. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*. 2017; 10 (1): 65–74. [In Russian]. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-65-74

6. Туркина А.Г., Голенков А.К., Напсо Л.И., Крылова И.В., Клиточенко Т.Ю., Сендерова О.М., Ким Н.П. Российский регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике: итоги многолетней работы. *Эффектив. фармакотерапия*. 2015; (10): 10–15.

Turkina A.G., Golenkov A.K., Napso L.I., Krylova I.V., Klitochenko T.Yu., Senderova O.M., Kim N.P. Russian registry for the treatment of chronic myeloid leukemia in a routine clinical practice: the results of many years of work. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2015; (10): 10–15. [In Russian].

7. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом. М., 2008. 3–6.

Turkina A.G., Horoshko N.D. Practical recommendations for the treatment of patients with chronic myelogenous leukemia. Moscow, 2008. 3–6. [In Russian].

8. Apperley J.F. Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 1018–1029. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70342-X

9. Apperley J.F. Part II: Management of resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 1116–1129. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70379-0

10. Alsobhi E., Abrar M.B., Abdelaal M., Alsaeed A., Absi A., Alzahrani Z., El-Hemaidi I., Alshehri M.A., Warsi A., Bayashoot S., Hashem H, Merdad A., Radi S., Shiekhi H., Al-Amri A. Response to imatinib therapy in adult patients with chronic myeloid leukemia in Saudi population: a single-center study. *Leuk. Lymphoma*. 2015; 56 (4): 882–886. doi: 10.3109/10428194.2014.935365

11. Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G., Hochhaus A., Soverini S., Apperley J.F., Cervantes F., Clark R.E., Cortes J.E., Guilhot F., Hjorth-Hansen H., Hughes T.P., Kantarjian H.M., Kim D.-W., Larson R.A., Lipton J.H., Mahon F.-X., Martinelli G., Mayer J., Müller M.C., Niederwieser D., Pane F., Radich J.P., Rousselot Ph., Saglio G., Saubele S., Schiffer Ch., Silver R., Simonsson B., Steegmann J.-L., Goldman J.M., Hehlmann R. European LeukemiaNet recommenda-

tions for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013; 122: 872–884. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569

12. Gambacorti C., Talpaz M., Sawyers C.L., Druker B.J., Hochhaus A., Schiffer C.A., Guilhot F., Niederwieser D.W., Stone R.M., Goldman J.M., Mone M., Krahnke T., Gathmann I., Kantarjian H.M. Five year follow-up results of a phase II trial in patients with late chronic phase (L-CP) chronic myeloid leukemia (CML) treated with Imatinib who are refractory/intolerant of interferon- $\alpha$ . *Blood*. 2005; 106 (11): 1089. doi: 10.1182/blood.V106.11.1089.1089

13. Hasford J., Baccarani M., Hoffmann V., Guilhot J., Saussele S., Rosti G., Guilhot F., Porkka K., Ossenkoppele G., Lindoerfer D., Simonsson B., Pflirmann M., Hehlmann R. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*. 2011; 118 (3): 686–692. doi: 10.1182/blood-2010-12-319038

14. Hehlmann R. Innovation in hematology. Perspectives: CML 2016. *Haematologica*. 2016; 101 (6): 657–659. doi: 10.3324/haematol.2016.142877

15. Hochhaus A., Baccarani M., Deininger M., Apperley J.F., Lipton J.H., Goldberg S.L., Corm S., Shah N.P., Cervantes F., Silver R.T., Niederwieser D., Stone R.M., Dombret H., Larson R.A., Roy L., Hughes T., Müller M.C., Ezzeddine R., Countouriotis A.M., Kantarjian H.M. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia*. 2008; 22: 1200–1206. doi: 10.1038/leu.2008.84

16. Hoffmann V.S., Baccarani M., Hasford J., Lindoerfer D., Burgstaller S., Sertic D., Costeas P., Mayer J., Indrak K., Everaus H., Koskenvesa P., Guilhot J., Schubert-Fritschle G., Castagnetti F., di Raimondo F., Lejniece S., Griskevicius L., Thielen N., Sacha T., Hellmann A., Turkina A.G., Zaritskey A., Bogdanovic A., Sninska Z., Zupan I., Steegmann J.L., Simonsson B., Clark R.E., Covelli A., Guidi G., Hehlmann R. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European countries. *Leukemia*. 2015; 29 (6): 1336–1343. doi: 10.1038/leu.2015.73

17. Hughes T., Deininger M., Hochhaus A., Branford S., Radich J., Kaeda J., Baccarani M., Cortes J., Cross N.C., Druker B.J., Gabert J., Grimwade D., Hehlmann R., Kamel-Reid S., Lipton J.H., Longtine J., Martinelli G., Saglio G., Soverini S., Stock W., Goldman J.M. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood*. 2006; 108 (1): 28–37.

18. Kantarjian H., O'Brien S., Garcia-Manero G., Faderl S., Ravandi F., Jabbour E., Shan J., Cortes J. Very long-term follow-up results of imatinib mesylate therapy in chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon alpha therapy. *Cancer*. 2012; 118 (12): 3116–3122. doi: 10.1002/cncr.26568

19. Kantarjian H.M., Giles F., Gattermann N., Bhalla K., Alimena G., Palandri F., Ossenkoppele G.J., Nicolini F.E., O'Brien S.G., Litzow M., Bhatia R., Cervantes F., Haque A., Shou Y., Resta D.J., Weitzman A., Hochhaus A., le Coutre P. Nilotinib (AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood*. 2007; 110: 3540–3546.

20. Nakamae H., Fujisawa S., Ogura M., Uchida T., Onishi Y., Taniwaki M., Utsunomiya A., Matsue K., Takamatsu Y., Usuki K., Tanimoto M., Ishida Y., Ohashi K., Li L., Miyoshi M. Dasatinib versus imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the DASISION 5-year final report. *Int. J. Hematol.* 2017; 105(6): 792–804. doi: 10.1007/s12185-017-2208-2

21. Smeding C., Szydło A., Pieluszczyk K., Grzeszkiewicz K., Pawelec K. Efficacy and safety of imatinib in paediatric CML – a single centre study. *In Vivo*. 2019; 33: 869–875. doi: 10.21873/invivo.11552

22. Sokal J.E., Cox E.B., Baccarani M., Tura S., Gomez G.A., Robertson J.E., Tso C.Y., Braun T.J., Clarkson B.D., Cervantes F. Prognostic discrimination in «good-risk» chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984; 63: 789–799.

**Сведения об авторах:**

Лямкина А.С., к.м.н., ORCID: 0000-0002-2516-0778, e-mail: anna\_lyam@mail.ru  
Маслова Л.М., e-mail: post\_gem@mail.ru  
Науменко О.В., e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru  
Мельниченко Е.В., e-mail: ggcnsk@mail.ru  
Обголец Ю.Н., к.м.н., e-mail: ggcnsk@mail.ru  
Логина А.Б., e-mail: post\_gem@mail.ru  
Дараган Е.В., e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru  
Нечунаева И.Н., к.м.н., e-mail: nechir@mail.ru  
Воронцова Е.В., e-mail: voroncovaek@yandex.ru  
Шпагина Л.А., д.м.н., проф., e-mail: info@gbuzgkb2.ru  
Юданов А.В., к.м.н., e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru  
Хальзов К.В., к.м.н., e-mail: zdrav@nso.ru  
Поспелова Т.И., д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-6791-0314, e-mail: post\_gem@mail.ru

**Information about authors:**

Lyamkina A.S., candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2516-0778, e-mail: anna\_lyam@mail.ru  
Maslova L.M., e-mail: post\_gem@mail.ru  
Naumenko O.V., e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru  
Melnichenko E.V., e-mail: ggcnsk@mail.ru  
Obgolts Yu.N., candidate of medical sciences, e-mail: ggcnsk@mail.ru  
Loginova A.B., e-mail: post\_gem@mail.ru  
Daragan E.V., e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru  
Nechunaeva I.N., candidate of medical sciences, e-mail: nechir@mail.ru  
Vorontsova E.V., e-mail: voroncovaek@yandex.ru  
Shpagina L.A., doctor of medical sciences, professor, e-mail: info@gbuzgkb2.ru  
Yudanov A.V., candidate of medical sciences, e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru  
Khalzov K.V., candidate of medical sciences, e-mail: zdrav@nso.ru  
Pospelova T.I., doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-6791-0314, e-mail: post\_gem@mail.ru

## КЛИНИЧЕСКИЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНОГО МОДУЛЯТОРА ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Игорь Олегович МАРИНКИН<sup>1</sup>, Людмила Анатольевна ПИВЕНЬ<sup>1,2</sup>,  
Александр Викторович ВОЛЧЕК<sup>1,2</sup>, Дмитрий Александрович СОЛЯНИКОВ<sup>2</sup>,  
Юлия Викторовна ЗЕНИНА<sup>1</sup>, Елена Семеновна МИХАЙЛОВА<sup>1</sup>,  
Владимир Вилорьевич ОМИГОВ<sup>1</sup>, Светлана Владимировна АЙДАГУЛОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>2</sup>Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Цель исследования – в условиях предоперационного стандартного применения улипристала ацетата (УА) изучить клинические особенности пациенток репродуктивного возраста с миомой тела матки и продукцию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в доминирующем миоматозном узле и перифокальном миометрии. **Материал и методы.** Исследованы 140 образцов операционного материала 35 женщин, выполнена оценка спонтанной и стимулированной поликлональными активаторами продукции VEGF в среде инкубации узлов и миометрия с помощью иммуноферментного анализа. **Результаты и их обсуждение.** У пациенток с миомой матки, принимавших перед операцией УА по стандартной схеме 5 мг ежедневно в течение 13 недель, продукция VEGF в доминантном миоматозном узле достоверно снижена по сравнению с перифокальным миометрием ( $p < 0,001$ ); аналогичные результаты у пациенток контрольной группы, не принимавших УА. Однако при сравнении среды инкубации фрагментов доминантных опухолевых узлов выявлено достоверно меньшее содержание показателя VEGF в группе женщин, принимавших УА ( $p = 0,026$ ), в отличие от среды инкубации перифокального миометрия. **Заключение.** Применение селективного модулятора прогестероновых рецепторов вызывает снижение продукции VEGF клетками миоматозных узлов и не влияет на клетки перифокального миометрия.

**Ключевые слова:** миома тела матки, миометрий, фактор роста эндотелия сосудов, селективный модулятор прогестероновых рецепторов, иммуноферментный анализ.

**Автор для корреспонденции:** Айдагулова С.В., e-mail: s.aydagulova@gmail.com

**Для цитирования:** Маринкин И.О., Пивень Л.А., Волчек А.В., Соляников Д.А., Зенина Ю.В., Михайлова Е.С., Омигов В.В., Айдагулова С.В. Клинические и гистологические особенности миомы матки у женщин репродуктивного возраста в условиях применения селективного модулятора прогестероновых рецепторов. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (1): 39–44. doi 10.15372/SSMJ20200105

Поступила в редакцию 30.09.2019

## CLINICAL AND HISTOLOGIC FEATURES OF UTERINE MYOMA IN REPRODUCTIVE-AGE WOMEN UNDER THE TREATMENT BY SELECTIVE PROGESTERONE RECEPTOR MODULATORS

Igor' Olegovich MARINKIN<sup>1</sup>, Lyudmila Anatol'evna PIVEN'<sup>1,2</sup>,  
Alexandr Viktorovich VOLCHEK<sup>1,2</sup>, Dmitriy Alexandrovich SOLYANIKOV<sup>2</sup>,  
Yuliya Viktorovna ZENINA<sup>1</sup>, Elena Semenovna MIKHAYLOVA<sup>1</sup>,  
Vladimir Vilor'evich OMIGOV<sup>1</sup>, Svetlana Vladimirovna AIDAGULOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

<sup>2</sup>State Novosibirsk Regional Clinical Hospital  
630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130



Aim of the study was to investigate the clinical features of reproductive age women with uterine body myoma and the production of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the dominant myoma node and perifocal myometrium under the preoperative use of ulipristal acetate (UA). **Material and methods.** 140 samples of 35 women surgical material were studied, VEGF content in the incubation medium of samples of myoma and myometrium was measured using enzyme-linked immunosorbent assay. **Results and discussion.** The treatment by UA before myoma surgery according to the standard regimen per 5 mg daily for 13 weeks deals with significantly reduced production of VEGF in the dominant myoma node compared to perifocal myometrium ( $p < 0.001$ ), which is similar to patients of the control group. However, when comparing tumor nodes, a significantly lower content of VEGF was revealed in the UA-group ( $p = 0.026$ ); unlike the perifocal myometrium samples. **Conclusion.** The use of a selective modulator of progesterone receptors down-regulates the production of VEGF by the cells of the myoma nodes and doesn't impact on the perifocal myometrium.

**Key words:** uterine myoma, myometrium, vascular endothelial growth factor, selective progesterone receptor modulator, enzyme immunoassay.

**Correspondence author:** Aidagulova S.V., e-mail: s.aidagulova@gmail.com

**Citation:** Marinkin I.O., Piven L.A., Volchek A.V., Solyanikov D.A., Zenina Yu.V., Mikhaylova E.S., Omigov V.V., Aidagulova S.V. Clinical and histologic features of uterine myoma in reproductive-age women under the treatment by selective progesterone receptor modulators. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2020; 40 (1): 39–44. [In Russian]. doi 10.15372/SSMJ20200105

Received 30.09.19

Лейомиома (миома, фибромиома) тела матки, самая распространенная доброкачественная опухоль у женщин, снижает репродуктивную функцию и качество жизни [6]. Выбор метода лечения пациенток определяется репродуктивными задачами и клинической картиной, при этом во многих случаях проводится миом- и даже гистерэктомия [7]. Среди применяемых для медикаментозного лечения миомы препаратов, временно купирующих симптомы, доказана эффективность агонистов и антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, антипрогестинов и в последние годы – улипристала ацетата (УА). УА представляет собой селективный модулятор прогестероновых рецепторов, локализующихся в миометрии и эндометрии. УА из-за структурного сходства с прогестероном может взаимодействовать с его рецепторами, и, в зависимости от изменения конформации рецептора, в соответствующем связывающем домене возникают репрессивные или активирующие эффекты. Какой из эффектов УА будет доминировать – агонистический или антагонистический – зависит от его структуры и изменения конформации рецептора прогестерона, а также от наличия дополнительных факторов в конкретном типе клеток и от физиологического контекста, например уровня других гормонов [4, 8].

По данным метаанализов выполнено всего пять плацебо-контролируемых исследований результатов стандартного предоперационного применения УА в течение 3 мес. суммарно 882 пациентками с миомой тела матки [3]. По сравнению с плацебо, при проведении лапароскопической миомэктомии статистически достоверно

снижены интраоперационная кровопотеря, продолжительность операции и частота переливаний крови. Эффекты УА непосредственно на миоматозный узел включают в себя ингибирование пролиферации и индукцию апоптоза опухолевых миоцитов с редукцией внеклеточного матрикса [2], а также снижение экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [1, 10] при сохранении уровня экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов на парафиновых срезах [1]. Экспериментальные доказательства эффективности антиангиогенных стратегий лечения миомы матки ограничены [9]. Тем временем клинические и молекулярные исследования предоперационного применения УА при лейомиоме матки продолжаются [5].

Цель работы – изучить уровень продукции VEGF в доминантном миоматозном узле и перифокальном миометрии у пациенток репродуктивного возраста с множественной симптомной миомой тела матки без лечения и в условиях предоперационного применения селективного модулятора прогестероновых рецепторов.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено клиническое и иммуноферментное неконтролируемое рандомизированное (независимая последовательная рандомизация пациентов с помощью сгенерированной заранее таблицы случайных чисел) исследование 35 женщин репродуктивного возраста с клиническим диагнозом «множественная симптомная миома тела матки», прооперированных в 2015–2017 гг.

в гинекологическом отделении ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» – клинической базе кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом Государственной Новосибирской областной клинической больницы.

Критерии включения в исследование: наличие миомы матки с клиническими показаниями к оперативному лечению, репродуктивный возраст (до 45 лет), уровень фолликулостимулирующего гормона  $\leq 12$  МЕд/мл и информированное согласие пациентки. Критерии исключения: возраст 45 лет и старше, неопластические процессы и декомпенсированная соматическая патология.

Обследование перед оперативным вмешательством включало в себя общеклинические, специальные и инструментальные методы; изучены жалобы, акушерско-гинекологический анамнез и экстрагенитальная патология. Из 35 обследованных 23 женщины не получали какого-либо гормонального лечения (1-я группа), при этом случайно выбранным 12 пациенткам (2-я группа) для снижения риска кровопотери был рекомендован предоперационный прием УА (Эсмия®) по стандартной схеме – ежедневно в течение трех месяцев (по 28 таблеток в однократной дозе 5 мг).

После миомэктомии исследовали спонтанный (базовый) и стимулированный уровень продукции VEGF клеточными элементами опухолевого образца и перифокальной интактной ткани миометрия, содержащийся в супернатантах. Исследование проводили с помощью набора «Цитокин-Стимул-Бест» производства ЗАО «Вектор-Бест» по инструкции производителя. В каждом клиническом наблюдении из иссеченного при миомэктомии доминантного узла немедленно нарезали стерильными инструментами два макроскопически идентичных фрагмента объемом по 4 мм<sup>3</sup> и помещали во флаконы с 2 мл питательной среды, нагретой в термостате до 37 °С; при этом один из флаконов наряду с питательной средой содержал поликлональные активаторы: 4 мкг/мл фитогемагглютина (ФГА), 4 мкг/мл конканавалина А, 2 мкг/мл липополисахарида. Аналогичным образом были взяты фрагменты внешне интактного перифокального миометрия. Затем образцы узлов и миометрия инкубировали в термостате при 37 °С в течение трех суток. После окончания инкубации образцы переносили в фиксатор (10%-й забуференный формалин), супернатанты аликвотировали, хранили при –80 °С и использовали для исследования цитокинпродуцирующего потенциала клеточных элементов.

С помощью твердофазного иммуноферментного анализа определяли содержание VEGF в супернатантах инкубируемых образцов операционного материала – доминантного миоматозного узла и перифокального миометрия – с использованием наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест». Индекс влияния поликлональных активаторов (ИВПА) выражали в условных единицах и высчитывали по формуле:  $ИВПА = A/B$ , где А – уровень стимулированной поликлональными активаторами продукции цитокина, В – уровень спонтанной продукции цитокина.

Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ( $M \pm SD$ ), номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования ( $n, \%$ ). Для оценки отсутствия/наличия достоверного различия между переменными внутри групп пациенток использовали критерий Вилкоксона. Межгрупповые различия количественных переменных оценивали с помощью теста Вальда – Вольфовитца, для сравнения дихотомических переменных применяли точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст пациенток варьировал от 25 до 45 лет, по данному параметру группы не различались (табл. 1). До лечения в клинической картине доминировали нарушения менструального цикла – преимущественно аномальные маточные кровотечения, которые сопровождались болевым синдромом и анемией средней степени тяжести (см. табл. 1). Как и ожидалось, объем матки и диаметр доминирующего узла у больных 1-й группы перед операцией не изменились. После оперативного лечения среди пациенток 1-й группы достоверно уменьшилось число женщин с аномальными маточными кровотечениями (см. табл. 1), однако снижение содержания гемоглобина крови и редукция болевого синдрома не были значимыми.

Во 2-й группе пациенток, применявших УА в течение трех месяцев перед миомэктомией, уменьшились не только показатели нарушений менструального цикла, но также болевого синдрома и анемии (см. табл. 1), которые отмечены в большинстве исследований [10]. В отличие от 1-й группы, по данным УЗИ перед операцией объем матки и диаметр доминирующего миоматозного узла достоверно уменьшились по сравнению с показателями до лечения. Важно отметить, что терапия УА во 2-й группе привела к достоверным различиям между 1-й и 2-й группами по объему

**Таблица 1.** Клинические особенности пациенток с множественной симптомной миомой матки до и после лечения

**Table 1.** Clinical features of patients with multiple symptomatic uterine myoma before and after treatment

Клиническая особенность	Группа 1 (без гормональной терапии), n = 23		Группа 2 (терапия УА), n = 12		p между группами после операции
	Перед операцией	После операции	Перед операцией	После операции	
Возраст, лет	40,5 ± 3,40		39,5 ± 3,32		p = 0,624
Нарушения менструального цикла, n (%)	20 (86,9)	8 (34,7)	10 (83,3)	2 (16,7)	p = 0,2359
	p = 0,0003		p = 0,0017		
Содержание гемоглобина в крови, г/л*	96,0 ± 6,1	101,3 ± 4,2	94,3 ± 4,8	116,0 ± 4,2	p = 0,002
	p = 0,12		p = 0,004		
Болевой синдром, n (%)	18 (78,3)	12 (52,2)	9 (75,0)#	2 (16,7)	p = 0,0447
	p = 0,0602		p = 0,0061		
	До терапии	Перед операцией	До терапии	Перед операцией	p между группами перед операцией
Объем матки, см <sup>3</sup>	620 ± 112	602 ± 78	623 ± 106	582 ± 82	p = 0,004
	p = 0,62		p = 0,001		
Диаметр доминирующего узла, см	6,2 ± 2,1	5,9 ± 3,2	6,0 ± 1,5	4,9 ± 2,0	p = 0,0195
	p = 0,628		p = 0,0313		

Примечание. Здесь и в табл. 2: \* – отличие от величины ИПВА в доминантном миоматозном узле статистически значимо при p = 0,026; # – отличие от величины соответствующего показателя до лечения статистически значимо при p < 0,001; Ме – медиана, Q<sub>1</sub> – нижний квартиль, Q<sub>3</sub> – верхний квартиль.

**Таблица 2.** Показатели продукции VEGF в доминантном миоматозном узле и перифокальном миометрии у пациенток репродуктивного возраста (ИВПА)

**Table 2.** VEGF production (indexes of influence) in dominant myoma nodes and perifocal myometrium in patients of reproductive age

Показатель	Группа 1 (без гормональной терапии)		Группа 2 (терапия УА)	
	Узел	Миометрий	Узел	Миометрий
m ± SD	1,10 ± 0,66	1,25 ± 0,70	0,77 ± 0,43	1,33 ± 0,77*
Min	0,10	0,12	0,32	0,21
Max	3,0	2,53	1,35	2,3
Ме (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	1,02 (0,68–1,55)	1,08 (0,76–1,75)	0,44 (0,35–1,09)	0,93 (0,31–1,80)

матки и диаметру наибольшего узла перед операцией.

В 1-й группе структурная организация доминирующего миоматозного узла при световой микроскопии характеризовалась разнонаправленными пучками опухолевых миоцитов и варьирующим количеством внеклеточного матрикса, что соответствовало фенотипу «простой миомы». Во 2-й группе фрагменты доминирующего узла характеризовались дистрофическими изменениями миоцитов с оптически более светлой цитоплазмой и кариорексисом. Перифокальный миометрий в образцах обеих групп пациенток был представлен пучками гетерогенных гладкомышечных клеток с различной долей соединительной ткани

и минимальной периваскулярной клеточной инфильтрацией.

Иммуноферментное исследование продукции VEGF клеточными элементами доминирующих миоматозных узлов и перифокального миометрия во всех случаях продемонстрировало, что содержание VEGF в супернатантах среды инкубации превышало нижний предел чувствительности используемых наборов реагентов. В 1-й группе ИВПА в среде инкубации миоматозного узла был достоверно меньше, чем в среде перифокального миометрия. Аналогичные данные получены во 2-й группе пациенток, принимавших УА в течение трех овариально-менструальных циклов перед миомэктомией (табл. 2). Далее сравнили

показатели продукции VEGF (по содержанию в среде инкубации) в зависимости от отсутствия/наличия влияния УА. По сравнению с контрольной 1-й группой, во 2-й группе продукция VEGF была достоверно меньше в миоматозных узлах, однако в среде инкубации перифокального миометрия влияние УА не выявлено – показатели 1-й и 2-й групп не различались ( $p = 0,84$ ) (см. табл. 2).

В работе [10] продемонстрированы проапоптотический и антипролиферативный эффекты УА на клетки лейомиомы, сопровождавшиеся редукцией отложений коллагена во внеклеточном матриксе и снижением экспрессии VEGF, однако эти предоперационные изменения были способны индуцировать эффект «миграции» узла, что вело к изменению плана оперативного лечения. Полученные нами результаты свидетельствуют о вероятном сохранении проопухолевого потенциала миометрия у пациенток с множественной симптомной миомой тела матки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение пациентками репродуктивного возраста селективного модулятора прогестероновых рецепторов по стандартной схеме перед оперативным лечением вызывает снижение продукции VEGF клетками миоматозных узлов и не влияет на перифокальный миометрий, что наряду с другими факторами лежит в основе мультифокального роста миомы тела матки.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Демура Т.А., Ревазова З.В., Коган Е.А., Адамьян Л.В. Молекулярные механизмы и морфологические проявления редукции лейомиомы под воздействием селективных модуляторов рецепторов прогестерона. *Арх. патологии*. 2017; 79 (3): 19–26. doi: 10.17116/patol201779319-26

Demura T.A., Revazova Z.V., Kogan E.A., Adamyan L.V. Molecular mechanisms and morphological manifestations of leiomyoma reduction under the influence of selective progesterone receptor modulators.

*Arkiv patologii = Archive of Pathology*. 2017; 79 (3): 19–26. [In Russian]. doi: 10.17116/patol201779319-26

2. Courtoy G.E., Donnez J., Marbaix E., Dolmans M.-M. *In vivo* mechanisms of uterine myoma volume reduction with ulipristal acetate treatment. *Fertil. Steril.* 2015; 104 (2): 426–434. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.04.025

3. de Milliano I., Twisk M., Ket J.C., Huirne J.A., Hehenkamp W.J. Pre-treatment with GnRHa or ulipristal acetate prior to laparoscopic and laparotomic myomectomy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12 (10): e0186158. doi: 10.1371/journal.pone.0186158

4. Garnock-Jones K.P., Duggan S.T. Ulipristal acetate: A review in symptomatic uterine fibroids. *Drugs*. 2017; 77 (15): 1665–1675. doi: 10.1007/s40265-017-0812-3

5. Ghonim M., Magdy R., Sabbour M., Ghonim M., Nabhan A. A systematic review and meta-analysis of ulipristal acetate for symptomatic uterine fibroids. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2019; 146 (2): 141–148. doi: 10.1002/ijgo.12868

6. Islam M.S., Ciavattini A., Petraglia F., Castellucci M., Ciarmela P. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: A potential target for future therapeutics. *Hum. Reprod. Update*. 2018; 24 (1): 59–85. doi: 10.1093/humupd/dmx032

7. Lui J., Soper D., Lukes A., Gee P., Kimble T., Kroll R., Mallick M., Chan A., Gillard P., Harrington A., Sniukiene V., Shulman L.P. Ulipristal acetate for treatment of uterine leiomyomas: A randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2018; 132: 1241–1251. doi: 10.1097/AOG.0000000000002942

8. Rabe T., Saenger N., Ebert A.D., Roemer T., Tinneberg H.R., de Wilde R.L., Wallwiener M. Selective progesterone receptor modulators for the medical treatment of uterine fibroids with a focus on Ulipristal acetate. *Biomed. Res. Int.* 2018; 2018: 1374821. doi: 10.1155/2018/1374821. eCollection 2018

9. Tal R., Segars J.H. The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: Potential implications for future therapy. *Hum. Reprod. Update*. 2014; 20 (2): 194–216. doi: 10.1093/humupd/dmt042

10. Willame A., Marci R., Petignat P., Dubuisson J. Myoma migration: an unexpected «effect» with Ulipristal acetate treatment. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20 (8): 1439–1444.



**Сведения об авторах:**

**Маринкин И.О.**, д.м.н., проф., e-mail: rector@ngmu.ru  
**Пивень Л.А.**, к.м.н., e-mail: ludmilapiv@yandex.ru  
**Волчек А.В.**, e-mail: alexander@volcheck.ru  
**Соляников Д.А.**, e-mail: solyanikovda@gmail.com  
**Зенина Ю.В.**, e-mail: ulia\_viktorovna@bk.ru  
**Михайлова Е.С.**, e-mail: elena.michajlova.58@mail.ru  
**Омигов В.В.**, e-mail: omigov@vector.nsc.ru  
**Айдагулова С.В.**, д.б.н., проф., e-mail: s.aydagulova@gmail.com

**Information about authors:**

**Marinkin I.O.**, doctor of medical sciences, professor, e-mail: rector@ngmu.ru  
**Piven' L.A.**, candidate of medical sciences, e-mail: ludmilapiv@yandex.ru  
**Volchek A.V.**, e-mail: alexander@volcheck.ru  
**Solyanikov D.A.**, e-mail: solyanikovda@gmail.com  
**Zenina Yu.V.**, e-mail: ulia\_viktorovna@bk.ru  
**Mihaylova E.S.**, e-mail: elena.michajlova.58@mail.ru  
**Omigov V.V.**, e-mail: omigov@vector.nsc.ru  
**Aidagulova S.V.**, doctor of biological sciences, professor, e-mail: s.aydagulova@gmail.com

**ЭНДОСИАЛОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИАЛОЛИТИАЗА**

**Святослав Павлович СЫСОЛЯТИН<sup>1,2</sup>, Ксения Александровна БАННИКОВА<sup>1,2</sup>,  
Павел Гаврилович СЫСОЛЯТИН<sup>3,4</sup>, Вилен Георгиевна ГАЙТОВА<sup>1</sup>,  
Ольга Дмитриевна БАЙДИК<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> *Российский университет дружбы народов  
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6*

<sup>2</sup> *Клиника «Эндостом»  
125252, г. Москва, проезд Березовой рощи, 12*

<sup>3</sup> *Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130*

<sup>4</sup> *Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52*

<sup>5</sup> *Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

---

Цель исследования – оценить эффективность эндосиалоскопии в диагностике и лечении пациентов с сиалолитиазом. **Материал и методы.** Проведен анализ 106 клинических наблюдений, в которых для диагностики и лечения пациентов с сиалолитиазом применялись компьютерная томография (многосрезовая спиральная компьютерная томография или конусно-лучевая компьютерная томография) без контрастирования, ультразвуковое исследование слюнных желез и эндосиалоскопия. В процессе диагностической сиалоскопии оценивались проходимость протоков, наличие стриктур и дилатаций, состояние их стенок, выраженность сосудистого рисунка, целостность эпителиальной выстилки, содержимое протоков, наличие сгустков слизи, гноя и, конечно, наличие сиалолитов, их количество, размеры, форма, плотность. **Результаты и их обсуждение.** Эндоскопия позволяет получить уникальную информацию о сиалолите и состоянии протокового аппарата, определяющую метод дальнейшего лечения. Эндосиалоскопия может применяться как стандартный метод диагностики при подозрениях на сиалолитиаз и для удаления сиалолитов (с использованием эндоскопических инструментов) или в качестве ассистенции. При этом диагностическая эндосиалоскопия не является исчерпывающим методом, поэтому должна проводиться в комплексе с другими методами – компьютерной томографией или ультразвуковым исследованием слюнных желез. Возможность эндоскопического удаления сиалолита зависит от его мобильности, размера, локализации и состояния протока. Попытки с помощью эндоскопической техники захватить и извлечь неподвижные камни, видимые лишь частично и расположенные в глубоких отделах слюнной железы за участком изгиба или стеноза, оказались безрезультатными.

---

**Ключевые слова:** сиалолитиаз, эндосиалоскопия, сиалолит, сиалоскоп, эндоскопия, стриктура, экстракция сиалолита, эндосиалоскопическая ассистенция.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Сысолятин П.Г., e-mail: sysolyatinpg@mail.ru

**Для цитирования:** Сысолятин С.П., Банникова К.А., Сысолятин П.Г., Гайтова В.Г., Байдик О.Д. Эндосиалоскопическая диагностика и лечение сиалолитиаза. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (1): 45–52. doi 10.15372/SSMJ20200106

Поступила в редакцию 07.07.2019

## ENDOSIALOSCOPIC DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SIALOLITHIASIS

Svyatoslav Pavlovich SYSOLYATIN<sup>1,2</sup>, Kseniya Aleksandrovna BANNIKOVA<sup>1,2</sup>,  
Pavel Gavrilovich SYSOLYATIN<sup>3,4</sup>, Vilena Georgievna GAYTOVA<sup>1</sup>,  
Olga Dmitrievna BAYDIK<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Peoples Friendship University of Russia  
117198, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6

<sup>2</sup> Clinic «Endostom»  
125252, Moscow, Berezovoy Roscchi dr., 12

<sup>3</sup> State Novosibirsk Regional Clinical Hospital  
630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

<sup>4</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

<sup>5</sup> Siberian State Medical University of Minzdrav of Russia  
634050, Tomsk, Moskovskiy path, 2

The aim of the study is to evaluate the effectiveness of endosialoscopy in the diagnosis and treatment of patients with sialolithiasis. **Material and methods.** 106 clinical observations were analyzed in which computed tomography (multislice spiral computed tomography or cone-beam computed tomography) without contrast, salivary gland ultrasound and endosialoscopy were used to diagnose and treat patients with sialolithiasis. In the process of diagnostic sialoscopy, the patency of the ducts, the presence of strictures and dilatations, the condition of their walls, the severity of the vascular pattern, the integrity of the epithelial lining, the contents of the ducts, the presence of mucus, pus, and, of course, the presence of sialolites, their number, size, shape, density were evaluated. **Results and discussion.** Endoscopy allows you to get unique information about sialolite and the state of the ductal apparatus, which determines the method of further treatment. Endosialoscopy can be used as a standard diagnostic method for suspected sialolithiasis and for the removal of sialolites (using endoscopic instruments) or as assistance. At the same time, diagnostic endosialoscopy is not an exhaustive method; therefore it should be carried out in conjunction with other methods – computed tomography or ultrasound of the salivary glands. The possibility of endoscopic sialolite removal depends on its mobility, size, location and condition of the duct. Attempts to capture and remove fixed sialolites, which are only partially visible and located in the deep sections of the salivary gland beyond the bend or stenosis section using endoscopic techniques, have been unsuccessful.

**Key words:** sialolithiasis, endosialoscopy, sialolite, sialoscope, endoscopy, stricture, sialolite extraction, endosialoscopic assistance.

**Conflict of interests.** Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**Correspondence author:** Sysolyatin S.P., e-mail: sp-sysolyatin@yandex.ru

**Citation:** Sysolyatin S.P., Bannikova K.A., Sysolyatin P.G., Gaytova V.G., Baydik O.D. Endosialoscopic diagnosis and treatment of sialolithiasis. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (1): 45–52. [In Russian]. doi 10.15372/SSMJ20200106

Received 07.07.19

По данным мировой литературы при лечении сиалолитиаза извлечение сиалолита приводит к излечению и полному восстановлению работы слюнной железы в 80 % случаев [6]. Классическими методами удаления сиалолитов были и остаются операции дуктотомии, резекции и удаления слюнной железы. Данные оперативные вмешательства позволяют удалить сиалолит, но они травматичны и имеют ряд послеоперационных осложнений в виде частичного или полного рубцевания

протока, повреждения ветвей лицевого нерва, формирования слюнных свищей и пр. [1–3, 14].

В последние годы для диагностики и лечения сиалолитиаза стала применяться эндосиалоскопическая технология. Она открыла возможность исследовать и работать внутри протока практически атравматично. Взяв эндосиалоскопию в клиническую практику в качестве диагностического средства, ряд зарубежных авторов назвали эндоскопию самым информативным из современных

методов. Они отмечают, что эндоскопия дает наиболее полную информацию о состоянии протока, достоверно выявляет сиалолиты, стриктуры, полипы протока и т.п. [4, 6–8, 10]. Чрезвычайно ценным качеством технологии является возможность сразу после диагностики перейти к лечебной манипуляции, в том числе к удалению камня [11, 13, 15].

Однако хирурги, использующие эндосиалоскопию, столкнулись с рядом технических сложностей и ограничений технологии. В частности, они указывают, что проведение эндосиалоскопии невозможно при обструкции протока стриктурой, стенозом или крупным сиалолитом, а возможность удаления последних ограничена их размерами, локализацией и состоянием протока [4, 5, 7, 9, 12]. Существенной проблемой хирурги называют дороговизну эндосиалоскопического оборудования и инструментария, в частности, одноразовых проводников, корзин и другого инструмента, необходимого для работы. Это обстоятельство не только сдерживает внедрение самой технологии, но и обуславливает необходимость точного определения показаний к ее применению.

На данный момент в литературе нет четких показаний к применению эндосиалоскопии, исследователи высказывают противоречивые, а порой диаметрально противоположные мнения о методе. В этой связи мы решили провести анализ собственных клинических наблюдений и поделиться их результатами.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 106 клинических наблюдений пациентов в возрасте от 18 до 65 лет, проходивших лечение по поводу сиалолитиаза в период с 2014 по 2018 г. на базе Клиники «Эндостом» (г. Москва). Протокол обследования пациентов помимо клинического исследования

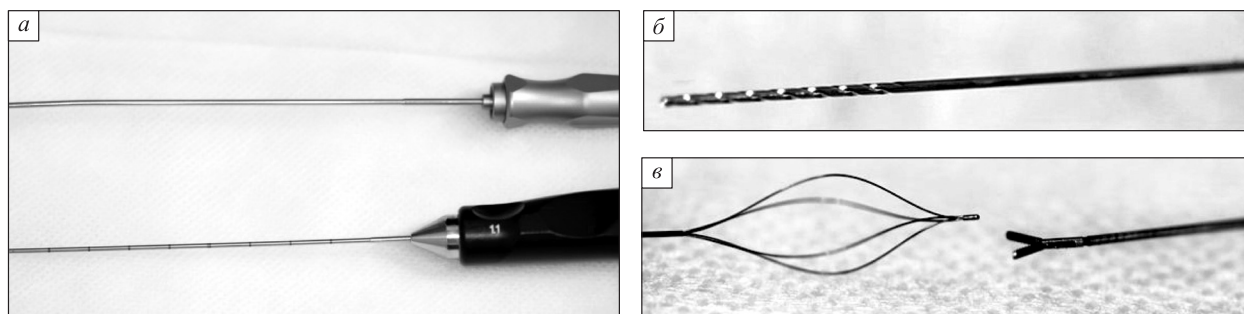
включал изучение компьютерных томограмм (многосрезовых спиральных или конусно-лучевой компьютерных томограмм) без контрастирования, ультразвуковое исследование (УЗИ) слюнных желез. Эндосиалоскопия пораженной слюнной железы была завершающим этапом диагностики. В своей работе мы использовали оборудование для эндоскопии, инструмент и эндосиалоскопы фирмы Karl Storz (Германия). Мы использовали эндоскопы типа «все в одном» диаметром 1,1 и 1,6 мм. Такие эндоскопы включают в себя фиброволоконную оптику и оснащены ирригационным и инструментальным каналом (рис. 1).

Манипуляция проводилась в условиях местного обезболивания, в ряде случаев в комбинации с внутривенной седацией. После первоначального бужирования устья слюнного протока вводился проводник, по нему – сам сиалоскоп. В процессе диагностической сиалоскопии последовательно осматривали протоковый аппарат слюнной железы от устья внутрь: оценивали проходимость протоков, наличие стриктур и дилатаций, состояние их стенок, выраженность сосудистого рисунка, целостность эпителиальной выстилки, содержимое протоков, наличие сгустков слизи, гноя и, конечно, наличие сиалолитов, их количество, размеры, форма, плотность.

После диагностического этапа мы переходили к удалению сиалолитов, для чего использовали специальный инструментарий, включающий в себя щипцы, корзиночные ловушки для извлечения камней и ручной бур для их внутрипротокового дробления (см. рис. 1).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные методы исследования (опрос, осмотр, пальпация и зондирование) малоинформативны и не могут служить основанием для диаг-



**Рис. 1.** Эндоскопическое оборудование и инструменты: а – сиалоскопы Karl Storz систем «все в одном» диаметром 1,1 и 1,6 мм; б – инструмент для эндоскопического дробления сиалолитов; в – инструменты для извлечения сиалолитов

**Fig. 1.** Endoscopic equipment and instruments: a – sialoscopes «all-in-one» systems with a diameters 1.1 and 1.6 mm («Karl Storz»); b – a tool for endoscopic crushing of sialoliths; c – tools for sialolite extraction



ноза. Для верификации сиалолитиаза мы проводили пациентам компьютерную томографию (КТ), УЗИ и диагностическую сиалоскопию. Сопоставляя между собой результаты этих методов исследования, мы пришли к выводу, что каждый из них имеет свои преимущества и недостатки. УЗИ – безвредный, простой и малозатратный метод диагностики сиалолитиаза. Он отражает наличие камня, его расположение, состояние мягких тканей, но детальность информации низкая, и мы столкнулись с большим количеством ошибок при трактовке, в том числе с гипердиагностикой сиалолитов, ошибками в определении их количества и размеров. КТ оказалась высокоинформативным методом в определении наличия сиалолитов и их локализации. Она давала довольно точную информацию об их размерах и количестве, кроме случаев множественного сиалолитиаза, когда, располагаясь рядом, сиалолиты образовывали единую тень. Кроме того, томография не давала никакой информации относительно состояния протоков.

Результаты диагностической эндосиалоскопии показали ее высокую информативность. Она в большинстве случаев позволила найти сиалолиты, оценить их характеристики (согласно классификации «Lithiasis classification» [8]), а также осмотреть протоковый аппарат: определить наличие стенозов, дилатаций, стриктур, слизистых бляшек, инородных тел и полипов. Однако следует отметить, что в 6 (5,6 %) случаях имела место выраженная стриктура протока в начальном отделе, которая препятствовала введению сиалоскопа внутрь протока и делала невозможным проведение полноценной диагностической процедуры.

В общей сложности нами исследовано 106 слюнных желёз по поводу сиалолитиаза. Полноценные успешные диагностические сиалоскопии, которые позволили осмотреть протоки и обнаружить сиалолиты, проведены в 100 (94,4 %) случаях, в 71 (71 %) случае получена полная информация относительно их размера, количества, формы, структуры, локализации и подвижности, в 29 (29 %) – лишь частичная (в силу того, что продвижение сиалоскопа вперед было невозможным из-за крупного размера конкремента, выраженного изгиба или стриктуры протока). В 48 (48 %) случаях мы визуализировали мобильные конкременты диаметром до 5 мм. Сиалолиты размером до 2,5 мм свободно флотировали вдоль протока. В этих случаях воспалительных изменений на стенке протокового аппарата не зафиксировано. Однако в 2 (2 %) наблюдениях мы имели случайные находки, которые не были видны на компьютерных томограммах и УЗИ, в виде мелких конкрементов размером около 1 мм, лежащих

в толще эпителиального слоя протока. Они не вызывали обструкции протока, легко вывихнулись из ткани инструментом, оставив за собой эрозивную поверхность на стенке протока.

Более крупные камни имели ограниченную подвижность в пределах расширенного участка протока. В 23 (23 %) случаях в основном протоке нами были найдены малоподвижные, неровные сиалолиты диаметром от 5 до 8 мм, лежащие в участке расширения. Локальная дилатация протока была неотъемлемым симптомом при камнях такого размера. В 15 случаях дилатация сочеталась с предшествующим ей участком стеноза.

Наряду с достоинствами метода стоит отметить пределы его возможностей. Так, например, в 29 (29 %) случаях диагностическая сиалоскопия не дала нам полного объема информации относительно самого сиалолита и состояния протоков за ним, так как сиалолиты находились в протоках 3–4-го порядка за участками изгиба или стеноза, что было препятствием для продвижения сиалоскопа вперед. Нам удалось лишь частично увидеть сиалолиты и оценить их локализацию. Также надо отметить, что эндоскопическая оценка размеров сиалолита носит субъективный характер, а определение точного количества сиалолитов в протоке слюнной железы (при множественном сиалолитиазе) тоже не всегда возможно. В упомянутых 29 случаях осмотреть дистальные отделы протокового аппарата было невозможно, так как для этого было необходимо сначала устранить стриктуру или удалить впереди лежащий крупный сиалолит. Таким образом, КТ оказалась более информативна при оценке размеров сиалолита и их количества в протоке.

Объединив данные о сиалолитах, полученные в ходе эндосиалоскопии, с данными предварительной диагностики, в том числе КТ и УЗИ, мы структурировали их согласно классификации «Lithiasis classification» [8] (таблица). После обнаружения сиалолитов во всех случаях предпринималась попытка их эндоскопического удаления. В общей сложности из 100 попыток 71 (71 %) оказалась успешной. Как мы указывали выше, для экстракции обнаруженного сиалолита использовался сиалоскопический инструментарий. Эндосиалоскопия и внутрипротоковые инструменты дают возможность не только увидеть, но и прозондировать инструментом сиалолит, тем самым оценить его структуру и плотность. Эти данные играют решающую роль в вопросе о возможности дробления крупных сиалолитов и эндоскопической экстракции их фрагментов. В своей практике для внутрипротокового дробления мы использовали лишь эндосиалоскопический бур.

Таблица. Распределение обнаруженных сиалолитов

Table. Distribution of located sialolites

	Размер, мм	Мобильность		Локализация		Визуализация		Количество пациентов
		есть	нет	основной проток	паренхима	полная	частичная	
L1	1–5	✓		✓	✓	✓		48
L2	5–8			✓		✓		23
L3	7–31		✓		✓		✓	20
L3	3–5		✓		✓		✓	9

Наблюдения показали, что гладкие камни округлой формы, как правило, однородные и плотные, поэтому плохо поддаются инструментальному дроблению. Фрагментировать буром нам удавалось лишь рыхлые сиалолиты с неровной поверхностью, и то не во всех случаях. Бур имел склонность соскальзывать с поверхности камня, нередко ранил при этом стенку протока. Метод эндоскопического дробления и удаления камня увенчался успехом всего в трех (10,7 %) наблюдениях, хотя попытка дробления была предпринята в 28 случаях. Следует отметить, что в некоторых случаях мы пытались фрагментировать сиалолиты эндоскопическими щипцами, но пришли к выводу, что они не предназначены для этих целей, так как усилия развиваемого браншами щипцов при смыкании недостаточно для дробления плотных камней. К тому же такое использование щипцов может привести к поломке инструмента.

Микрощипцы применялись нами для вывихивания небольших сиалолитов, лежащих за изгибом в лакунах, и их перемещения в передние отделы протока. Для экстракции мы использовали различные гибкие многозвеньевые корзины на

3, 4 и 5 звеньев. В общей сложности с помощью эндосиалоскопической корзинки и щипцов без дополнительных разрезов сиалолиты удалось извлечь в 29 (29 %) случаях. В 19 (19 %) случаях нам удалось захватить сиалолит инструментом и вывести до устья протока. Как известно, диаметр устья протока составляет всего 0,5 мм и имеет мышечный сфинктер, поэтому сиалолиты размером 2 мм и более нам не удавалось извлечь без дополнительной папиллотомии (рис. 2). Извлеченные сиалолиты имели округлую гладкую поверхность, их диаметр составлял 1–5 мм, но он всегда был меньше диаметра просвета протока, за счет чего конкременты свободно флотировали вдоль него. Такие сиалолиты мы классифицировали как L1.

В 23 (23 %) случаях пойманный в ловушку сиалолит блокировался в основном протоке за счет своей неправильной формы и крупного диаметра – 5–8 мм (L2). Провести такой конкремент по протоку не представлялось возможным, тогда эндосиалоскопия использовалась нами только в качестве ассистенции. Эндоскоп был направлен на сиалолит внутри протока, далее в полости рта, ориентируясь по свечению тканей (трансиллюми-

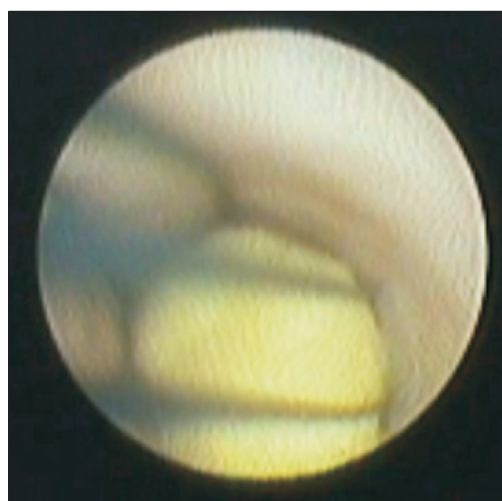


Рис. 2. Папиллотомия и эндоскопическая фотография захвата сиалолита корзиной  
Fig. 2. Papillotomy and endoscopic photograph of sialolith capture by basket



**Рис. 3.** Эндоскопически ассистированная дуктотомия  
**Fig. 3.** Endoscopically assisted ductotomy

нации), выполнялся внутриротовой разрез 10 мм (рис. 3). Выделялась часть протока, в которой локализовался конкремент, с ориентацией на луч световода, далее производилось его рассечение при помощи скальпеля в проекции локализации конкремента. Конкремент извлекался из протока и ловушки при помощи хирургического пинцета. Операция завершалась введением полого катетера в проток через естественное устье и подшиванием его к стенкам протока на 7–10 суток. В области дуктотомии накладывали узловые швы.

В 29 (29 %) случаях попытки эндоскопического удаления конкрементов оказались безуспешными. Это были неподвижные камни, видимые лишь частично и расположенные в глубоких отделах слюнной железы за участком изгиба или стеноза (L3a, L3b). Попытки захватить и извлечь их с помощью эндоскопической техники оказались безрезультатными.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя итоги, мы считаем, что диагностическая эндосиалоскопия показана всем пациентам с подозрением на сиалолитиаз. Мы абсолютно согласны с авторами [2, 5], которые в своих работах указывают, что не следует расценивать сиалоскопию как противопоставление КТ или УЗИ, и рекомендуют применять их для первичной диагностики, а сиалоскопию – как метод окончательного, наиболее информативного исследования сиалолитиаза. В нашей практике сиалолиты при помощи эндосиалоскопии были

обнаружены в 94,4 % случаев, и лишь в 5,6 % проведение полноценной диагностической сиалоскопии было невозможным из-за выраженной стриктуры в начальном отделе протока. Более того, мы согласны с мнением М. Koch et al. [4], которые используют эндоскопию при диагностике любых увеличений желез, когда после иных методов диагностики генез оставался неясен. Благодаря эндоскопии авторам почти в 90 % случаев удалось обнаружить причину обструкции, и иногда это были сиалолиты, не выявленные иными методами.

Сиалоскопия – единственный метод, который позволяет сразу после обнаружения конкремента перейти к его удалению. В нашем исследовании успешно извлечь конкремент (L1, L2) из протока с использованием эндосиалоскопии без дополнительной внутрипротоковой фрагментации удалось в 71 % случаев, что в целом близко к результатам других авторов. Так, в частности, по данным F. Marchal et al. [8], сиалолиты диаметром менее 3 мм (L1) в 97 % случаев удавалось извлечь из протока с помощью сиалоскопической ловушки, в то время как конкременты большего размера (L2, L3) без дополнительной фрагментации – только в 35 %.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, мы считаем, что диагностическая эндосиалоскопия предоставляет уникальную информацию, недоступную никаким иным методам и имеющую определяющее значение



при выборе метода лечения. По этой причине и учитывая атрауматичность метода, мы полагаем, что эндосиалоскопия должна использоваться как стандартный метод диагностики при подозрениях на сиалолитиаз. В то же время диагностическая эндосиалоскопия не является исчерпывающим методом, поэтому должна проводиться в комплексе с другими методами, например с КТ.

Анализируя результаты эндосиалоскопической экстракции камней, мы пришли к выводу, что она эффективна при мобильных сиалолитах диаметром до 5 мм, классифицируемых F. Marchal et al. [8] как L1. При неподвижных сиалолитах размером до 5–8 мм, локализующихся в основном протоке, классифицируемых как L2, эндоскопия может служить только в качестве ассистенции при проведении дуктотомии. Она не является обязательной, но облегчает проведение операции и снижает ее травматичность. При сиалолитах, лежащих в дистальных отделах за участками изгиба или стриктуры, классифицируемых как L3a и L3b, использование эндоскопии не имеет существенных резонансов и не влияет на метод и результат лечения.

Вероятно, перечисленные нами показания к применению эндосиалоскопии скоро изменятся. В настоящее время идут активные поиски технологии эндоскопической внутрипротоковой сиалолитотрипсии. Так, в последние годы появились публикации об успешной сиалолитотрипсии с помощью лазера, пневматических и электрических аппаратов. Пока это первые пробы, и сами авторы отмечают, что выводы преждевременны. Тем не менее потенциально это направление выглядит чрезвычайно перспективно, и в случае реализации какой-либо технологии возможности эндоскопического лечения сиалолитиаза существенно возрастут.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bron L.P., O'Brien C.J. Facial nerve function after parotidectomy. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1997; 123: 1091–1096. doi: 10.1001/archotol.1997.01900100065009
2. Iro H., Zenk J., Koch M., Bozzato A. The Erlangen salivary gland project. Part I: Sialendoscopy in obstructive diseases of the major salivary glands. Tuttinge: EndoPress, 2015. 60 p. doi: 10.1055/b-0034-92192
3. Katz P. New therapy for sialolithiasis. *Inf. Dent.* 1991; 73 (43): 3975–3979.
4. Koch M., Zenk J., Bozzatto A., Bumm K., Iro H. Sialoscopy in cases of unclear swelling of the major salivary glands. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2005; 133. (6): 863–868. doi: 10.1016/j.otohns.2005.08.005

5. Koch M., Zenk J., Iro H. Speichelgangsendoskopie in der Diagnostik und Therapie von obstructiven Speicheldrüsenerkrankungen. *HNO.* 2007; 56 (2): 139–144. doi: 10.1007/s00106-007-1563-3

- Koch M., Zenk J., Iro H. Diagnostic and interventional sialoscopy in obstructive diseases of the salivary glands. *HNO.* 2007; 56 (2): 139–144. [In German]. doi: 10.1007/s00106-007-1563-3

6. Marchal F., Kurt M., Dulguerov P., Becker M., Oedman M., Lehmann W. Histopathology of submandibular glands removed for sialolithiasis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2001; 110 (5): 464–469. doi: 10.1177/000348940111000513

7. Marchal F., Dulguerov P., Becker M., Burke G., Disant F., Lehmann W. Submandibular diagnostic and interventional sialendoscopy: new procedure for ductal disorders. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2002; 111 (1): 27–35. doi: 10.1177/000348940211100105

8. Marchal F., Dulguerov P. Sialolithiasis management: the state of the art. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003; 129 (9): 951–956. doi: 10.1001/archotol.129.9.951

9. Marchal F. Endoscopie des canaux salivaires: toujours plus petit, toujours plus loin? *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.* 2005; 106 (4): 244–249. doi: STO-09-2005-106-4-0035-1768-101019-200514624

- Marchal F. Salivary gland endoscopy: new limits? *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-Faciale = Journal of Stomatology Oral and Maxillofacial Surgery.* 2005; 106 (4): 244–249. [In French]. doi: STO-09-2005-106-4-0035-1768-101019-200514624

10. Nahlieli O., Iro H., McGurk M., Zeng J. Modern management preserving the salivary glands. Tel Aviv: Isradon, 2007. doi: 10.1016/j.joms.2009.05.212.

11. Rzymaska-Grala I., Stopa Z., Grala B., Gołębowski M., Wanyura H., Zuchowska A., Sawicka M., Zmorzyński M. Salivary gland calculi – contemporary methods of imaging. *Pol. J. Radiol.* 2010; 75 (3): 25–37.

12. Strychowsky J.E., Sommer D.D., Gupta M.K., Cohen N., Nahlieli O. Sialendoscopy for the management of obstructive salivary gland disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2012; 138 (6): 541–547. doi: 10.1001/archotol.2012.856

13. Vaiman M. Comparative analysis of methods of endoscopic surgery of the submandibular gland: 114 surgeries. *Clin. Otolaryngol.* 2015; 40. (2): 162–166. doi: 10.1111/coa.12357

14. Van den Akker H.P., Busemann-Sokole E. Submandibular gland function following transoral sialolithectomy. *Oral Surg.* 1983; 56: 351–356. doi: 10.1016/0030-4220(83)90341-9

15. Zenk J., Koch M., Klintworth N., König B., Konz K., Gillespie M.B., Iro H. Sialendoscopy in the diagnosis and treatment of sialolithiasis: a study on more than 1000 patients. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2012; 147. (5): 858–863. doi: 10.1177/0194599812452837



**Сведения об авторах:**

**Сысолятин С.П.**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-5794-9087, e-mail: sp-sysolyatin@yandex.ru

**Банникова К.А.**, ORCID: 0000-0002-2501-4017, e-mail: dr.bannikova@mail.ru

**Сысолятин П.Г.**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-4045-2664, e-mail: sysolyatinpg@mail.ru

**Гайтова В.Г.**, ORCID: 0000-0002-1368-964X, e-mail: Vrubaeva@mail.ru

**Байдик О.Д.**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-4748-4175, e-mail: olgabajdik@yandex.ru

**Information about authors:**

**Sysolyatin S.P.**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-5794-9087,  
e-mail: sp-sysolyatin@yandex.ru

**Bannikova K.A.**, ORCID: 0000-0002-2501-4017, e-mail: dr.bannikova@mail.ru

**Sysolyatin P.G.**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4045-2664, e-mail: sysolyatinpg@mail.ru

**Gaytova V.G.**, ORCID: 0000-0002-1368-964X, e-mail: Vrubaeva@mail.ru

**Baydik O.D.**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4748-4175, e-mail: olgabajdik@yandex.ru

## ДИНАМИЧЕСКАЯ ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Александр Петрович ДЕРГИЛЕВ<sup>1,2,3</sup>, Павел Гаврилович СЫСОЛЯТИН<sup>1,2</sup>,  
Анна Владимировна СУДАРКИНА<sup>1,3</sup>, Игорь Анатольевич ПАНИН<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>2</sup> Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

<sup>3</sup> Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Новосибирск  
630003, г. Новосибирск, Владимировский спуск, 2а

Цель исследования – сравнение возможностей «быстрых» импульсных последовательностей для динамического сканирования с традиционными статичными изображениями в оценке биомеханики височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) и оптимизация протокола магнитно-резонансной томографии (МРТ) ВНЧС с включением в него методики динамического сканирования для улучшения диагностики внутренних нарушений. **Материал и методы.** Динамическая МРТ с использованием импульсных последовательностей HASTE и true-FISP включена в традиционный протокол МРТ ВНЧС 16 пациентам с жалобами на боли, нарушение подвижности, щелчки в ВНЧС. Исследования выполняли на сверхпроводящем МР-томографе Magnetom Espree (Siemens, ФРГ) с напряженностью поля 1,5 Тл. При сравнении статических и динамических серий изображений оценивалось наличие двигательных артефактов, артефактов магнитной восприимчивости, анализировались объем движений головки нижней челюсти и расположение суставного диска при различных ее положениях. **Результаты и их обсуждение.** Для динамической функциональной МРТ ВНЧС была выбрана импульсная последовательность HASTE, позволяющая получить лучший тканевой контраст и менее чувствительная к артефактам восприимчивости по сравнению с true-FISP. Наш первый опыт показал, что динамическая МРТ ВНЧС является непродолжительной дополнительной методикой, позволяющей детально оценивать биомеханику сустава во время активных движений нижней челюсти с высоким временным разрешением по сравнению с традиционными функциональными пробами. Однако минимальное переднее смещение диска может быть пропущено при анализе динамических серий изображений из-за плохой визуализации заднего края диска при закрытом рте. Методика требует дальнейшей оптимизации параметров и техники сканирования на примере большого количества пациентов с использованием принципов доказательной медицины, что позволит повысить качество диагностики и помочь клиницисту в выборе оптимальной тактики лечения пациентов с различной патологией ВНЧС.

**Ключевые слова:** височно-нижнечелюстной сустав, ВНЧС, магнитно-резонансная томография, МРТ, динамическая МРТ, кино-МРТ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Автор для переписки:** Дергилев А.П., a.dergilev@mail.ru

**Для цитирования:** Дергилев А.П., Сысолятин П.Г., Сударкина А.В., Панин И.А. Динамическая функциональная магнитно-резонансная томография височно-нижнечелюстного сустава. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (1): 53–59. doi 10.15372/SSMJ20200107

Поступила в редакцию 05.11.19

## DYNAMIC FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT

Alexandr Petrovich DERGILEV<sup>1,2,3</sup>, Pavel Gavrilovich SYSOLYATIN<sup>1,2</sup>,  
Anna Vladimirovna SUDARKINA<sup>1,3</sup>, Igor Anatoljevich PANIN<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

<sup>2</sup> State Novosibirsk Regional Clinical Hospital  
630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

<sup>3</sup> Novosibirsk Railway Clinical Hospital  
630003, Novosibirsk, Vladimirovsky ramp, 2a

The aim of the study was to compare the potential of fast pulse sequences and traditional static images for evaluation of temporomandibular joint (TMJ) biomechanics and to optimize the magnetic resonance imaging (MRI) protocol of TMJ by inclusion of dynamic scanning to improve the diagnosis of internal derangements. **Material and methods.** Dynamic MRI with HASTE and true-FISP pulse sequences was integrated into conventional MRI examination of TMJ in 16 symptomatic patients with pain, restricted motion and clicking in the joint. MRI was performed on superconductive 1.5 T scanner Magnetom Espree (Siemens, Germany). The presence of motion and susceptibility artifacts, range of mandible head motion and intrarticular disc location in different jaw positions were analyzed when comparing static and dynamic series. **Results and discussion.** HASTE was chosen for dynamic functional MRI of TMJ because it was less prone to susceptibility artifacts and provided better tissue contrast compared to true-FISP. Our initial experience has demonstrated dynamic scanning to be a time-efficient supplementary technique providing detailed information about TMJ biomechanics during active jaw movements at a high temporal resolution compared to traditional MRI examination. However, minimal anterior disc dislocation could be missed on dynamic series due to poor visualization of the posterior disc band on full closing. The further optimization of dynamic scanning technique on a large patients group using principles of the evidence-based medicine is needed. This would allow improving the diagnosis and assisting clinicians to optimize treatment strategy in a wide range of TMJ disorders.

**Key words:** temporomandibular joint, TMJ, magnetic resonance imaging, MRI, dynamic MRI, cine-MRI.

**Conflict of interests.** Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**Correspondence author:** Dergilev A.P., e-mail: a.dergilev@mail.ru

**Citation:** Dergilev A.P., Sysolyatin P.G., Sudarkina A.V., Panin I.A. Dynamic functional magnetic resonance imaging of temporomandibular joint. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (1): 53–59 [In Russian]. doi 10.15372/SSMJ20200107

Received 05.11.19

Заболевания и повреждения височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) широко распространены. По данным различных авторов, частота суставной патологии среди взрослого населения составляет от 2 до 50 %, а среди стоматологических пациентов достигает 70–95 %. Поражения сустава приносят людям большие страдания, приводят к функциональным нарушениям, вызывают эстетические неудобства. Разнообразие суставной патологии требует проведения комплексного лучевого обследования для разработки и осуществления высокотехнологичных методов лечения. Наиболее частой формой поражения сустава являются внутренние нарушения, заключающиеся в дислокации, нарушении целостности мягкотканых элементов сустава.

Среди современных диагностических методов самыми эффективными и надежными в оценке внутренних нарушений ВНЧС в настоящее время считаются магнитно-резонансная томография (МРТ) и артроскопия. При этом МРТ, являясь неинвазивной методикой, позволяет получать сопоставимые с артроскопией результаты в оценке положения и подвижности суставного диска [3]. Современные сверхпроводящие магнитно-резонансные томографы, создающие однородное магнитное поле высокой напряженности, позволяют получать изображения с высоким пространственным разрешением. Это обстоятельство сделало МРТ общепризнанным «золотым стандартом» в диагностике нетравматических поражений ВНЧС с возможностью детальной оценки мягкотканых

элементов сустава и изменений костного мозга в структуре костных элементов сустава. Непрерывное совершенствование технологии сканирования позволило добиться высокого временного разрешения, дав новые возможности для динамических и функциональных исследований в режиме реального времени.

Чаще всего под функциональной МРТ ВНЧС понимают проведение исследования с открыванием рта для определения расположения суставного диска при приведении и отведении нижней челюсти. При этом производят сбор статичных серий изображений (со средним временем сканирования от 2 до 4 мин) в положении привычной окклюзии и при максимальном отведении нижней челюсти, не позволяющих получать информацию о взаимоотношениях в суставе в промежуточных положениях и о биомеханике движений в суставе.

Первые попытки получить изображения в кинорежиме были предприняты еще в прошлом веке. Использование доступных в то время методик быстрого сбора данных позволило уменьшить отрицательное влияние артефактов от движения на качество изображений, получить дополнительную информацию о биомеханике сустава в норме и при различных видах смещения суставного диска. Но временное разрешение при таких исследованиях оставалось относительно низким, а динамическое исследование по существу являлось псеводинамическим [2, 3]. Кроме того, доступные в то время «быстрые» градиентные импульсные последовательности подвержены артефактам восприимчивости, что существенно снижало качество изображений при наличии металла в зоне исследования, а неоднородность магнитного поля на границе воздуха и ткани делала потенциальной проблемой близость наружного слухового прохода [5].

Истинные динамические функциональные исследования стали возможными благодаря использованию многоканальных катушек, методик параллельного сканирования, радиального сбора данных и «быстрых» импульсных последовательностей, таких как true-SSFP (true-fast imaging in a steady-state precession) [6, 8], HASTE (Half-Fourier Acquired Single-Shot Turbo Spin-Echo) [7], FLASH (fast low angle shot) [4, 5, 9].

Изложенная выше информация определила цель нашей работы – сравнение информативности изображений, полученных при динамическом сканировании с использованием разных видов «быстрых» импульсных последовательностей и при функциональных пробах в статичном режиме для оптимизации протокола МРТ ВНЧС.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Динамическое сканирование ВНЧС проведено в качестве дополнения к стандартному исследованию ВНЧС 16 пациентам (5 мужчин, 11 женщин в возрасте от 22 до 45 лет), обратившимся в отделение челюстно-лицевой хирургии Государственной Новосибирской областной клинической больницы с жалобами на боли, нарушение подвижности, щелчки в ВНЧС.

Исследования выполняли на сверхпроводящем МР-томографе Magnetom Espree (Siemens, ФРГ) с напряженностью поля 1,5 Тл. Сканирование осуществляли в положении лежа на спине. Сбор данных проводили с использованием многоканальной головной катушки. Перед проведением исследования все пациенты подробно инструктировались о методике проведения исследования и действиях во время динамического сканирования.

Протокол исследования включал:

- 1) получение прицельных изображений головы в трех ортогональных плоскостях;
- 2) получение аксиальных T2-взвешенных изображений через головки нижней челюсти, используемых для планирования статических и динамических серий;
- 3) получение статических серий в кососагитальной и косокоронарной плоскостях;
- 4) проведение функциональной пробы с отведением нижней челюсти (для фиксации челюсти использовали одноразовый шприц);
- 5) проведение динамического функционального исследования.

Динамическое сканирование заключалось в многократном получении изображений кососагитального среза, проходящего через центральный отдел головки нижней челюсти перпендикулярно длинной оси головки, оптимального для оценки движения суставного диска.

Динамическое функциональное исследование включало получение динамических серий в двух режимах (HASTE и true-FISP) последовательно для каждого сустава в процессе медленного дискретного открывания рта пациентом в соответствии со звуком работающего томографа до максимального отведения нижней челюсти с последующим закрыванием рта до исходного положения. В параметры динамической последовательности закладывалось 40 томограмм, позволяющих получить изображения сустава при максимальном количестве положений нижней челюсти, соответственно возможностям каждого пациента.

Общая продолжительность исследования, включая инструктаж и подготовку пациента,



составляла не более 15–20 мин. В процессе исследования подбирались наиболее подходящие параметры импульсных последовательностей и отрабатывалась техника динамического сканирования. Для оценки результатов исследования анализировали 4 динамические серии, полученные в двух режимах для каждого сустава, с анализом изображений в серии и просмотром серии в кинорежиме. Также проводилось сравнение информации о биомеханике движений суставного диска и головки нижней челюсти, полученной из анализа функциональной пробы и динамического сканирования. При сравнении статических и динамических серий изображений оценивалось наличие двигательных артефактов, артефактов магнитной восприимчивости, анализировались объем движений головки нижней челюсти и расположение суставного диска при различных ее положениях.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Наиболее подходящим для визуализации суставного диска определен режим HASTE, который позволял по сравнению с режимом true-FISP добиваться лучшего мягкотканного контраста и оказался наименее чувствительным к артефактам магнитной восприимчивости. Выбранные для дальнейшего исследования параметры сканирования приведены в таблице.

При динамическом сканировании у всех пациентов получена детальная информация о функции ВНЧС, включая подвижность суставного диска и головки нижней челюсти, взаиморасположение и траекторию движения головки и суставного диска в процессе дискретного перемещения при отведении и приведении нижней челюсти. Просмотр полученных изображений в кинорежиме

позволил более полноценно понять биомеханику движений костных и мягкотканых суставных элементов.

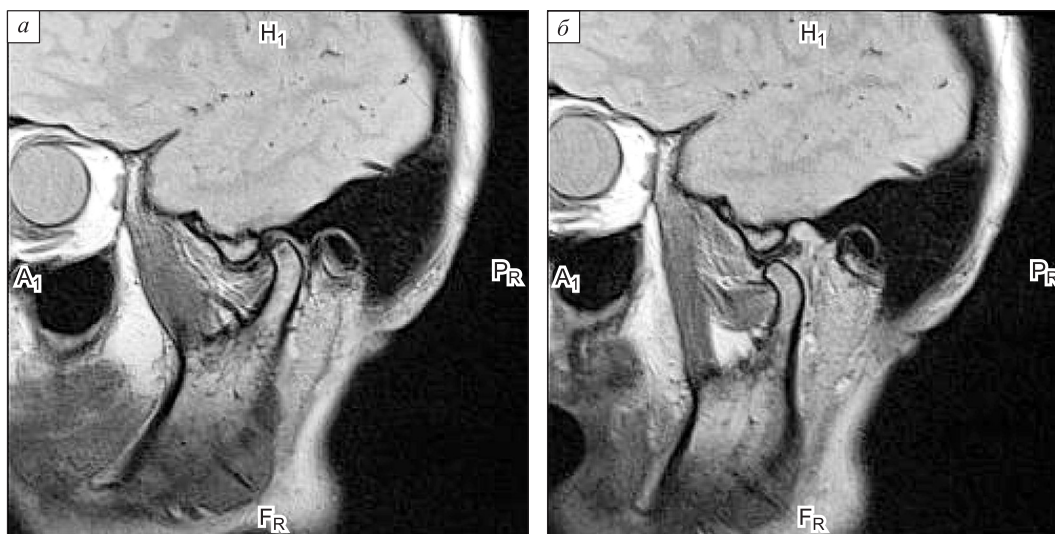
Анализ динамических и статических серий показал преимущества динамического исследования в оценке максимального объема движений нижней челюсти, индивидуального для каждого пациента. При использовании функциональных проб оцениваемый объем движения определялся используемым в качестве фиксатора положения нижней челюсти шприцем. При динамическом исследовании максимальный объем движения определялся пациентом самостоятельно. Кроме того, динамическое сканирование позволяло оценивать взаимоотношения внутрисуставных структур в каждой точке траектории движения, в то время как функциональная проба представляла информацию только о двух конечных положениях (рис. 1, 2). Проведение динамического исследования не требовало использования дополнительных приспособлений для создания фиксированного положения челюсти при ее отведении, оказалось легко выполнимым и непродолжительным, существенно не влияя на общую продолжительность исследования.

По результатам нашей работы недостатком динамического сканирования оказалась невозможность отчетливой визуализации заднего края суставного диска в положении функциональной окклюзии за счет одинаково низкого сигнала от диска и расположенных рядом структур височной кости, состоящих из компактной костной ткани и воздухоносных ячеек. Недостаточная визуализация заднего края суставного диска может не позволить выявить минимальное переднее смещение диска, отчетливо определяемое на статических томограммах при функциональных пробах.

Таблица. Протоколы динамической МРТ ВНЧС

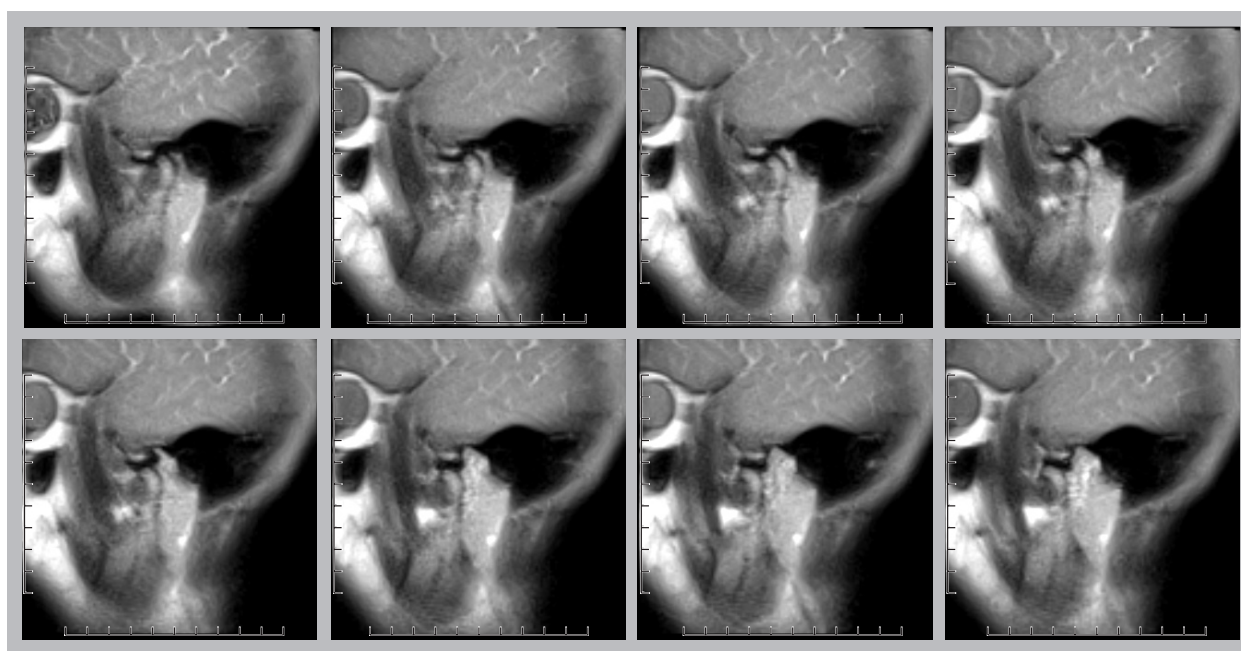
Table. Protocols for dynamic MRI of TMJ

Показатель	S. Krohn et al. [5]		Y. Shimazaki et al. [6]	Y. Wang et al. [7]	P. Yen et al. [8]	S. Zhang et al. [9]	Представленное исследование
Напряженность поля магнита, Тл	3		1,5	1,5	3	3	1,5
Вид катушки	Головная		Поверхностная	Головная	Поверхностная	Поверхностная	Головная
Вид импульсной последовательности	Spoiled FLASH (T1)	Refocused FLASH (T2/T1)	True-FISP	HASTE	True-FISP	Refocused FLASH	HASTE
Поле обзора, см	19,2 × 19,2	19,2 × 19,2	15 × 15	13 × 13	15 × 15	19,2 × 19,2	14 × 14
Матрица, см	256 × 256	256 × 256	128 × 128	128 × 128	128 × 128	256 × 256	192 × 192
Толщина среза, мм	3	3	3	7	6	5	7
TR/TE, мс	2,3/1,3	3,92/2,15	3,63/1,82	1180/65	3,6/1,8	4,3/2,2	1100/72



**Рис. 1.** МР-томограммы правого ВНЧС с закрытым (а) и открытым (б) ртом. На статических томограммах показаны взаимоотношения головки нижней челюсти и суставного диска в конечных положениях полного диапазона движений. При закрытом рте отчетливо визуализируется переднее смещение суставного диска

**Fig. 1.** MR images of the right TMJ in the closed- (a) and open-mouthed positions (b). Static images reflect mandible head and intraarticular disk relationships at the endpoints of the total range of movements. Minimal anterior disk displacement is clearly identified in the closed-mouthed position



**Рис. 2.** МР-томограммы правого ВНЧС той же пациентки в различные фазы отведения нижней челюсти. При динамическом исследовании отражены все фазы движения головки нижней челюсти и суставного диска. Минимальное переднее смещение суставного диска при закрытом рте не определяется вследствие плохой дифференцировки заднего края диска

**Fig. 2.** MR images of the right TMJ of the same patient in different phases of the jaw abduction. Dynamic study reflects all phases of mandible head and intraarticular disk motion. Minimal anterior displacement of the articular disk is missed in the closed-mouthed position due to poor delineation of the posterior disk band

## ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе приведены результаты исследования возможностей динамической МРТ ВНЧС на томографах с напряженностью поля 1, 1,5 и 3 Тл. Основные параметры импульсных последовательностей, использованных авторами для сканирования в динамическом режиме, приведены в таблице. В работе отечественных авторов отмечено, что при динамическом сканировании синтезировалось по 20 томограмм на полный цикл движений нижней челюсти [1]. По нашим данным, более полную картину позволяет получить использование 40 томограмм. В исследовании Y. Shimazaki et al. [6], как и в нашей работе, показано, что использованная методика динамического сканирования на основе true-SSFP уступает статичным Pd-взвешенным изображениям в визуализации суставного диска и требует дальнейшей доработки. Кроме того, авторы подчеркнули, что сочетанное использование true-SSFP с методикой спектрального жироподавления вызывает нечеткость границ костных структур, затрудняя оценку деформации.

Y. Wang et al. [7] обнаружили большую информативность динамического сканирования на основе HASTE в сочетании с техникой параллельного сбора данных по сравнению со статичными Pd-взвешенными изображениями в оценке объема движений в суставе и положения суставного диска. Кроме того, авторы отмечают меньшую чувствительность использованной ими методики к двигательным артефактам по сравнению со статичными изображениями. Общеизвестно, что в силу физических особенностей режима HASTE он менее восприимчив к двигательным артефактам. Результаты нашей работы позволили сделать вывод, что не менее значимым фактором уменьшения двигательных артефактов является тщательный инструктаж пациентов и сокращение времени сканирования за счет оптимизации протокола.

В исследовании S. Krohn et al. [5] на томографе с напряженностью поля 3 Тл с использованием 64-канальной головной катушки и последовательности FLASH (в сочетании с радиальным сбором данных и специально разработанным для МРТ в режиме реального времени алгоритмом реконструкции) достигли временного разрешения 66,7 мс на срез (15 изображений в секунду) при пространственном разрешении  $0,75 \times 0,75 \times 5$  мм.

По результатам нашей работы недостатком динамического сканирования оказалась невозможность отчетливой визуализации заднего края суставного диска в положении функциональной

окклюзии за счет одинаково низкого сигнала от диска и расположенных рядом структур височной кости, состоящих из компактной костной ткани и воздухоносных ячеек. Аналогичные данные представлены Y. Wang et al. [7].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье представлен собственный опыт применения динамической функциональной МРТ ВНЧС. Результаты проделанной работы, анализ опыта отечественных и зарубежных коллег доказывают высокий потенциал динамической функциональной МРТ ВНЧС, позволяющей более детально оценивать биомеханику движений в суставе по сравнению с традиционно выполняемыми функциональными пробами.

Однако методика требует дальнейшей оптимизации параметров и техники сканирования, более глубокого изучения новых аспектов биомеханики сустава при непрерывном динамическом сканировании на примере большого количества пациентов с целью разработки критериев смещения суставного диска при применении данной методики с использованием методов доказательной медицины, что позволит существенно повысить качество диагностики и помочь клиницисту в выборе оптимальной тактики лечения пациентов с различной патологией ВНЧС.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пат. 2673992 РФ. Способ оценки дисфункции височно-нижнечелюстных суставов с помощью магнитно-резонансной томографии в режиме реального времени / Ю.А. Васильев, Д.В. Душкова, Д.А. Лежнев, Д.В. Давыдов, Ю.Н. Васильева, М.О. Дутова. Опубл. 03.12.2018.

Patent 2673992 RF. Method for estimating dysfunction of temporomandibular joints by means of magnetic resonance imaging in real-time / Yu.A. Vasilev, D.V. Dushkova, D.A. Lezhnev, D.V. Davydov, Yu.N. Vasileva, M.O. Dutova. Publ. 03.12.2018. [In Russian].

2. Eberhard D., Bantleon H.P., Steger W. Functional magnetic resonance imaging of temporomandibular joint disorders. *Eur. J. Orthod.* 2000; 22 (5): 489–497. doi: 10.1093/ejo/22.5.489

3. Farghally Amin M., Hassan M.A., Barakat K.I. The accuracy of dynamic Magnetic Resonance Imaging in evaluation of internal derangement of the temporomandibular joint; comparison with arthroscopic findings. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2012; 43 (3): 429–436. doi: 10.1016/j.ejrnm.2012.05.007

4. Hopfgartner A.J., Tymofiyeva O., Ehses P., Rottner K., Boldt J., Richter E.-J., Jakob P.M. Dynamic MRI of the TMJ under physical load. *Dentomaxil-*

*lofac. Radiol.* 2013; 42 (9): 20120436. doi:10.1259/dmfr.20120436

5. Krohn S., Gersdorff N., Wassmann T., Merboldt K.D., Joseph A.A., Buegers R., Frahm J. Real-time MRI of the temporomandibular joint at 15 frames per second – A feasibility study. *Eur. J. Radiol.* 2016; 85 (12): 2225–2230. doi 10.1016/j.ejrad.2016.10.020

6. Shimazaki Y., Saito K., Matsukawa S., Onizawa R., Kotake F., Nishio R., Abe K. Image quality using dynamic MR imaging of the temporomandibular joint with true-FISP sequence. *Magn. Reson. Med. Sci.* 2007; 6 (1): 15–20. doi: 10.2463/mrms.6.15

7. Wang Y., Mulholland T.P., Pramanik B.K., Nussbaum A.O., Babb J., Pavone A.G., Fleisher K.E. Dy-

namic sagittal half-fourier acquired single-shot turbo spin-echo MR imaging of the temporomandibular joint: initial experience and comparison with sagittal oblique proton-attenuation images. *Am. J. Neuroradiol.* 2007; 28 (6): 1126–1132. doi: 10.3174/ajnr.A0487

8. Yen. P., Katzberg R.W., Buonocore M.H., Sonico J. Dynamic MR imaging of the temporomandibular joint using a balanced steady-state free precession sequence at 3 T. *Am. J. Neuroradiol.* 2013; 34: E24–E26. doi: 10.3174/ajnr.A2734

9. Zhang S., Gersdorff N., Frahm J. Real-time magnetic resonance imaging of temporomandibular joint dynamics. *The Open Medical Imaging Journal.* 2011; 5: 1–7. doi: 10.2174/1874347101105010001

#### Сведения об авторах:

Дергилев А.П., д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-8637-4083, e-mail: a.dergilev@mail.ru

Сысолятин П.Г., д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-4045-2664, e-mail: sysolyatinpg@mail.ru

Сударкина А.В., ORCID: 0000-0003-0810-4720, e-mail: a.sudarkina@mail.ru

Панин И.А., к.м.н., ORCID: 0000-0002-3938-1846, e-mail: Mfs@oblmed.nsk.ru

#### Information about authors:

**Dergilev A.P.**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-8637-4083, e-mail: a.dergilev@mail.ru

**Sysolyatin P.G.**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4045-2664, e-mail: sysolyatinpg@mail.ru

**Sudarkina A.V.**, ORCID: 0000-0003-0810-4720, e-mail: a.sudarkina@mail.ru

**Panin I.A.**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3938-1846, e-mail: Mfs@oblmed.nsk.ru



## ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ И ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ МЕТОДОМ РЕПЛАНТАЦИИ РЕЗЕЦИРОВАННОЙ КОСТИ, ПОДВЕРГНУТОЙ ЗАМОРАЖИВАНИЮ

Павел Гаврилович СЫСОЛЯТИН<sup>1,2</sup>, Святослав Павлович СЫСОЛЯТИН<sup>3</sup>,  
Игорь Анатольевич ПАНИН<sup>1,2</sup>, Александр Михайлович КОЖЕВНИКОВ<sup>2</sup>,  
Юрий Валерьевич ЦАЮКОВ<sup>4</sup>, Наталья Львовна ЕЛИЗАРЬЕВА<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630008, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>3</sup> Российский университет дружбы народов  
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 12

<sup>4</sup> Городская клиническая больница № 34  
630054, г. Новосибирск, ул. Титова, 18

Цель исследования – разработка показаний и оценка отдаленных результатов хирургического лечения доброкачественных опухолей и диспластических процессов нижней челюсти методом реплантации резецированной кости, подвергнутой внеорганному замораживанию. **Материал и методы.** Разработан метод хирургического лечения доброкачественных опухолей и диспластических процессов нижней челюсти, который включает резекцию пораженного патологическим процессом сегмента кости в пределах здоровых тканей, его механическую обработку, замораживание в жидком азоте с последующим медленным оттаиванием, реплантацию. Оценка результатов лечения осуществлялась на основании клинических, лучевых и функциональных методов исследования. Отдаленные сроки наблюдения после операции составили от одного года до 25 лет. **Результаты и их обсуждение.** Положительные результаты оперативного лечения зарегистрированы у 72 больных (88,9 %). Определены показания к использованию разработанного метода. Установлено, что реконструкция нижней челюсти резецированным сегментом кости, подвергнутым внеорганному криовоздействию, позволяет исключить рецидивирование доброкачественной опухоли, обеспечивает восстановление анатомической целостности челюсти, снижает травматичность операции. **Заключение.** Многолетний клинический опыт показал, что непосредственная реконструкция нижней челюсти при хирургическом лечении доброкачественных опухолей и диспластических процессов методом резекции, внеорганного замораживания пораженного участка челюсти и его реплантации доступна, проста, высокоэффективна и может быть рекомендована в практику лечебных учреждений.

**Ключевые слова:** доброкачественные опухоли, диспластические процессы, нижняя челюсть, резекция, криодеструкция, реплантация.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Сысолятин П.Г., e-mail: sysolyatinp@mail.ru

**Для цитирования:** Сысолятин П.Г., Сысолятин С.П., Панин И.А., Кожевников А.М., Цаюков Ю.В., Елизарьева Н.Л. Опыт хирургического лечения доброкачественных опухолей и диспластических процессов нижней челюсти методом реплантации резецированной кости, подвергнутой замораживанию. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019; 40 (1): 60–66. doi 10.15372/SSMJ20200108

Поступила в редакцию 10.09.2019

## EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT OF BENIGN TUMORS AND DYSPLATIC PROCESSES OF THE MANDIBLE BY THE METHOD OF REPLANTATION OF THE RECTURAL BONE, SUBJECTED TO FREEZING

Pavel Gavrilovich SYSOLYATIN<sup>1,2</sup>, Svyatoslav Pavlovich SYSOLYATIN<sup>3</sup>,  
Igor Anatolyevich PANIN<sup>1,2</sup>, Alexander Mikhaylovich KOZHEVNIKOV<sup>2</sup>,  
Yuriy Valeryevich TSAYUKOV<sup>4</sup>, Natalya Lvovna ELIZAREVA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> State Novosibirsk Regional Clinical Hospital  
630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

<sup>3</sup> Peoples` Friendship University of Russia  
117198, Moscow, Miklukho-Maklay str., 6

<sup>4</sup> Novosibirsk Clinical Hospital № 34  
630054, Novosibirsk, Titov str., 18

The purpose of the study is the development of indications and evaluation of the long-term results of surgical treatment of benign tumors and dysplastic processes of the mandible by the method of replantation of resected bone exposed to extraorganic freezing. **Material and methods.** A method for the surgical treatment of benign tumors and dysplastic processes of the mandible has been developed. It involves resection of an afflicted by pathological process segment of bone within healthy tissues, its mechanical processing, freezing in liquid nitrogen followed by slow thawing, and replantation. The evaluation of the treatment results has been carried out on the base of clinical, radiation and functional research methods. Long-term follow-up after surgery has been ranged from one to 25 years. **Results and discussion.** Positive results of surgical treatment were recorded in 72 patients (88,9 %). The indications for the developed method use have been established. It was found that the reconstruction of the mandible with a resected bone segment exposed to extraorganic cryosurgery, eliminates the recurrence of a benign tumor, provides for the restoration of the anatomical integrity of the jaw, and reduces the invasiveness of the operation. **Conclusion.** Long-term clinical experience has shown that mandible direct reconstruction in the surgical treatment of benign tumors and dysplastic processes with the method of resection, external freezing of the afflicted jaw area and its replantation is available, simple, and highly effective and can be recommended in the practice of medical institutions.

**Key words:** benign tumors, dysplastic processes, mandible, resection, cryodestruction, replantation.

**Conflict of interests.** Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**Correspondence author:** Sysolyatin P.G., e-mail: sysolyatinpg@mail.ru

**Citation:** Sysolyatin P.G., Sysolyatin S.P., Panin I.A., Kozhevnikov A.M., Tsayukov Yu.V., Elizareva N.L. Experience of surgical treatment of benign tumors and dysplastic processes of the mandible by the method of replantation of the rectural bone, subjected to freezing. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (1): 60–66. [In Russian]. doi 10.15372/SSMJ20200108

Received 10.09.2019

Сегодня основным методом лечения доброкачественных опухолей нижней челюсти, особенно обладающих инфильтративным ростом, является резекция пораженного участка кости с одномоментным замещением образовавшегося дефекта костным трансплантатом. Наиболее выраженные анатомо-функциональные и эстетические нарушения возникают при удалении значительных сегментов нижней челюсти, включающих подбородочный отдел, угол, ветвь или их сочетание. Устранение таких дефектов представляет

сложную задачу и требует подбора оптимального костно-пластического материала. При выборе костного трансплантата важно, чтобы он не только обеспечивал восстановление непрерывности челюсти, но и позволял сформировать ее анатомическую форму, а также необходимый по объему костный регенерат. Это важно для полноценной ортопедической реабилитации и восстановления жевательной функции после операции, в частности, путем несъемного протезирования на дентальных имплантатах [9].

Для замещения дефекта нижней челюсти наиболее часто используют аутогенный костный трансплантат, который считается лучшим костно-пластическим материалом и является методом выбора при реконструкции нижней челюсти. Вместе с тем использование аутогенной кости, как известно, связано с дополнительной травмой для больного и сложностью подбора необходимого по форме и размерам костного трансплантата. Другим перспективным направлением устранения дефектов нижней челюсти непосредственно после резекции ее по поводу доброкачественных опухолей является использование консервированных костных ортотопических аллотрансплантатов [19]. Развитие этого направления, к сожалению, сдерживается из-за трудностей получения донорского материала, отсутствия современной сети тканевых банков и нередкими осложнениями в виде резорбции и отторжения костного аллотрансплантата в связи с тканевой несовместимостью. Остается пока мало приемлемым и способ эндопротезирования пострезекционных дефектов нижней челюсти по поводу доброкачественных опухолей из-за частого прорезывания слизистой оболочки над имплантатом и его обнажения, а также нестабильного соединения с костными фрагментами. Все это делает проблему разработки эффективных методов непосредственного восстановления нижней челюсти при ее резекции по поводу доброкачественных опухолей и опухолевидных образований актуальной.

Среди щадящих аутопластических методов известен способ непосредственного замещения образовавшегося дефекта с помощью реплантации резецированного сегмента кости после внеорганной обработки его с помощью высоких температур, в частности, методом кипячения [16]. Несмотря на простоту и доступность этот метод имеет ряд серьезных недостатков: кипячение приводит не только к гибели опухолевых клеток, но и к значительному снижению пластических свойств реплантата и после пересадки его – к медленному и неполноценному течению процессов репарации костной ткани.

Более перспективным является метод обработки костного реплантата низкими температурами, т.е. замораживанием, которое, по данным ряда авторов и согласно результатам наших исследований, приводит к девитализации опухолевых клеток с сохранением его остеопластических свойств [10, 11, 20]. К сожалению, наличие отдельных работ, основанных на единичных клинических случаях с небольшим сроком наблюдения, не позволяет составить четкое представление об эффективности метода и указывает на необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Целью настоящего исследования является оценка отдаленных результатов хирургического лечения доброкачественных опухолей и диспластических процессов нижней челюсти методом реплантации резецированной кости, подвергнутой внеорганному замораживанию в жидком азоте.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За период 1984–2015 гг. реплантация удаленного сегмента кости, обработанного низкими температурами, была проведена у 81 больного с доброкачественными опухолями и диспластическими процессами в нижней челюсти. Возраст пациентов составил от 5 до 82 лет. Показаниями к оперативному лечению у 36 человек была амелобластома, у 27 – остеокластома (гигантоклеточная опухоль), у 7 – фиброзная дисплазия, у 4 – миксома, у 2 – внутрикостная гемангиома, у одного – амелобластическая фиброма. Еще у 4 больных была выявлена остеохондрома мышцелкового отростка нижней челюсти. Диагностика проводилась на основании клинико-рентгенологических данных и морфологической верификации опухоли. При биопсии полостных образований наряду с общепринятыми способами использовалась эндовидеоскопия по разработанной нами технологии [12]. У 69 больных выполнена сегментарная резекция, у 12 – резекция с экзартикуляцией головки нижней челюсти. Протяженность дефектов с нарушением непрерывности кости составила от 3 до 18 см.

Резецированный костный сегмент челюсти подвергали механической обработке, которая включала экскохлеацию опухоли, удаление мягких тканей, моделирование реплантата до необходимой анатомической формы. Резецированный участок кости после механической обработки замораживали в жидком азоте ( $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) в течение 10 мин, затем оттаивали при температуре  $+40\text{ }^{\circ}\text{C}$  на протяжении 30 мин. Время от момента резекции до реплантации составляло не более 60 мин. Образовавшиеся костные полости в резецированном сегменте кости после экскохлеации опухоли заполняли губчатой костной тканью из гребня подвздошной кости больного или деминерализованным аллогенным костным матриксом. При остеохондроме мышцелкового отростка головка нижней челюсти после ее экзартикуляции моделировалась до необходимой формы и размеров, затем подвергалась замораживанию и реплантации. Реплантированный сегмент кости с костными фрагментами нижней челюсти фиксировали методом на костного остеосинтеза титановыми минипластинами или устройствами из сплавов с памятью формы.

Результаты лечения оценивали на основании клинических, рентгенологических и функциональных методов исследования. Отдаленные сроки наблюдения за 72 больными составили от одного года до 25 лет.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Послеоперационные раны первичным натяжением зажили у 72 больных (88,9%), у 9 (11,1%) отмечены гнойные осложнения, которые привели к частичной или полной секвестрации пересаженного реплантата с формированием ложного сустава или дефекта нижней челюсти. У всех больных с гнойными осложнениями пересадка кости проводилась в условиях кратковременного сообщения операционной раны с полостью рта и была обусловлена несостоятельностью швов со стороны полости рта, что сопровождалось обнажением трансплантационного материала. Прослеженные отдаленные клинико-рентгенологические результаты у остальных больных подтвердили исследования ряда авторов о том, что внеорганное замораживание резецированного сегмента кости, пораженного опухолью, в жидком азоте с последующим медленным оттаиванием реплантата приводит к гибели опухолевых клеток и делает возможным его использование для замещения пострезекционных дефектов нижней челюсти. Наши клинические результаты показали, что ни у одного пациента в зоне пересаженного реплантата в отдаленные сроки наблюдения не отмечено рецидива опухоли. Среди оперированных больных у 24 сроки наблюдения составили от одного года до 5 лет, у 48 – от 6 до 25 лет.

На основании проведенных нами исследований [10] установлено, что однократное внеорганное замораживание резецированного сегмента кости в жидком азоте в течение 10 мин с последующим медленным оттаиванием на протяжении 30 мин приводит к девитализации опухолевых клеток. Мы отдавали предпочтение однократному замораживанию реплантата в отличие от японских исследователей [20], которые использовали трехкратное замораживание. Девитализирующее действие внеорганного замораживания в жидком азоте с последующим медленным оттаиванием связано не только с кристаллизацией и рекристаллизацией тканевой воды, повышением концентрации растворенных в цитоплазме электролитов, приводящих к осмотическому шоку, и другими сложными физико-механическими изменениями, которые освещены в ряде фундаментальных работ [3, 6, 7], но и с кривоздействием на изолированный от организма участок нижней челюсти.

Сегодня проблема развития рецидивов после лечения некоторых одонтогенных доброкачественных опухолей, в частности амелобластом, активно обсуждается в литературе. Эти опухоли обладают местнодеструктурирующим характером роста и даже при радикальном хирургическом лечении дают значительное количество рецидивов. Так, по данным R. Dandriyak et al. [15], частота рецидивов при радикальном варианте их хирургического лечения составляет 10%. Н.С. Цимбалист соавт. приводят еще более высокую цифру – 38,8% [13]. Из 36 оперированных нами по поводу амелобластом больных положительные результаты достигнуты у 31 (86,1%). Имевшие место неудачи диагностированы у 5 человек и были связаны с гнойными осложнениями: после биопсии новообразования внутриротовым доступом у них сформировался свищ, сообщающий полость рта с полостным образованием, который привел к нагноению опухоли. В последние годы для морфологической верификации опухоли при полостных образованиях челюстей мы широко используем эндовидеохирургию, которая малотравматична и позволяет щадящим образом путем прокола кожи провести забор материала для биопсии и исключить гнойные осложнения. Так же как и другие авторы [2], мы считаем, что независимо от варианта морфологического строения амелобластомы последняя требует радикального удаления.

Диагностику амелобластом среди других кистозных образований надо проводить на амбулаторном этапе, и рассматривать цистотомию как первый этап диагностики и лечения пациента с подозрением на данное заболевание недопустимо. При резекции нижней челюсти по поводу амелобластомы, с нарушением ее непрерывности, мы рекомендуем отступать на 1,5 см от видимой границы опухоли. Мы согласны с мнением Н.С. Цимбалист и соавт. [13], что, учитывая многовариантное морфологическое строение амелобластом и неоднотипное их клиническое течение, хотелось бы выработать дифференцированные показания к их лечению. Однако, как отмечают сами авторы, в настоящее время не существует четких критериев, позволяющих назначить определенный объем оперативного вмешательства на основании патоморфологического заключения. Следует подчеркнуть, что в литературе имеются сообщения о рецидивах амелобластом спустя значительное время после радикального хирургического лечения. Большинство клиницистов отмечают рецидивы опухоли в первые пять лет после проведенного лечения и рекомендуют динамическое наблюдение за прооперированными больными с частотой один раз в год. Число рецидивов в более поздний период значительно



снижается, хотя имеются отдельные сообщения о возникновении их через 20–45 лет. Среди прооперированных нами больных с положительными результатами у 8 сроки наблюдения составили от 2 до 5 лет, у 12 – от 6 до 10 лет и у 11 – от 11 до 25 лет.

Важно отметить, что обработка реплантата в предложенном температурном режиме позволила обеспечить сохранение его остеопластических свойств и формирование органотопического регенерата на месте пересаженного реплантата. Рентгенологические исследования, проведенные в динамике, показали образование полноценного костного регенерата, по форме соответствующего нижней челюсти, спустя 12–22 мес. после операции. Способность реплантата после низкотемпературной обработки вызывать активное формирование остеогенных структур отмечается и другими авторами, установившими на основании экспериментально-клинических исследований высокие остеопластические свойства аутокости, консервированной методом замораживания, при ее реплантации [10, 11, 17, 18].

При реплантации резецированного сегмента кости кроме его низкотемпературной обработки мы придавали важное значение еще ряду моментов, которые имеют существенное влияние на исход пересадки, в частности, выбору костнопластического материала для замещения костной полости в реплантате, которая, как правило, образуется после внутрикостной резекции патологического очага. Полостные дефекты, нередко больших размеров, были характерны при обработке сегмента нижней челюсти, резецированного по поводу амелобластомы, остеокластомы, реже при других доброкачественных опухолях. У 52 больных образовавшиеся костные полости замещали цельными блоками или размельченной губчатой костной тканью из гребня подвздошной кости больного, у 10 – аллогенным деминерализованным костным матриксом, у 3 – костно-хрящевыми брешоттрансплантатами. Наличие базального края (основания нижней челюсти) после заполнения полостных дефектов этими материалами в реплантате позволило смоделировать идентичный по анатомическому строению, форме и размерам костный трансплантат, соответствующий анатомически восстанавливаемому участку челюсти. При формировании костного трансплантата для замещения дефекта нижней челюсти наряду с аутогенной губчатой костной тканью удобно использовать аллогенный деминерализованный костный матрикс, который легко режется скальпелем и обладает выраженными остеиндуктивными свойствами за счет сохранения морфогенетических белков [5, 8].

У всех наблюдаемых нами 72 больных на месте реплантата сформировался необходимых формы, размеров и объема костный регенерат и были достигнуты хорошие не только эстетические и функциональные результаты, но и благоприятные условия для последующего зубного протезирования. Реплантат, в отличие от замещения дефекта кости другими трансплантатами, позволял восстановить альвеолярную часть нижней челюсти и сформировать протезное ложе. Полноценный по форме костный регенерат, правильное соотношение альвеолярных частей челюстей в послеоперационном периоде сделали возможным как обычное зубное протезирование, так и протезирование на дентальных имплантатах, которое успешно было осуществлено у 17 больных. Между тем наши многолетние наблюдения и данные других исследователей свидетельствуют, что проблема создания полноценного протезного ложа при использовании различных аутогенных и аллогенных материалов остается и сегодня во многом нерешенной.

В последние годы при планировании реконструктивных операций, в частности, при дефектах нижней челюсти, все более широкое применение находят методики цифрового прототипирования на основе обработки данных компьютерной томографии, которые позволяют значительно улучшить анатомо-функциональные и эстетические результаты костной пластики [1, 4, 14, 21]. Однако эти технологии сложны, дорогостоящи и пока что мало приемлемы в повседневной клинической практике. Полное соответствие реплантата восполняемому сегменту кости позволяет успешно решить еще одну важную задачу, от которой в значительной мере зависит исход костно-пластической операции, – проблему стабильного остеосинтеза его с отрезками нижней челюсти. Идеальная конгруэнтность раневых поверхностей концов отрезков нижней челюсти и реплантата создает оптимальные условия для проведения погружного на костном остеосинтеза устройствами из сплавов с памятью формы или титановыми микро- и минипластинками. Методом выбора наряду с титановыми минипластинками мы считаем устройства с памятью формы. Они просты в использовании, создают прочное, в состоянии динамической компрессии, соединение костных фрагментов, возможность ранней функциональной нагрузки на жевательный аппарат, исключают межчелюстную иммобилизацию в послеоперационном периоде.

Разработанный метод мы смогли применить у 81 (47,1 %) из 172 больных с доброкачественными опухолями нижней челюсти. У 61 (35,5 %) больного опухоли были распространенными, и из-за

недостаточной механической прочности резецированного сегмента кости последний невозможно было реплантировать. Еще у 30 (17,4 %) человек противопоказаниями к реплантации явились опухоли, осложненные гнойными процессами. Наблюдения показали, что предложенный метод может быть с успехом применен при небольших деструктивных опухолях нижней челюсти при условии сохранения достаточной механической прочности реплантируемого сегмента кости.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш многолетний клинический опыт показал, что непосредственная реконструкция нижней челюсти при хирургическом лечении доброкачественных опухолей методом резекции, экстракорпорального замораживания пораженного сегмента кости и его реплантации малотравматична, доступна, высокоэффективна и может быть рекомендована в лечебную практику.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бари Э. Применение индивидуальных имплантатов в современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. *Ин-т стоматологии*. 2018; 80 (3). 64–65.
2. Bari E. The application of individual implants in modern dentistry and maxillofacial surgery. *Institut stomatologii = The Dental Institute*. 2018; 80 (3): 64–65. [In Russian].
3. Калакуцкий Н.В., Тюрин А.Г., Журавлев И.В. Патоморфологические аспекты амелобластомы: ее диагностика и подход к лечению. *Ин-т стоматологии*. 2012; 54 (1): 56–57.
4. Kalakutskii N.V., Tyurin A.G., Zhuravlev I.V. Pathomorphological aspects of ameloblastoma: its diagnosis and treatment approach. *Institut stomatologii = The Dental Institute*. 2012; 54 (1): 56–57. [In Russian].
5. Коваленко П.П. Клиническая трансплантология. Ростов н/Д: Кн. изд-во, 1975. 368 с.
6. Kovalenko P.P. Clinical transplantology. Rostov-na-Donu: Knizhnoe izdatel'stvo, 1975. 368 p. [In Russian].
7. Котельников Г.П., Колсанов А.В., Волова Л.Т., Трунин Д.А., Попов Н.В., Николаенко А.Н., Степанов Г.В. Технология производства персонализированного реконструктивного аллогенного костного имплантата. *Хирургия*. 2019; (3): 65–72. doi: 10.17116/hirurgia201903165
8. Kotel'nikov G.P., Kolsanov A.V., Volova L.T., Trunin D.A., Popov N.V., Nikolaenko A.N., Stepanov G.V. Technology of manufacturing of personalized reconstructive allogenic bone graft. *Khirurgiya = Surgery*. 2019; 1 (3): 65–72. [In Russian]. doi: 10.17116/hirurgia201903165
9. Лекишвили М.В., Васильев М.Г. Свойства остеопластических материалов, импрегнированных сульфатированными гликозаминогликанами. *Трансплантология*. 2013; (1): 10–17.
10. Lekishvili M.V., Vasilyev M.G. The properties of osteoplastic materials impregnated with sulfated glycosaminoglycans. *Transplantologiya = The Russian Journal of Transplantation*. 2013; (1): 10–17. [In Russian].
11. Рэ Л. Консервация жизни холодом. М.: Медицина, 1962. 176 с.
12. Re L. Conservation of life by the cold. Moscow: Meditsina, 1962. 176 p. [In Russian].
13. Смит О. Биологическое действие замораживания и переохлаждения. М.: Медицина, 1993. 503 с.
14. Smit O. The biological effect of freezing and hypothermia. Moscow: Meditsina, 1993. 503 p. [In Russian].
15. Сысолятин П.Г., Савельев В.И., Высочкин В.П., Подорожная В.Т., Тулупова И.Г. Замещение дефектов костей лицевого скелета деминерализованными костными аллотрансплантатами. *Стоматология*. 1988; (1): 38–41.
16. Sysolyatin P.G., Savel'ev V.I., Vysochkin V.P., Podorozhnaya V.T., Tulupova I.G. Replacement of bone defects of the facial skeleton with demineralized bone allografts. *Stomatologiya = Stomatology*. 1988; (1): 38–41. [In Russian].
17. Сысолятин П.Г., Копейкин В.Н., Смирнова И.В. Ортопедическая реабилитация больных после замещения дефектов нижней челюсти костными трансплантатами. *Бюл. СО РАМН*. 1993; 13 (3): 108–113.
18. Sysolyatin P.G., Kopeykin V.N., Smirnova I.V. Orthopedic rehabilitation of patients after restoring of mandibular defects by bone grafts. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 1993; 13 (3): 108–113. [In Russian].
19. Сысолятин П.Г., Вольфовский В.З., Панин И.А., Сысолятин С.П. Реконструкция лицевого черепа методом реплантации резецированного сегмента кости, подвергнутого экстракорпоральному замораживанию, при доброкачественных опухолях и диспластических процессах. *Стоматология*. 1997; (5): 25–30.
20. Sysolyatin P.G., Volfovskiy V.Z., Panin I.A., Sysolyatin S.P. Reconstruction of the facial skull by re-plantation of the resected bone segment subjected to extracorporeal freezing in case of benign tumors and dysplastic processes. *Stomatologiya = Stomatology*. 1997; (5): 25–30. [In Russian].
21. Сысолятин П.Г., Панин И.А., Арсенова И.А., Сысолятин С.П. Костная пластика нижней челюсти внутривитальным доступом. *Стоматология*. 2009; 88 (3). 50–55.

Sysolyatin P.G., Panin I.A., Arsenova I.A., Sysolyatin S.P. Bone grafting of the lower jaw by intraoral access. *Stomatologiya = Stomatology*. 2009; 88 (3): 50–55. [In Russian].

12. Сысолятин П.Г., Сысолятин С.П., Байдик О.Д. Эндоскопическая хирургия при лечении больных с обширными одонтогенными кистами челюстей. *Стоматология*. 2017; 96 (5): 40–42. doi: 10.17116/stomat201796540-42

Sysolyatin P.G., Sysolyatin S.P., Baydic O.D. Endoscopic surgery in the treatment of patients with extensive odontogenic cysts. *Stomatologiya = Dentistry*. 2017; 96 (5): 40–42. [In Russian]. doi: 10.17116/stomat201796540-42

13. Цимбалист Н.С., Рыбальская В.Ф., Семкин В.А., Неробеев А.И., Бабиченко И.И. К вопросу об особенностях хирургического лечения различных гистологических вариантов амелобластомы. *Мед. совет*. 2017; (14): 128–131. doi: 10.21518/2079-701X-2017-14-128-131

Tsimbalist N.S., Rybal'skaya V.F., Semkin V.A., Nerobeev A.I., Babichenko I.I. On the issue of the peculiarities of surgical treatment of various histological variants of ameloblastoma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017; (14): 128–131. [In Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2017-14-128-131

14. Aria V., Mehra P. TMJ condylar osteochondroma: complete condylectomy and joint replacement vs. low condylectomy and joint preservation. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2015; 73 (9): 18–19. doi: 10.1016/j.joms.2015.06.030

15. Dandriyal R., Gupta A., Pant S., Baweja H.H. Surgical management of ameloblastoma: Conservative or radical approach. *Natl. J. Maxillofac. Surg.* 2011; 2 (1): 22–27. doi: 10.4103/0975-5950.85849

16. Lenz J.-H., Henkel K.-O., Hingst V., von Versen R., Gundlach K.K. Reconstruction of the frontal calvarian continuity in a child using a freeze-preserved autogenous bone graft. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2003; 31 (3): 154–158. doi: 10.1016/s1010-5182(03)00024-6

17. Lee J.W., Tsai S.S., Kuo Y.L. Case report. Transient recycling of resected bone to facilitate mandibular reconstruction. A technical note. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2006; 34 (7): 395–399. doi: 10.1016/j.jcms.2006.06.002

18. Marciani R.D., Bowden C.M. Reimplantation of freeze-treated mandibular bone. *J. Oral Surg.* 1975; 33 (4): 261–267.

19. Plotnikov N.A., Sysolyatin P.G. Mandibular primary osteoplasty using orthotopic allografts. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 1993; 21 (2): 43–49. doi: 10.1016/s1010-5182(05)80146-5

20. Sakoda S., Arima R., Jrino Sh., Nishiki H., Shiba H. Immediate reconstruction of mandibles by re-plantation after freezings and thawings in oral tumors. *Oral and Maxillo-Facial Surgery: proc. 16<sup>th</sup> Congr. IAMFS, Oita, March 31 – April 3, 1991. Oita, 1991.* 217–236.

21. Wilde F., Hanken H., Probst F., Schram A., Heiland M., Cornelius C. Multicenter study on the use of patient-specific CAD/CAM reconstruction plates for mandibular reconstruction. *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* 2015; 10 (12): 2035–2051. doi: 10.1007/s11548-015-1193-2

22. Yokoo S., Tahara S., Sukurai A. Replantation of an avulsed zygomatic bone as a freeze-preserved autologous graft: A case report. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2003; 31 (2): 115–119. doi: 10.1016/s1010-5182(02)00183-x

#### Сведения об авторах:

Сысолятин П.Г., д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-4045-2664, e-mail: sysolyatin@mail.ru

Сысолятин С.П., д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-5794-9087, e-mail: sp-sysolyatin@yandex.ru

Панин И.А., к.м.н., ORCID: 0000-0002-3938-1846, e-mail: mfs@oblmed.nsk.ru

Кожевников А.М., к.м.н., ORCID: 0000-0002-8447-5331, e-mail: kamsurg@ngs.ru

Цаюков Ю.В., ORCID: 0000-0003-1630-7624, e-mail: sib15@yandex.ru

Елизарьева Н.Л., д.м.н., ORCID: 0000-0002-0852-0372, e-mail: lisa.nataly@mail.ru

#### Information about authors:

Sysolyatin P.G., doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4045-2664, e-mail: sysolyatin@mail.ru

Sysolyatin S.P., doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-5794-9087,

e-mail: sp-sysolyatin@yandex.ru

Panin I.A., candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3938-1846, e-mail: mfs@oblmed.nsk.ru

Kozhevnikov A.M., candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8447-5331, e-mail: kamsurg@ngs.ru

Tsayukov Yu.V., ORCID: 0000-0003-1630-7624, e-mail: sib15@yandex.ru

Elizareva N.L., doctor of medical sciences, ORCID 0000-0002-0852-0372, e-mail: lisa.nataly@mail.ru

## ПОВТОРНЫЕ ОПЕРАЦИИ У ДЕТЕЙ С АНОРЕКТАЛЬНЫМИ МАЛЬФОРМАЦИЯМИ

Юрий Юрьевич КОЙНОВ<sup>1</sup>, Алексей Владимирович ГРАМЗИН<sup>1,2</sup>,  
Николай Владимирович КРИВОШЕЕНКО<sup>1</sup>, Владислав Николаевич ЦЫГАНОК<sup>1</sup>,  
Павел Михайлович ПАВЛУШИН<sup>1</sup>, Юрий Владимирович ЧИКИНЕВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Цель исследования – оценить возможность применения оперативного вмешательства – передней сагиттальной анопроктопластики у детей, оперированных ранее по различным методикам по поводу аноректальных мальформаций. **Материал и методы.** Проведен анализ послеоперационных результатов по шкале оценки отдаленных результатов лечения аноректальных мальформаций. За период с 2016 по 2019 г. выполнено ретроспективное исследование медицинской документации детского хирургического отделения Государственной Новосибирской областной клинической больницы, произведена оценка ближайшего и отдаленного катамнеза пациентов, оперированных ранее по поводу различных форм аноректальных мальформаций. **Результаты.** Критериями необходимости повторного оперативного вмешательства являлись отсутствие ануса в центре сфинктерного аппарата прямой кишки, низкая социальная адаптация, вторичные изменения со стороны промежности и наружных половых органов. После проведения необходимого перечня обследований (идентификация наружного сфинктера с помощью миостимулятора, ирригоскопия, МРТ или МСКТ органов малого таза) всем пациентам была выполнена оперативная коррекция – передняя сагиттальная анопроктопластика. Оценка послеоперационных результатов проводилась согласно шкале Холшнейдера (Holschneider score). Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, указывают на возможность применения данного метода оперативного вмешательства. **Обсуждение.** Дети, оперированные ранее по поводу аноректальных мальформаций, но имеющие выраженные функциональные нарушения аноректальной области, представляют собой сложную группу пациентов, которым должны быть определены конкретные критерии необходимости повторного оперативного вмешательства. Эффективность оперативного лечения зависит от наличия сопутствующих пороков развития (миелодисплазии, патологии крестца и копчика), а также от выраженности рубцовых изменений мышечного аппарата прямой кишки. Оперативное вмешательство в 33,3 % случаев привело к удовлетворительным и в 66,7 % случаев к хорошим результатам.

**Ключевые слова:** аноректальные мальформации, повторные операции, передняя сагиттальная анопроктопластика.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Койнов Ю.Ю., e-mail: doctor2012@inbox.ru

**Для цитирования:** Койнов Ю.Ю., Грамзин А.В., Кривошеенко Н.В., Цыганок В.Н., Павлушин П.М., Чикинев Ю.В. Повторные операции у детей с аноректальными мальформациями. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (1): 67–72. doi 10.15372/SSMJ20200109

Поступила в редакцию 10.09.2019

## REOPERATIONS IN CHILDREN WITH ANORECTAL MALFORMATIONS

Yuriy Yur'evich KOYNOV<sup>1</sup>, Alexey Vladimirovich GRAMZIN<sup>1,2</sup>,  
Nikolay Vladimirovich KRIVOSHEENKO<sup>1</sup>, Vladislav Nikolaevich TSYGANOK<sup>1</sup>,  
Pavel Mikhaylovich PAVLUSHIN<sup>1</sup>, Yuriy Vladimirovich CHIKINEV<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Novosibirsk Regional Clinical Hospital  
630008, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52



The aim of the study was to assess the possibility of using a surgical approach – anterior sagittal anoproctoplasty in children who had previously been operated with various techniques for anorectal malformations. **Material and methods.** The analysis of postoperative results was performed using a scale for assessing the long-term results of treatment of anorectal malformations before and after surgery. A retrospective study of the patients who was previously operated for various forms of anorectal malformations for the period from 2016 to 2019 in pediatric surgery department of State Novosibirsk district hospital was performed. The early and long-term outcomes were assessed. **Results.** The criteria for repeated surgical treatment were: rectal mislocated outside of the sphincter mechanism, low social adaptation, secondary changes from the perineum and external genital organs. After investigation (identification of the sphincter mechanism using a myostimulator, irrigoscopy, MRI or MSCT of the pelvic organs), all patients underwent surgical correction – the anterior sagittal anoproctoplasty. Postoperative results were assessed using Holschneider score. The results obtained in the course of this study indicate the possibility of using this method of surgical treatment. **Discussion.** Children previously underwent surgery for anorectal malformations but having severe functional disorders in the anorectal region, are a complex group of patients who must be determined specific criteria for the reoperations need. The efficiency of surgical treatment depends on the presence of associated congenital malformations (myelodysplasia, pathology of the sacrum and tailbone), as well as the severity of cicatricial changes in the sphincter mechanism. Surgical intervention in 33.3 % of cases led to satisfactory and in 66.7 % of cases to good results.

**Key words:** anorectal malformations, reoperations, anterior sagittal anoproctoplasty.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author:** Koinov Yu.Yu., e-mail: doctor2012@inbox.ru

**Citation:** Koinov Yu.Yu., Gramzin A.V., Krivosheenko N.V., Tsyganok V.N., Pavlushin P.M., Chikinev Yu.V. Reoperations in children with anorectal malformations. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (1): 67–72. [In Russian]. doi 10.15372/SSMJ20200109

Received 10.09.19

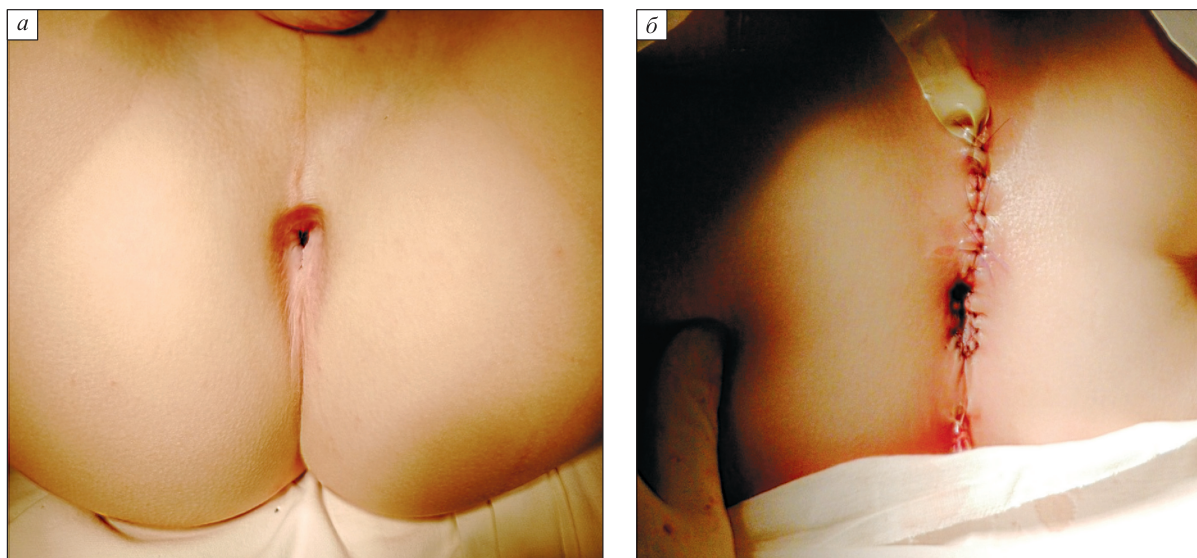
Аноректальные пороки развития встречаются у одного на 4000–5000 новорожденных [1–3, 6, 12], их этиология не выяснена. Более 60 % аноректальных пороков сопровождаются нарушениями развития других органов и систем – врожденным аганглиозом толстой кишки, трахеопищеводным свищом, атрезией пищевода, атрезией двенадцатиперстной кишки, гидронефрозом, мегауретером, патологией крестца и копчика, аномалиями спинного мозга. В 10 % случаев отмечается сочетание с синдромом Дауна [2, 6, 12]. Оперативная коррекция данного вида порока развития остается одной из сложных и развивающихся проблем в хирургии детского возраста. Однако, несмотря на огромный арсенал новейших технологий, инвалидизация пациентов после проведения радикального корригирующего вмешательства составляет от 20–60 % [2–5, 7, 12]. Высокая частота рождения детей с аномалиями дистального отдела прямой кишки и промежности в сочетании с аномалиями других органов и систем приводит к необходимости разработки индивидуального подхода к подобным больным. Вопрос о выборе метода оперативного лечения у детей с аноректальными мальформациями не потерял своей значимости и на сегодняшний день [5, 7–10, 11, 13]. Данные, приведенные в литературных источниках, свидетельствуют о

том, что неудовлетворительные результаты после первичных радикальных вмешательств возникают вследствие неправильной диагностики, предоперационной подготовки и выбора объема хирургического вмешательства, что в результате приводит к диагностическим, тактическим и техническим ошибкам и влечет за собой необходимость проведения повторных операций [3, 7, 10].

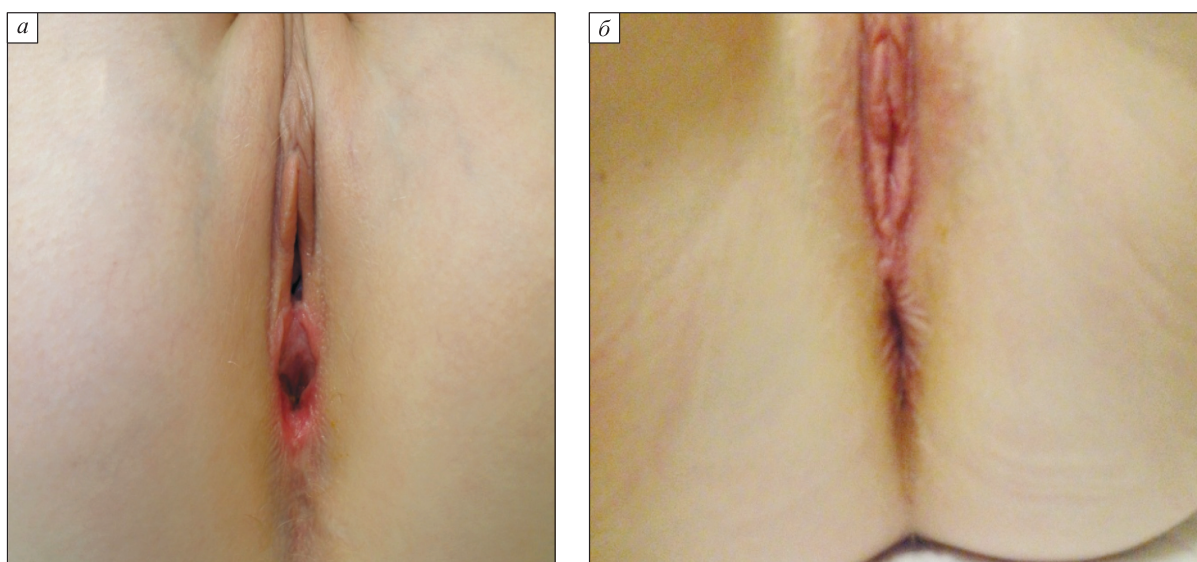
Цель работы – оценка возможности применения передней сагитальной анопроктопластики как метода коррекции после неудачных первичных оперативных вмешательств.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За период с 2016 по 2019 г. выполнено ретроспективное исследование медицинской документации детского хирургического отделения Государственной Новосибирской областной клинической больницы, произведена оценка ближайшего и отдаленного катамнеза 11 пациентов (3 мальчика и 8 девочек), оперированных ранее по поводу различных форм аноректальных мальформаций. Два мальчика с ректопромежностной фистулой (рис. 1) и один с ректоуретральной фистулой оперированы в периоде новорожденности на 2–3-и сутки жизни в объеме брюшнопромежностной анопроктопластики по методике



**Рис. 1.** Мальчик с дистопированным анусом до (а) и после (б) операции  
**Fig. 1.** Boy with mislocated anus before (a) and after surgery (b)



**Рис. 2.** Девочка с дистопированным анусом до (а) и через 3 мес. после (б) операции  
**Fig. 2.** Girl with mislocated anus before surgery (a) and 3 months after surgery (b)

Ромуальди. У двух девочек наблюдалась ректо-промежностная фистула (рис. 2), у шести – ректовестибулярная фистула. Оперативное лечение проводилось в различные сроки (от двух дней до 1,5 лет) и в некоторых случаях состояло из нескольких этапов. Одноэтапная коррекция выполнена у трех детей (брюшно-промежностная проктопластика по методике Ромуальди – Ребейна – две девочки, промежностная анопектопластика – 1). Двухэтапная коррекция (превентивная колостомия в периоде новорожденности, затем брюшно-промежностная проктопластика по Ромуальди) проведена четырем девочкам. Трехэтап-

ная коррекция порока выполнена одному ребенку (превентивная колостомия, задняя сагиттальная анопектопластика в 10 мес., внутрибрюшинная ликвидация колостомы в 1,5 года).

Всем детям, поступивших в нашу клинику, была проведена оценка отдаленных результатов лечения аноректальных мальформаций согласно шкале Холшнейдера (табл. 1). Возрастной диапазон составлял от 4 до 14 лет, шестеро пациентов были старше 8 лет. Показаниями к повторному оперативному вмешательству были следующие: отсутствие ануса в центре сфинктерного аппарата прямой кишки, низкая социальная адаптация

**Таблица 1.** Оценка отдаленных результатов лечения аноректальных мальформаций (шкала Holschneider)

**Table 1.** Evaluation of long-term results of anorectal malformation treatment (Holschneider score)

Параметр	Градация	Количество баллов
Частота дефекации	Норма (1–2 раза в день)	2
	Часто (3–5 раза в день)	1
	Очень часто	0
Консистенция стула	Норма	2
	Мягкий	1
	Жидкий	0
Энкопрез	Нет	2
	Стресс	1
	Постоянно	0
Позыв	Норма	2
	Нарушен	1
	Отсутствует	0
Способность удержать дефекацию	Минуты	2
	Секунды	1
	Невозможно	0
Способность различать консистенцию стула	Норма нарушена	2
	Отсутствует	1
		0
Необходимость в лечении	Нет	2
	Иногда	1
	Постоянно	0

*Примечание.* 14 баллов – функциональная способность в пределах нормы, 10–13 баллов – хорошая функциональная способность (социально приемлемая, незначительные ограничения в обществе), 5–9 баллов – удовлетворительная функциональная способность (явные ограничения в социальной жизни), 0–4 баллов – неудовлетворительная функциональная способность (полная несостоятельность).

в связи с недостаточной функциональной способностью аноректальной области, вторичные изменения со стороны промежности и наружных половых органов (перианальные дерматиты, вульвовагиниты). Всем детям выполнено необходимое обследование: идентификация наружного сфинктера с помощью миостимулятора, ирригоскопия, МРТ или МСКТ органов малого таза.

Немаловажное значение при определении показаний к повторному оперативному вмешательству имела оценка поясничного и крестцово-копчикового отдела позвоночника. По результатам МРТ или МСКТ дистального отдела позвоночника и органов малого таза различные аномалии развития были выявлены в двух случаях (незаращение дужек позвонков L5-S3 и агенезия копчика выявлены в первом случае (рис. 3); гипоплазия S4,5 с агенезией копчика – во втором случае (рис. 4). Также всем детям проведена оценка крестцового индекса, у девяти детей он составил от 0,68 до 0,91, у двух – менее 0,5. Если при обследовании обнаруживался достаточно интакт-

ный мышечный комплекс аноректальной области и отсутствие выраженной рубцовой деформаций в данной зоне, то вероятность успеха повторной операции оценивалась высоко. Всем пациентам после необходимой предоперационной подготовки была выполнена оперативная коррекция – передняя сагиттальная анопроктопластика.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Функциональная способность аноректальной области детей до оперативного вмешательства представлена в табл. 2. После проведенного комплекса обследований у каждого пациента отмечалось отсутствие ануса в типичном месте. Отклонение от нормы аноректального угла на ирригоскопии в боковой проекции отмечалось у девяти детей (81,8 %). У четверых детей (36,3 %) наблюдалась гипотрофия мышечного комплекса аноректальной области, обнаруженная на МРТ и МСКТ органов малого таза. Все оперативные пособия выполнялись без превентивной колосто-





**Рис. 3.** МРТ девочки 7 лет: незаращение дужек позвонков L5-S3 и агенезия копчика

**Fig. 3.** MRI of of 7-year-old girl: L5-S3 vertebral arch failure and tailbone agenesis



**Рис. 4.** МРТ девочки 4 лет: агенезия копчика

**Fig. 4.** MRI of 4-year-old girl: tailbone agenesis

мии. В послеоперационном периоде проводилось полное парентеральное питание в течение трех суток, антибактериальная терапия, продленная эпидуральная анестезия, местная обработка растворами антисептиков. На 10–12-е сутки выполнялось калибровочное бужирование ануса с последующим бужированием на амбулаторном этапе. Послеоперационные осложнения наблюдались у двух пациентов (18 %), в первом случае это была частичная несостоятельность швов промежности (выполнено наложение вторичных швов), во втором – ретракция прямой кишки (выполнено наложение превентивной колостомы, повторная анопроктопластика). Первый случай связан с дефектом ухода за послеоперационной раной, второй – с недостаточной мобилизацией прямой кишки во время операции.

После проведенной оперативной коррекции результаты вновь оценены согласно критериям, представленным в табл. 1. Минимальный срок наблюдения составил 6 мес., максимальный –

3 года. Оценка результатов лечения проводилась не ранее чем через 6 мес. после оперативного вмешательства и представлена в табл. 2.

#### ВЫВОДЫ

1. Дети, оперированные по поводу аноректальных мальформаций и имеющие выраженные функциональные нарушения аноректальной области, нуждаются в комплексном обследовании и решении вопроса о необходимости повторного оперативного вмешательства.

2. При выявлении различных аномалий крестцово-копчикового отдела позвоночника вероятность успеха повторного оперативного вмешательства непредсказуема и, скорее всего, не приведет к улучшению функционального результата аноректальной зоны.

3. Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, указывают на возможность применения передней сагиттальной анопроктопластики у данной категории детей.

**Таблица 2.** Функциональная способность аноректальной области до и после оперативного лечения

**Table 2.** Functional ability of the anorectal region before and after surgical treatment

Результат	Девочки, n (%)		Мальчики, n (%)	
	До операции	После операции	До операции	После операции
Хороший	0	7 (87,5)	0	1 (33,3)
Удовлетворительный	2 (25)	1 (12,5)	0	2 (66,7)
Неудовлетворительный	6 (75)	0	3 (100)	0



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Винокурова Н.В., Цап Н.А. Комплексный подход к лечению аноректальных мальформаций у детей. *Вестн. Урал. гос. мед. ун-та*. 2018. (1): 18–20.

Vinokurova N.V., Tsap N.A. An integrated approach to the treatment of anorectal malformations in children. *Vestnik Ural'skogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Ural State Medical University*. 2018; (1): 18–20. [In Russian].

2. Гераськин А.В., Дронов А.Ф., Смирнов А.Н. Детская колопроктология: руководство для врачей. М.: Контэнт, 2012. 664 с.

Geraskin A.V., Dronov A.F., Smirnov A.N. Pediatric coloproctology: A guide for physicians. Moscow: Kontent, 2012. 664 p. [In Russian].

3. Ионов А.Л., ЩербакOVA О.В., Лука В.А., Макаров С.П., Андреев Е.С., Михеев М.Ю., Мызин А.В. Структура послеоперационных осложнений у детей с пороками развития толстой кишки и аноректальной области. *Дет. больница*. 2010. (2): 19–27.

Ionov A.L., Shcherbakova O.V., Luka V.A., Makarov S.P., Andreev E.S., Mikheev M.Yu., Myzin A.V. The structure of postoperative complications in children with malformations of the colon and anorectal region. *Detskaya bol'nitsa = Children's hospital*. 2010; (2): 19–27. [In Russian].

4. Brandt M.L., Daigneau C., Graviss E.A., Naik-Mathuria B., Fitch M.E., Washburn K.K. Validation of the Baylor Continence Scale in children with anorectal malformations. *J. Pediatr. Surg.* 2007; 42 (6): 1015–1021. doi 10.1016/j.jpedsurg.2007.01.070

5. De Blaauw I., Midrio P., Breech L., Bischoff A., Dickie B., Versteegh H.P., Peña A., Levitt M.A. Treatment of adults with unrecognized or inadequately repaired anorectal malformations: 17 cases of rectovestibular and rectoperineal fistulas. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2013; 26 (3): 156–160. doi 10.1016/j.jpag.2012.12.003

6. Fábio Dória do Amaral. Treatment of anorectal anomalies by anterior perineal anorectoplasty.

*J. Pediatr. Surg.* 1999; 34 (9): 1315–1319. doi 10.1016/S0022-3468(99)90001-5

7. Gangopadhyay A.N., Pandey Vaibhav, Gupta D.K., Sharma S.P., Vijayendar Kumar, Verma Ashish. Assessment and comparison of fecal continence in children following primary posterior sagittal anorectoplasty and abdominoperineal pull through for anorectal anomaly using clinical scoring and MRI. *J. Pediatr. Surg.* 2016; 51(3): 430–434. doi 10.1016/j.jpedsurg.2015.09.003

8. Hassett S., Snell S., Hughes-Thomas A., Holmes K. 10-year outcome of children born with anorectal malformation, treated by posterior sagittal anorectoplasty, assessed according to the Krickbeek classification. *J. Pediatr. Surg.* 2009; 44 (2): 399–403. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2008.10.092

9. Lane V.A., Skerritt C., Wood R.J., Reck C., Hewitt G.D., McCracken K.A., Jayanthi V.R., DaJusta D., Ching C., Deans K.J., Minnici P.C., Levitt M.A. A standardized approach for the assessment and treatment of internationally adopted children with a previously repaired anorectal malformation (ARM). *J. Pediatr. Surg.* 2016; 51 (11): 1864–1870. doi 10.1016/j.jpedsurg.2016.07.018

10. Lawrence M.R. The failed anoplasty: Successful outcome after reoperative anoplasty and sigmoid resection. *J. Pediatr. Surg.* 1999; 33 (7): 1145–1148. doi 10.1016/S0022-3468(98)90548-6

11. Nam S.H., Kim D.Y., Kim S.C. Can we expect a favorable outcome after surgical treatment for an anorectal malformation? *J. Pediatr. Surg.* 2016; 51 (3): 421–424. doi 10.1016/j.jpedsurg.2015.08.048

12. Pena A., Grasshoff S., Levitt M. Reoperations in anorectal malformations. *J. Pediatr. Surg.* 2007; 42 (2): 318325. doi 10.1016/j.jpedsurg.2006.10.034

13. Pinter A.B., Hock A., Vastyan A., Farkas A. Does the posterior sagittal approach with perirectal dissection impair fecal continence in a normal rectum? *J. Pediatr. Surg.* 1996; 31 (10): 1349–1353. doi 10.1016/S0022-3468(96)90825-8

Сведения об авторах:

Койнов Ю.Ю., ORCID: 0000-0002-9528-0601, e-mail: doctor2012@inbox.ru  
Грамзин А.В., к.м.н., ORCID: 0000-0001-7338-7275, e-mail: dxo26@yandex.ru  
Кривошеенко Н.В., ORCID: 0000-0001-6210-7493, e-mail: dxo26@yandex.ru  
Цыганок В.Н., ORCID: 0000-0003-1176-6741, e-mail: dxo26@yandex.ru  
Павлушин П.М., ORCID: 0000-0002-6684-5423, e-mail: pavlushinpav@mail.ru  
Чикинев Ю.В., д.м.н., проф., e-mail: chikinev@inbox.ru

Information about authors:

Койнов Ю.Ю., ORCID: 0000-0002-9528-0601, e-mail: doctor2012@inbox.ru  
Gramzin A.V., candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7338-7275, e-mail: dxo26@yandex.ru  
Krivosheenko N.V., ORCID: 0000-0001-6210-7493, e-mail: dxo26@yandex.ru  
Tsyganok V.N., ORCID: 0000-0003-1176-6741, e-mail: dxo26@yandex.ru  
Pavlushin P.M., ORCID: 0000-0002-6684-5423, e-mail: pavlushinpav@mail.ru  
Chikinev Yu.V., doctor of medical sciences, professor, e-mail: chikinev@inbox.ru

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УРЕТРАЛЬНЫХ СТЕНТОВ У ДЕТЕЙ СО СТРИКТУРОЙ УРЕТРЫ, ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Павел Михайлович ПАВЛУШИН<sup>1</sup>, Алексей Владимирович ГРАМЗИН<sup>1,2</sup>,  
Дмитрий Владиславович ТИТОВ<sup>1,2</sup>, Евгений Юрьевич ФАЙКО<sup>1</sup>,  
Павел Александрович КОЖЕВНИКОВ<sup>1,2</sup>, Александр Владимирович ГУДКОВ<sup>3</sup>,  
Игорь Викторович ФЕОФИЛОВ<sup>1,2</sup>, Юрий Владимирович ЧИКИНЕВ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>3</sup> Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Стриктуры уретры – одно из наиболее частых осложнений после уретропластики. В настоящее время отмечается увеличение числа врожденных пороков развития мочеиспускательного канала, что неизбежно ведет к увеличению количества уретропластик во всем мире. **Материал и методы.** В проспективное исследование включено 15 пациентов со стриктурами уретры. Всем больным проведено комплексное урологическое обследование в объеме урофлоуметрии, уретрографии и уретроскопии. Большинство стриктур локализовалось в пенильном отделе уретры, их протяженность варьировала от 1 до 5 мм. Все пациенты, включенные в исследование, имели одиночную стриктуру. После урологического обследования под общим обезболиванием проводилась внутренняя оптическая уретротомия с использованием «холодного» ножа и одномоментной установкой индивидуального никелид-титанового стента в зону разрушенной стриктуры. Стент устанавливался на срок 14–21 день. В последующем он извлекался, и пациентам проводилось урологическое обследование в объеме урофлоуметрии, уретрографии и уретроскопии. **Результаты и их обсуждение.** В послеоперационном периоде у всех пациентов отмечались хорошие показатели урофлоуметрии. Уретрография и уретроскопия также подтвердили отсутствие стриктуры мочеиспускательного канала. Наиболее длительный срок послеоперационного наблюдения составил 3 года, эффективность лечения – 93 %. В одном случае было проведено повторное стентирование уретры. Послеоперационных осложнений не отмечено. **Заключение.** Стентирование уретры после проведения внутренней оптической уретротомии «холодным» ножом у пациентов педиатрической группы, имеющих стриктуру уретры после первичных уретропластик, видится довольно перспективным, минимально инвазивным методом лечения.

**Ключевые слова:** стриктуры уретры, никелид-титановый стент, внутренняя оптическая уретротомия, дети.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Павлушин П.М., e-mail: pavlushinpav@mail.ru

**Для цитирования:** Павлушин П.М., Грамзин А.В., Титов Д.В., Файко Е.Ю., Кожевников П.А., Гудков А.В., Феофилов И.В., Чикинев Ю.В. Использование уретральных стентов у детей со стриктурой уретры, первые результаты. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (1): 73–77. doi 10.15372/SSMJ20200110

Поступила в редакцию 10.09.2019

## APPLICATION OF URETHRAL STENT IN CHILDREN WITH URETHRAL STRICTURE, EARLY OUTCOMES

Pavel Mikhaylovich PAVLUSHIN<sup>1</sup>, Alexey Vladimirovich GRAMZIN<sup>1,2</sup>,  
Dmitriy Vladislavovich TITOV<sup>1,2</sup>, Evgeniy Yur'evich FAYKO<sup>1</sup>,  
Pavel Aleksandrovich KOZHEVNIKOV<sup>1,2</sup>, Aleksandr Vladimirovich GUDKOV<sup>3</sup>,  
Igor Viktorovich FEOFILOV<sup>1,2</sup>, Yuriy Vladimirovich CHIKINEV<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> State Novosibirsk Regional Clinical Hospital  
630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

<sup>3</sup> Siberian State Medical University of Minzdrav of Russia  
634050, Tomsk, Moskovskiy path, 2

**Background.** Urethral stricture is one of the most common complications after urethroplasty. And nowadays a growing number of congenital urethral diseases is observed. It is obvious that there is a huge amount of urethroplasty needed all over the world. **Material and Methods.** 15 patients with urethral strictures were included in the conducted prospective research. All patients underwent a complex urology investigation consisted of uroflowmetry, urethrography and urethroscopy. Most of strictures were located in penile urethra, their length varied from 1 to 5 mm. All patients enrolled in the study had the only single stricture. After investigation internal visual urethrotomy was performed with one-time stenting using individual prepared titanium nickelide stent. Stent was in urethra for 14–21 days. It had been evacuated from urethra and uroflowmetry, urethrography and urethroscopy were performed. **Results and discussion.** All patients have good result of uroflowmetry in the postoperative period. The results of urethrography and urethroscopy have also showed that there were no urethral strictures. The longest follow-up has lasted for 3 years. The efficiency of treatment is 93 %. The repeated procedure was required in one case. Any complications of this way of urethral stricture's treatment haven't occurred. Nowadays laser urethrotomy is known to have a success rate about 84 %, but follow-up period is still rather short. And also it is estimated that 65 % of all children with direct vision urethrotomy had a recurrence of the stricture in 5 years. It is hoped that the announced way of treatment of urethral stricture will be very perspective and will help to solve such significant problem in pediatric urology as urethral stricture. **Conclusions.** Stenting of urethra after internal visual urethrotomy has good outcomes, and seems to be a very perspective minimally invasive way of treatment of urethral stricture.

**Key words:** urethral stricture, titanium nickelide stent, internal visual urethrotomy, children.

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Correspondence author:** Pavlushin P.M., e-mail: pavlushinpav@mail.ru

**Citation:** Pavlushin P.M., Gramzin A.V., Titov D.V., Fayko E.Yu., Kozhevnikov P.A., Gudkov A.V., Feofilov I.V., Chikinev Yu.V. Application of urethral stent in children with urethral stricture, early outcomes. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (1): 73–77. [In Russian]. doi 10.15372/SSMJ20200110

Received 10.09.19

Согласно базе данных EUROCAT, гипоспадия является достаточно частой врожденной аномалией развития, которая встречается с частотой 1,53 случая на 1000 новорожденных, эти данные сопоставимы и в Российской Федерации [1, 7]. Однако на сегодняшний день отмечается рост числа врожденных аномалий развития мочеиспускательного канала, что приводит к относительно большому количеству первичных оперативных вмешательств по поводу гипоспадии, что в свою очередь обуславливает относительно большее количество осложнений после первичных пластик

уретры. Среди всех осложнений после первичной уретропластики одну из лидирующих позиций занимают стриктуры [2, 3, 6], особенно если принимать во внимание мнение, что свищи неоуретры представляют собой проявление дистально расположенной стриктуры уретры. Основопологающим фактором в развитии стриктур является нарушение микроциркуляции уротелия и развитие спонгиоза. Зачастую длина суженного участка уретры может быть в несколько раз меньше, нежели зона ишемического спонгиоза, что, несомненно, должно учитываться



при оперативном лечении [4]. Доказано, что чем больше оперативных вмешательств произведено на уретре, тем больше нарушено кровоснабжение уретры и тем сильнее будет распространен спонгиоз. Все вышеизложенные причины подвигли нас на поиск нового малоинвазивного и эффективного метода лечения стриктуры мочеиспускательного канала.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Когорта пациентов, оперированных в период с 2015 по 2018 г. на базе детского хирургического отделения Государственной Новосибирской областной клинической больницы по поводу гипоспадии с подозрением на стриктуру уретры, была подвергнута комплексному урологическому обследованию, состоящему из урофлоуметрии, уретрографии и уретроскопии. Стриктура уретры в позднем послеоперационном периоде была заподозрена через  $31,8 \pm 6,39$  сут после первичной уретропластики. По результатам урофлоуметрии  $Q_{\max}$  составил  $5,13 \pm 1,36$  мл/с. При проведении ретроградной уретрографии и уретроскопии было подтверждено наличие стриктуры мочеиспускательного канала. Все пациенты имели одиночную стриктуру пенильного отдела уретры длиной  $2,93 \pm 1,22$  мм (от 1 до 5 мм). Первым этапом всем детям со стриктурой мочеиспускательного канала был проведен курс бужирования уретры с интервалом в одну неделю до возрастного размера бужа и, в случае отсутствия клинического эффекта, был выполнен предложенный метод лечения.

Таким образом, в проспективное исследование было включено 15 пациентов, их возраст составил  $10,3 \pm 2,2$  года, масса тела –  $31,7 \pm 3,5$  кг, рост –  $138,5 \pm 4,2$  см. У 10 детей была выявлена головчатая форма гипоспадии, которая была скорректирована пластикой по Duplay, оставшиеся пять были прооперированы по поводу дисталь-

ной стволовой формы гипоспадии в объеме пластики по Snodgrass.

После комплексного урологического обследования всем пациентам была проведена внутренняя оптическая уретротомия с использованием «холодного» ножа (резектоскоп № 9) по общепринятой методике и одномоментным стентированием зоны стриктуры индивидуально подготовленным стентом из никелида титана промышленного производства, имеющего память формы и сетчатую структуру (рис. 1). Диаметр стента определялся на этапе предоперационной калибровки уретры посредством телескопических бужей. Стент устанавливался на срок  $17,27 \pm 3,61$  сут (от 14 до 21 сут), обусловленный скоростью развития фиброзной ткани у детей. При этом, чем длиннее была стриктура, тем продолжительнее был период имплантации стента: при стриктурах длиной до 3 мм, расположенных в дистальных отделах уретры, он устанавливался в среднем на 14 сут, при проксимально расположенных стриктурах длиной более 3 мм – на 21 сут. Стент фиксировался в уретре посредством одного или двух швов полифиламентной нерассасывающейся нитью к головке полового члена (рис. 2). После

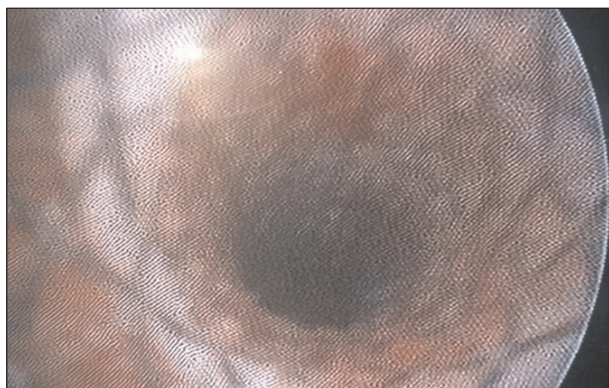


Рис. 1. Уретроскопия после установки стента  
Fig. 1. Urethroscopy after stenting



Рис. 2. Имплантированный в уретру стент  
Fig. 2. Stent in urethra



удаления стента всем пациентам повторно проводились урофлоуметрия и по необходимости уретрография. По результатам урофлоуметрии  $Q_{\max}$  составил  $17,67 \pm 1,88$  мл/с.

Проверка гипотезы о нормальности распределения признаков осуществлена с помощью критерия Шапиро – Уилка. Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $m$  – ошибка среднего. Различия между группами оценивали при помощи непараметрического критерия знаков Уилкоксона, достоверными считались результаты при  $p < 0,05$ .

Определение значимости различий парных сравнений осуществлено по Уилкоксоу в группе с непрерывными данными.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом и проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными Хельсинкской декларацией от 1964 г. Законные представители всех пациентов дали добровольное информированное согласие на включение в исследование.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении с показателями  $Q_{\max}$  до процедуры была выявлена статистически значимая разница ( $p < 0,0001$ ), что свидетельствует об эффективности данного метода лечения. Максимальный период наблюдения за пациентами составил около 3 лет, эффективность предложенного метода лечения – 93 %, осложнений не выявлено.

В одном случае на контрольной урофлоуметрии был выявлен рецидив стриктуры мочеиспускательного канала. Ребенку проведено повторное обследование: уретрография и уретроскопия. Выявлена единичная стриктура уретры в месте предыдущего рассечения, длиной до 5 мм, в дистальном отделе стволовой части уретры, в связи с чем понадобилось повторное хирургическое вмешательство. Первоначально ребенок был оперирован по поводу дистальной стволовой гипоспадии, стриктура длиной до 5 мм располагалась в стволовой части уретры. Стент был установлен на срок 14 сут. Рецидив стриктуры был выявлен на 28-е сутки после удаления стента. По результатам урофлоуметрии  $Q_{\max}$  составил 6,12 мл/с. Был повторен предложенный метод лечения, однако стент был установлен на более длительный срок, 21 сут. При последующей контрольной урофлоуметрии признаков стриктуры мочеиспускательного канала не выявлено,  $Q_{\max}$  составил 16,9 мл/с. Причиной рецидива стриктуры уретры, на наш взгляд, явилась короткая продолжительность экспозиции стента.

Главным достоинством предложенного метода является не только рассечение видимой части стриктуры, но и постоянное динамическое воздействие посредством стента на глубокие слои стриктуры уретры, что предотвращает ее рецидив. Крайне важно верно определить необходимый диаметр стента, поскольку при малом размере, помимо возможной миграции стента, может быть не достигнуто необходимое воздействие на глубокие слои стриктуры. В то же время больший диаметр стента, оказывая излишнее воздействие на уретерий, может стать причиной ишемического повреждения уретры, тем самым усугубив спонгиозифроз. Также несомненным плюсом является возможность естественной деривации мочи.

Согласно исследованию, проведенному G.W. Kaplan, на текущий день минимально инвазивное лечение стриктур уретры имеет достаточно низкую эффективность: внутренняя оптическая уретротомия «холодным» ножом – 35–58 %, лазерная уретротомия – около 84 %, при этом послеоперационный период наблюдения за пациентами достаточно короткий. Считается, что 65 % детей, которым была проведена уретротомия с использованием «холодного» ножа, имеют рецидив в ближайшие 5 лет [6].

Методом выбора при лечении стриктур уретры все еще остается уретропластика, однако этот метод имеет достаточно большое количество осложнений: свищи уретры, рецидивы стриктур, рост волос в просвете уретры и, в некоторых случаях, распространение спонгиозифроза [6]. Основываясь на этих данных, мы считаем, что минимально инвазивные методы коррекции стриктур должны быть первой линией лечения. Только после неудачной попытки внутренней оптической уретротомии с последующей установкой стента из никелида титана должна производиться уретропластика. Мы надеемся, что предложенный метод лечения стриктур уретры будет перспективным и поможет решить такую значимую проблему в детской урологии, как стриктуры уретры.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стентирование уретры после проведения внутренней оптической уретротомии «холодным» ножом у пациентов педиатрической группы, имеющих стриктуру уретры после первичных уретропластик, является малоизученным, но довольно перспективным, минимально инвазивным методом лечения. Также крайне мало упоминаний в общемировой литературе о попытках лечения при помощи стентирования такого актуального урологического заболевания у детей,

как стриктуры неоуретры, а сроки наблюдения за пациентами, пролеченными подобными методами, слишком малы. Для окончательных выводов требуется дальнейшее изучение с возможной организацией многоцентровых клинических исследований.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Демикова Н.С., Лапина А.С., Подольная М.А., Кобринский Б.А. Динамика частоты врожденных пороков развития в РФ (по данным федеральной базы мониторинга ВПР за 2006–2012 гг.). *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2015; 60 (2): 72–77.

Demikova N.S., Lapina A.S., Podol'naya M.A., Kobrinskiy B.A. Trends in the incidence of congenital malformations in the Russian Federation (according to the 2006–2012 Congenital Malformations Monitoring Base data). *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2015; 60 (2): 72–77. [In Russian].

2. Каганцов И.М., Сузов Р.В. Модификация двухэтапной операции BRACKA с сохранением и тубуляризацией уретральной площадки при коррекции проксимальной гипоспадии. *Урология*. 2018; (5): 81–87. doi: 10.18565/urology.2018.5.81-87

Kagantsov I.M., Surov R.V. Modification of the two-stage bracka procedure with preserve and tubularization of a urethral plate for correction of proximal hy-

pospadias. *Urologiya = Urology*. 2018; (5): 81–87. [In Russian]. doi: 10.18565/urology.2018.5.81-87

3. Каганцов И.М., Сузов Р.В., Дубров В.И., Сварич В.Г., Головин А.В. Сравнение результатов коррекции срединной и проксимальной гипоспадии у детей методикой Graft Tubularized Incised Plate. *Эксперим. и клин. урология*. 2018; (4): 110–113.

Kagantsov I.M., Surov R.V., Dubrov V.I., Svarich V.G., Golovin A.V. Comparison of the results of the correction of the median and proximal hypospadias in children using the Graft Tubularized Incised Plate method. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology*. 2018; (4): 110–113. [In Russian].

4. Chapple C., Andrich D., Atala A., Barbagli G., Cavalcanti A., Kulkarni S., Mangera A., Nakajima Y. SIU/ICUD consultation on urethral strictures: the management of anterior urethral stricture disease using substitution urethroplasty. *Urology*. 2014; 83 (3): S31–S47. doi: 10.1016/j.urology.2013.09.012

5. Kalfa N., Sultan C., Baskin L.S. Hypospadias: etiology and current research. *Urol. Clin. North Am*. 2010; 37 (2): 159–166. doi: 10.1016/j.ucl.2010.03.010

6. Kaplan G.W. Urethral strictures in children. *Curr. Opin. Urol*. 2012; 22 (6): 462–466. doi: 10.1097/MOU.0b013e328357bc78

7. Springer A., van den Heijkant M., Baumann S. Worldwide prevalence of hypospadias. *J. Pediatr. Urol*. 2016; 12 (3): 152e1–152e7. doi: 10.1016/j.jpuro.2015.12.002

#### Сведения об авторах:

Павлушин П.М., ORCID: 0000-0002-6684-5423, e-mail: pavlushinpav@mail.ru

Грамзин А.В., к.м.н., ORCID: 0000-0001-7338-7275, e-mail: dxo26@yandex.ru

Титов Д.В., к.м.н., e-mail: dxo26@yandex.ru

Файко Е.Ю., ORCID: 0000-0003-4458-3001, e-mail: dxo26@yandex.ru

Кожевников П.А., ORCID: 0000-0003-1402-1374, e-mail: dxo26@yandex.ru

Гудков А.В., д.м.н., проф., e-mail: dxo26@yandex.ru

Феофилов И.В., д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-8938-2479, e-mail: fil\_urolog@mail.ru

Чикинев Ю.В., д.м.н., проф., e-mail: chikinev@inbox.ru

#### Information about authors:

Pavlushin P.M., ORCID: 0000-0002-6684-5423, e-mail: pavlushinpav@mail.ru

Gramzin A.V., candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7338-7275, e-mail: dxo26@yandex.ru

Titov D.V., candidate of medical sciences, e-mail: dxo26@yandex.ru

Fayko E.Yu., ORCID: 0000-0003-4458-3001, e-mail: dxo26@yandex.ru

Kozhevnikov P.A., ORCID: 0000-0003-1402-1374, e-mail: dxo26@yandex.ru

Gudkov A.V., doctor of medical sciences, professor, e-mail: dxo26@yandex.ru

Feofilov I.V., doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-8938-2479, e-mail: fil\_urolog@mail.ru

Chikinev Yu.V., doctor of medical sciences, professor, e-mail: chikinev@inbox.ru

## ПРОГРЕССИЯ ГЛАУКОМЫ. ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА НА ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Анжелла Жановна ФУРСОВА<sup>1,2</sup>, Нелли Васильевна ЛИТВИНОВА<sup>1</sup>,  
Светлана Федоровна КРАЕВА<sup>1</sup>, Наталья Леонидовна ИВАНОВА<sup>1</sup>,  
Ольга Геннадьевна ГУСАРЕВИЧ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630008, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Цель исследования – изучить влияние системных и местных факторов риска на скорость прогрессии глаукомы, специфичность и информативность офтальмологических исследований для оценки скорости прогрессии глаукомного процесса. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 217 пациентов (268 глаз) за период с 2014 по 2017 г. В исследование включены пациенты с диагнозом «первичная открытоугольная глаукома», имеющие не менее 5 исследований поля зрения Humphrey (24-2) и оптической когерентной томографии диска зрительного нерва и сетчатки с функцией управляемого анализа прогрессирования (GRA) (SD-OCT). Пациенты разделены на 2 группы: быстрой прогрессии (более 1 дБ в год, 144 глаза (103 человека)) и медленной прогрессии (менее 1 дБ/год, 124 глаза (114 человек)). Дополнительно анализировались данные стандартных офтальмологических методов исследования (визометрия, офтальмоскопия, биомикроскопия, измерение внутриглазного давления (ВГД) по Маклакову). Оценивались демографические и клинические данные: пол, возраст, центральная толщина роговицы, рефракция, ВГД, прием глюкокортикостероидов, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии, артериальной гипотензии, местная гипотензивная терапия. **Результаты и их обсуждение.** Проведенный анализ выявил основные факторы риска прогрессии глаукомы, к которым можно отнести возраст, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, высокие исходные значения ВГД, выраженные функциональные изменения полей зрения (более низкая величина среднего отклонения светочувствительности сетчатки), наличие псевдоэксфолиативного синдрома.

**Ключевые слова:** скорость прогрессии глаукомы, оптическая когерентная томография, статическая автоматизированная периметрия, внутриглазное давление, факторы риска.

**Конфликт интересов.** Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Фурсова А.Ж., e-mail: anzhellafursova@yandex.ru

**Для цитирования:** Фурсова А.Ж., Литвинова Н.В., Краева С.Ф., Иванова Н.Л., Гусаревич О.Г. Прогрессия глаукомы. Влияние факторов риска на течение заболевания. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (1): 78–86. doi 10.15372/SSMJ20200111

Поступила в редакцию 11.09.2019

## GLAUCOMA PROGRESSION. IMPACT OF RISK FACTORS ON THE DISEASE

Anzhella Zhanovna FURSOVA<sup>1,2</sup>, Nelli Vasilyevna LITVINOVA<sup>1</sup>, Svetlana Fedorovna KRAEVA<sup>1</sup>,  
Natalia Leonidovna IVANOVA<sup>1</sup>, Olga Gennadyevna GUSAREVICH<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> State Novosibirsk Regional Clinical Hospital  
630008, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

The aim of the study is to assess the effect of systemic and local risk factors on the rate of glaucoma progression, the specificity and informative nature of ophthalmological studies for assessment of the rate of glaucoma progression. **Material and methods.** A retrospective analysis of the medical case histories and outpatient charts of 217 patients (268 eyes) for the period from 2014 to 2017 was conducted. The patients with primary open-angle glaucoma having

at least 5 Humphrey field-of-view (24-2) studies and optic coherence tomography of the optic nerve disk and retina with a guided progression analysis (GPA) function (SD-OCT) were included in the study. The patients were divided into 2 groups: with rapid progression (more than 1 dB per year, 144 eyes (103 patients)) and slow progression (less than 1 dB per year, 124 eyes (114 patients)). The data of standard ophthalmological methods of investigation (visometry, ophthalmoscopy, biomicroscopy, measurement of intraocular pressure (IOP) according to Maklakov) were additionally analyzed. Demographic and clinical data were assessed: gender, age, cornea central thickness, refraction, IOP, glucocorticosteroid intake, cardiovascular diseases presence, arterial hypertension, arterial hypotension, local hypotensive therapy. **Results and discussion.** The analysis revealed the main risk factors in glaucoma progression, which include age, cardiovascular diseases presence, high initial IOP values, pronounced functional changes in the visual fields (lower mean deviation), pseudoexfoliation syndrome

**Key words:** rate of glaucoma progression, optical coherence tomography, Humphrey visual fields, intraocular pressure, intraocular risk factors.

**Conflict of interests.** Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**Correspondence author:** Fursova A.Zh., e-mail: anzhellafursova@yandex.ru

**Citation:** Fursova A.Zh., Litvinova N.V., Kraeva S.F., Ivanova N.L., Gusarevich O.G. Glaucoma progression. Impact of risk factors on the disease. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 40 (1): 78–86. [In Russian]. doi 10.15372/SSMJ20200111

Received 11.09.19

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) – медленное, прогредиентно текущее нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся потерей ганглиозных клеток сетчатки, изменением состояния диска зрительного нерва и слоя ретинальных нервных волокон. Значительная распространенность ПОУГ, необратимое течение и серьезный прогноз служат причиной постоянного внимания к этому заболеванию со стороны ученых и практических врачей. Несмотря на многочисленные исследования в области изучения этиологии и патогенеза, диагностики и лечения ПОУГ, у большинства больных установлено прогрессивное ухудшение зрительных функций, которое зачастую происходит несмотря на нормализацию уровня офтальмотонуса. Причинами этого могут быть не изученные до конца на сегодняшний день механизмы и факторы прогрессирования глаукомы. В последнее время методы визуализации, обеспечивающие количественные измерения диска зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки, приобретают все более важную роль в диагностике и оценке прогрессирования глаукомы [8–18].

Скорость прогрессии – клинически важный, но пока трудноизмеряемый параметр при оценке течения и эффективности лечения глаукомного процесса. Несмотря на принципиальную значимость его влияния на течение глаукомной оптической нейропатии, нет единого мнения о превосходстве того или иного метода в определении и измерении скорости прогрессии заболевания. Статическая периметрия наиболее часто и широко используется для оценки функциональных потерь, но у 15–30 % пациентов обнаруживаются

структурные изменения диска зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки несмотря на отсутствие обнаруживаемых изменений в стандартной периметрии [5]. При этом показано, что структурные изменения выявляются при начальных стадиях процесса, тогда как функциональные наиболее ярко диагностируются при развитой и далекозашедшей стадии. Чувствительность различных диагностических тестов зависит от комплекса факторов: стадии заболевания, количества и частоты исследований.

Темпы прогрессирования глаукомы значительно различаются [12]. Согласно оценке изменений дефектов поля зрения по Hodapp, прогрессирующее ухудшение полей зрения при глаукоме представляет собой либо увеличение глубины дефектов при уже имеющихся скотомах, либо расширение существовавших ранее дефектов. Средняя скорость прогрессирования составляет от 0,3 до 0,5 дБ (среднее отклонение светочувствительности сетчатки, MD) в год. Рядом исследователей 1 дБ/год был обозначен в качестве критерия для быстро прогрессирующего заболевания [10]. Этот показатель является значимым, поскольку при такой скорости прогрессии переход болезни с ранней стадии в терминальную составит 10–15 лет, что не только существенно снизит качество жизни пациента, но и приведет к значимому снижению трудоспособности и инвалидности [16].

Наиболее значимыми являются две теории основных причин прогрессирования глаукомы – сосудистая и механическая. Согласно механической теории повышение внутриглазного давления (ВГД) вызывает развитие глаукомной



оптической нейропатии за счет компрессии решетчатой пластинки, нарушения кровообращения в ретинальных кровеносных сосудах и блока аксоплазматического тока, что ведет к дальнейшему ее прогрессированию. Эта теория объясняет ассоциацию факторов внутриглазного риска, таких как повышенное ВГД и его флуктуации, изменение центральной толщины и жесткости роговицы, что ведет к прогрессии глаукомной оптической нейропатии. Однако это не объясняет, почему у ряда пациентов с высоким ВГД не развивается глаукома, а в других случаях ухудшение зрительных функций может происходить несмотря на адекватный контроль ВГД. Исследования последних лет определяют значимость сосудистой теории, что объясняет связь глаукомы и некоторых заболеваний, имеющих похожие механизмы в своем развитии. Данная теория менее ориентирована на уровень ВГД, при этом снижение перфузии зрительного нерва сопровождается в первую очередь повреждением ганглиозных клеток сетчатки, нарушением сосудистой ауторегуляции и дисфункцией нервно-сосудистой поддержки, приводящим к выраженным нейродистрофическим изменениям. При этом становится более значимой роль системной гипотензии, ночных падений артериального давления, мигрени и ряда других факторов, влияющих на снижение перфузии глазного яблока [3, 21].

Данное исследование направлено на то, чтобы понять, как системные и внутриглазные факторы риска способствуют прогрессии глаукомной оптической нейропатии и какова специфичность и информативность офтальмологических исследований для оценки скорости прогрессии заболевания.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнялось на базе офтальмологического отделения ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», представляет собой ретроспективный анализ данных амбулаторных карт пациентов с установленным диагнозом ПОУГ, стажем заболевания не менее 3 лет, имеющих не менее пяти исследований полей зрения, трех исследований оптической когерентной томографии, выполненных при их наблюдении в клинике. Всего в исследование включено 217 пациентов (268 глаз), которые разделены на две группы: первая группа – лица с быстрой прогрессией (снижение MD на 1 дБ/год или более, 144 глаза (103 человека)), вторая группа – пациенты с медленной прогрессией (снижение MD менее чем на 1 дБ/год, 124 глаза (114 человек)). Срок наблюдения составил 36 мес. Демографические данные пациентов и обнаруженные местные и системные факторы риска представлены в табл. 1.

Критериями исключения были наличие аномалий рефракции, помутнение оптических сред, являющихся препятствием для проведения исследований, наличие вторичной глаукомы и вазопролиферативных заболеваний сетчатки. Во время первого визита проведены визометрия, измерение ВГД по Маклакову, статическая периметрия в пороговом режиме, оптическая когерентная томография сетчатки и зрительного нерва, микрогониоскопия, офтальмоскопия, пахиметрия, биометрия. Компьютерная периметрия выполнялась в режиме 24-2 на периметре Humphrey (Zeiss AG, Германия), оптическая когерентная томография – на томографе Cirrus HD-OCT (Zeiss AG).

**Таблица 1.** Исходные демографические данные и наличие факторов риска

**Table 1.** Baseline demographic data and risk factors

Параметр	Группа быстрой прогрессии, n = 144	Группа медленной прогрессии, n = 124	P
Возраст, лет	81,34 ± 1,46	74,34 ± 5,40	0,005
Пол, n (%)			
мужчины	57 (40)	56 (45)	0,18
женщины	87 (60)	44 (55)	
Центральная толщина роговицы, мкм	512,67 ± 31,17	533,22 ± 23,55	0,03
Прием стероидов, n (%)	11 (7,9)	11 (8,6)	0,23
Кардиоваскулярные заболевания, n (%)	91 (63,1)	68 (55)	0,005
Артериальная гипертензия, n (%)	131 (91)	107 (86)	0,13
Артериальная гипотензия, n (%)	10 (7)	13 (10,7)	0,22
Псевдоэкзофолиативный синдром, n (%)	47 (33)	21 (17)	0,01
Количество препаратов, измененных за период наблюдения, n (%)	4,3 ± 0,6	2,5 ± 0,4	0,01

Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ( $M \pm SD$ ), номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования ( $n, \%$ ). Для оценки различий количественных данных использовали критерий Манна – Уитни, для номинальных данных – точный критерий Фишера. Связь между различными признаками в исследуемой выборке определялась с помощью корреляционного анализа величины коэффициента корреляции Спирмена ( $r$ ). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы ( $p$ ) принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе исходных демографических данных установлено, что группы исследования были сопоставимы по полу, значениям центральной толщины роговицы, но достоверно отличались по возрасту (см. табл. 1). При анализе соматическо-

го статуса обращает на себя внимание меньшая частота сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов второй группы, при этом артериальная гипертония сопоставимо часто встречалась у больных обеих групп. В группе быстрой прогрессии исходный уровень ВГД в 55 % случаев был выше 25 мм рт. ст. и зарегистрирован на уровне 25–28 мм рт. ст. в 37 % случаев, выше 28 мм рт. ст. – в 18 %. ВГД 21–25 мм рт. ст. отмечалось в 29 % глаз, при этом, учитывая распределение по стадиям, где развитая и далекозашедшая составляют 88 %, данные значения в большинстве случаев не соответствовали целевым. И только 16 % больных имели ВГД 18–20 мм рт. ст. на фоне применения гипотензивной терапии. В группе медленной прогрессии исходная величина ВГД была достоверно ниже (табл. 2), преобладали пациенты с ВГД 21–25 мм рт. ст. (38 %), уровень выше 28 мм рт. ст. отмечен в 10 % глаз, 18–20 мм рт. ст. – в 24 %. В обеих группах преобладала далекозашедшая стадия, которая составила 61 % в первой группе

Таблица 2. Динамика функциональных показателей

Table 2. Dynamics of functional indicators

Параметр	Группа быстрой прогрессии, $n = 144$	Группа медленной прогрессии, $n = 124$	$p$
Количество препаратов	2,06	1,75	0,1
ВГД			
исходно	28,7 ± 2,56	23,7 ± 4,16	0,005
финал	22,7 ± 1,22	19,7 ± 2,56	0,1
Достижение ВГД цели, %	75,2 ± 2,0	86,9 ± 2,1	0,3
MD, дБ			
исходно	-8,3 ± 2,2	-6,9 ± 4,2	0,005
финал	-11,4 ± 2,6	-7,2 ± 1,8	0,005
PSD			
исходно	5,73 ± 2,91	4,38 ± 2,22	0,02
финал	8,89 ± 1,69	5,6 ± 3,11	0,01
Скорость прогрессии MD, дБ/год	-1,03 ± 0,13	-0,11 ± 0,01	0,1
Характеристики слоя нервных волокон сетчатки, исходно, $n$ (%)			
нет дефектов	33 (22,92)	34 (27,42)	0,470
локальные	82 (56,94)	65 (52,42)	0,022
диффузные	29 (20,14)	25 (20,16)	0,015
GPA			
новые дефекты	26 (18,05)	10 (8,06)	0,000
расширение	19 (13,19)	6 (4,84)	0,000
углубление	18 (12,50)	8 (6,45)	0,001
расширение + углубление	12 (8,33)	8 (6,45)	0,048
Скорость прогрессии, мкм/год	3,50	1,78	0,01
Количество проведенных исследований	6,4 ± 2,4	5,3 ± 1,8	0,1
Интервал наблюдения, мес.	3,8 ± 1,8	6,3 ± 3,1	0,005

Примечание. Здесь и в табл. 3 «финал» – значение по окончании периода наблюдения.

Таблица 3. Структура гипотензивной терапии

Table 3. The structure of hypotensive therapy

Группа препаратов	Группа быстрой прогрессии, n = 144, %		Группа медленной прогрессии, n = 124, %	
	Исходно	Финал	Исходно	Финал
Аналоги простагландинов + $\beta$ -блокатор (ФК)	8	28	32	35
Ингибиторы карбоангидразы + $\beta$ -блокатор (ФК)	17	37	10	22
$\beta$ -Блокатор (неселективные)	23	0	16	6
$\beta$ -Блокатор (селективные)	16	0	0	0
$\alpha_2$ -Адреномиметик + $\beta$ -блокатор (ФК)	6	22	11	12
Ингибиторы карбоангидразы + $\beta$ -блокатор (ФК) + $\alpha_2$ -адреномиметик	7	12	14	18
Аналоги простагландинов	23	0	7	7

и 55 % во второй; начальная стадия выявлена соответственно у 3 и 12 % пациентов, развитая – у 36 и 33 %.

Исходно в группе медленной прогрессии пациенты получали более агрессивную терапию, доля фиксированных комбинаций (ФК) составила 53 %, а 14 % была назначена максимальная медикаментозная терапия, когда дополнительно к ФК (ингибиторы карбоангидразы +  $\beta$ -блокатор) назначался бримонидин, и только 23 % проводилась монотерапия аналогами простагландинов и  $\beta$ -блокаторами (табл. 3). В группе быстрой прогрессии, несмотря на превалирование далекозашедшей стадии, 62 % пациентов получали монотерапию, 31 % – ФК и только 7 % – максимальную медикаментозную терапию. Обращает на себя внимание разница смены назначения гипотензивных лекарственных средств в период наблюдения пациентов: так, в группе быстрой прогрессии препараты менялись в среднем  $4,3 \pm 0,6$  раза, в группе медленной прогрессии –  $2,5 \pm 0,4$  раза, что

свидетельствует о недостаточной эффективности применяемой гипотензивной терапии.

Целевое ВГД, определяемое индивидуально для каждого пациента, не всегда было достигнуто в обеих группах с учетом стадии, исходных значений ВГД, возраста и ряда других факторов риска (табл. 2, рис. 1). Следует отметить, что в случаях недостижения ВГД цели на максимальной медикаментозной терапии пациентам выполнялось хирургическое лечение, в группе быстрой прогрессии количество таких больных составило 31,25 % (45 глаз), во второй – 8,87 % (11 глаз). Значимо меньшее достижение адекватного гипотензивного эффекта терапии не могло не повлиять на течение заболевания, что объясняет достоверное отличие скорости прогрессии в группах исследования. При оценке динамики распределения по стадиям, представленной на рис. 2, за три года наблюдения в группе быстрого прогрессирования, где исходно обнаружены I, II и III стадии глаукомного процесса, переход в IV (терминаль-

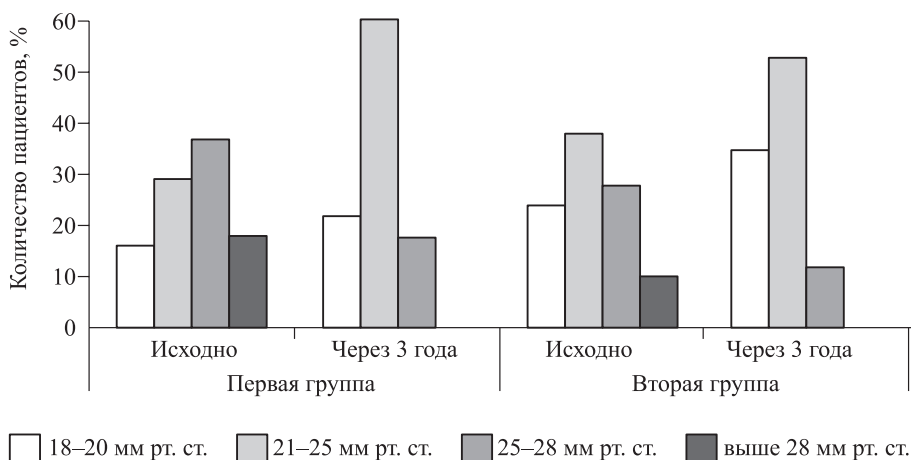
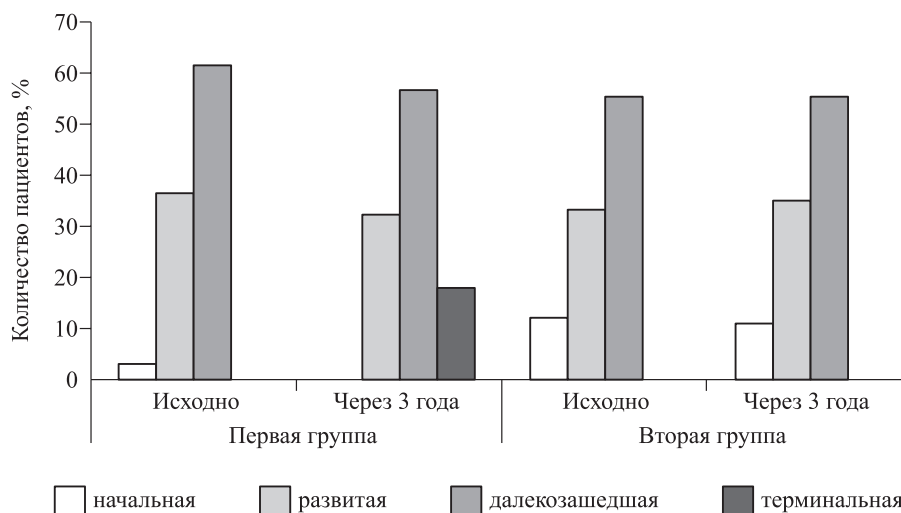


Рис. 1. Динамика ВГД

Fig. 1. Dynamics of intraocular pressure



**Рис. 2.** Динамика распределения по стадиям  
**Fig. 2.** The dynamics of the distribution of the disease stages

ную) стадию, сопровождающуюся необратимой потерей зрительных функций, отмечается в 12 % случаев. В группе меньшей скорости прогрессии достоверных изменений в стадийности процесса не обнаружено.

Функциональные изменения зрительного анализатора обычно являются основным критерием как диагностики, так и оценки прогрессирования. Для группы пациентов с быстрой прогрессией характерны более высокие, чем в группе медленной прогрессии, величины MD (на 17 %) и паттерна стандартного отклонения PSD (на 23 %), что соответствует и большему среднему количеству мониторинговых исследований полей зрения. При оптической когерентной томографии у больных первой группы количество локальных дефектов и диффузных изменений слоя нервных волокон сетчатки диагностированы достоверно чаще, чем у лиц второй группы (см. табл. 2).

Актуальность изучения структурных изменений слоя ретинальных нервных волокон сетчатки и GFA-анализа для оценки прогрессирования глаукомы в настоящее время не вызывает сомнений. В нашем исследовании установлено статистически значимо более частое появление новых дефектов, расширение и углубление имеющихся в группе пациентов с быстрой прогрессией, чем у больных с медленной прогрессией (см. табл. 2). Это согласовывается с данными С.К. Leung et al., которые показали, что наиболее распространенной закономерностью прогрессирования глаукомы является расширение дефектов слоя нервных волокон сетчатки (85,7 %), развитие новых дефектов (17,9 %) и углубление имеющихся (7,1 %). Нижневисочный меридиан является наиболее распространенным местом локализации

изменений слоя ретинальных нервных волокон сетчатки; оценивая их динамику, можно лучше установить структуру прогрессирования независимо от степени тяжести заболевания [13]. Обращает на себя внимание наличие корреляционной взаимосвязи между финальным MD и исходным уровнем ВГД ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,05$ ) в обеих группах, а также между скоростью прогрессии по данным периметрии и ОКТ ( $r = 0,84$ ;  $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный нами ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов с прогрессирующей глаукомной оптической нейропатией выявил основные факторы риска прогрессии глаукомы, к которым можно отнести возраст, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, высокие исходные значения ВГД, выраженные функциональные изменения полей зрения (с более низкими показателями MD), наличие псевдоэкзофолиативного синдрома.

Более высокий уровень ВГД, несомненно, связан с прогрессированием заболевания, что было показано в ряде крупных рандомизированных исследований. Эти данные были подтверждены в нашем исследовании, при этом четко прослеживалась зависимость скорости прогрессии от исходной терапии. Так, в группе медленной прогрессии пациенты получали исходно более агрессивную терапию и более чем в 2/3 случаев фиксированные комбинации гипотензивных препаратов, а в 14 % случаев добавлен третий медикаментозный агент, что соответствует данным F. Artel et al., согласно которым снижение ВГД на 11,1 % уменьшает скорость прогрессии с  $-0,57$  до



-0,29 ДБ/год, при переводе с монопрепарата на ФК – с 0,35 до 0,24 ДБ/год и при подключении третьего агента – с -1,01 до -0,35 ДБ/год [2]. Полученные данные подтверждают необходимость добиваться более низких значений целевого ВГД в группе быстро прогрессирующих пациентов в реальной клинической практике, о чем свидетельствует и более частая смена препаратов для местной терапии (см. табл. 1) и количество глаз, потребовавших оперативного лечения при невозможности достижения целевого ВГД на максимальной гипотензивной терапии.

Второй важный функциональный показатель, худший исходный уровень MD, в ряде исследований считается одним из важных предикторов слепоты. L.J. Sanders et al. показали, что в течение трех лет наблюдения более 90 % перешедших в слепоту были диагностированы при исходном MD -6 дБ как минимум одного глаза [17]. В нашем исследовании исходные изменения полей зрения были выше этого показателя (см. табл. 2), при этом различие между группами было достоверным и значимо повлияло на скорость прогрессии (см. табл. 2). Наличие псевдоэксфолиаций определяет заведомо неблагоприятное течение глаукомы за счет различных патогенетических механизмов, приводящих к изменению структуры трабекулярной сети и шлеммова канала вследствие скопления фиброзного псевдоэксфолиативного материала и усиленной пигментации путей оттока внутриглазной жидкости, что обусловило и более высокое значение ВГД. Эластоз решетчатой мембраны склеры, в свою очередь, приводит к снижению ее толерантности к повышенному давлению, биомеханическому повреждению трабекулярных структур и блоку аксоплазматического тока нейромедиаторов между ганглиозными клетками сетчатки и зрительными центрами головного мозга.

В исследовании EMGT при псевдоэксфолиативной глаукоме показана самая высокая скорость прогрессии – 3,13 дБ/год с медианой 1,13 дБ/год [11], а также обнаружено, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в 2,75 раза чаще отмечалась прогрессия заболевания по сравнению с группой пациентов, не имеющих такой патологии. При этом у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у которых прогрессирование было более вероятным, отмечали высокий исходный уровень ВГД. F. Memarzadeh et al. выявили связь низкого диастолического, систолического, перфузионного давления и высокого среднего артериального давления с более высокой распространенностью ПОУГ у взрослых латиноамериканцев, при этом в Blue Mountains Eye Study показана высокая смертность от сер-

дечно-сосудистых заболеваний у пациентов с глаукомой [5, 7, 14].

Наше исследование также подтверждает, что сердечно-сосудистые заболевания являются основным фактором риска быстрого прогрессирования заболевания у глаукомных пациентов. Отмечено, что риск быстрой прогрессии удваивается у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Все заболевания, объединенные в группу сердечно-сосудистых, могут быть причиной или являются результатом нарушений кровообращения, что хорошо согласуется с сосудистой теорией патогенеза глаукомы. Полученные данные представляют интерес для дальнейших исследований в плане идентификации тех особых условий, которые могут способствовать увеличению скорости прогрессирования заболевания. Все другие изученные факторы риска, включая пол, центральную толщину роговицы, кровоизлияние на диске зрительного нерва, гипертонию, прием глюкокортикостероидов, гипотонию, не были статистически значимыми предикторами быстрого прогрессирования в нашем исследовании.

Способность прогнозировать будущий ход и течение глаукомной оптической нейропатии играет достаточно важную роль в ведении и терапии глаукомы. Так K. Nouri-Mahdavi et al. в исследовании AGIS, оценивая периметрическую прогрессию в течение 8 лет наблюдения, на основе многофакторного анализа показали, что основным прогностически значимым был индекс MD, при этом самые высокие темпы прогрессии наблюдаются в первые 4 года заболевания и именно на его начальных стадиях, поэтому именно выполнение большого числа исследований приобретает особую значимость [15]. В последнем издании Руководства Европейского глаукомного общества рекомендовано проведение стандартной автоматизированной периметрии три раза в год в течение первых двух лет установления диагноза [19]. Наши данные подтверждают эти рекомендации, поскольку именно в группе быстрой прогрессии выполнено большее количество исследований, и именно значимость выявленных изменений определила смену гипотензивной терапии на более агрессивную.

Проведенное исследование показало, что специфичность методов оценки прогрессии заболевания с помощью структурных и функциональных тестов зависит от стадии заболевания и частоты мониторинговых исследований. Эти результаты важны для практического клинициста, позволяя адаптировать показания и частоту проведения статической автоматизированной периметрии и ОКТ во время наблюдения с целью оценки прогрессии при разных стадиях заболе-

вания. В ряде исследований показано несоответствие при оценке обнаружения прогрессирования глаукомы и периметрических изменений. Так, R.Y. Abe et al. установили соответствие структурных и функциональных изменений только в 13 % случаев [1]. Чаще всего прогрессия подтверждается данными либо периметрии, либо ОКТ. При этом в глазах с менее выраженными отклонениями вероятность обнаружения структурных изменений выше, чем при периметрии. Каждый MD с базовым уровнем на 1 дБ был связан с 5%-м увеличением шансов прогрессирования, которое обнаруживалось SD-ОКТ, по сравнению с результатами статической автоматизированной периметрии [6, 9]. Нами обнаружена четкая корреляция в группе быстрой прогрессии, где превалирует далекозашедшая стадия заболевания, и оба метода оказались высокочувствительными. Для медленно прогрессирующих пациентов такого соответствия не получено. ОКТ показала чувствительность к выявлению изменений в 100 % случаев, в то время как статическая автоматизированная периметрия – только в 76 % [4, 20, 22].

Таким образом, возможность верификации прогрессии глаукомной оптической нейропатии возрастает по мере развития процесса, а ОКТ является наиболее чувствительным методом, позволяющим определить структурные изменения на ранних стадиях заболевания и в ряде случаев до констатации изменения полей зрения.

## ВЫВОДЫ

1. Основными факторами риска прогрессии глаукомы являются возраст, наличие кардиоваскулярных заболеваний, высокие исходные значения ВГД, выраженные функциональные изменения полей зрения (более низкие показатели MD), наличие псевдоэкзофолиативного синдрома.

2. ОКТ – наиболее чувствительный и информативный метод мониторинга структурных изменений на всех стадиях заболевания

3. Статическая автоматизированная периметрия и ОКТ являются стандартными взаимодополняющими методиками оценки скорости прогрессии и течения глаукомы, обязательное выполнение которых необходимо для оценки эффективности терапии и возможности кардинального изменения тактики лечения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abe R.Y., Diniz-Filho A., Zangwill L.M., Gracitelli C.P., Marvasti A.H., Weinreb R.N., Baig S., Medeiros F.A. The relative odds of progressing by structural and functional tests in glaucoma. *Invest. Ophthalmol.*

*Vis. Sci.* 2016; 57 (9): 421–428. doi: 10.1167/iov.15-18940

2. Aptel F., Bron A.M., Lachkar Y., Schweitzer C. Change in visual field progression following treatment escalation in primary open-angle glaucoma. *J. Glaucoma.* 2017; 26 (10): 875–880. doi: 10.1097/IJG.0000000000000748

3. Blumberg D., Skaat A., Liebmann J.M. Emerging risk factors for glaucoma onset and progression. *Prog. Brain Res.* 2015; 221: 81–101. doi: 10.1016/bs.pbr.2015.04.007

4. Perdicchi A., Abdolrahimzadeh S., Cutini A., Ciarella A., Scuderi G.L. Evaluation of the progression of visual field damage in patients suffering from early manifest glaucoma. *Clin. Ophthalmol.* 2016; 10: 1647–1651. doi: 10.2147/OPHTH.S113995

5. De Moraes C.G., Liebmann J.M., Levin L.A. Detection and measurement of clinically meaningful visual field progression in clinical trials for glaucoma. *Prog. Retin. Eye Res.* 2017; 56: 107–147. doi: 10.1016/j.preteyeres.2016.10.001

6. De Moraes C.G., Liebmann J.M., Greenfield D.S., Gardiner S.K., Ritch R., Krupin T. Risk factors for visual field progression in the low-pressure glaucoma treatment study. *Am. J. Ophthalmol.* 2012; 154 (4): 702–711. doi: 10.1016/j.ajo.2012.04.015

7. De Moraes C.G., Juthani V.J., Liebmann J.M., Teng C.C., Tello C., Susanna R.Jr., Ritch R. Risk factors for visual field progression in treated glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 2011; 129 (5): 562–569. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.72

8. Gardiner S.K., Crabb D.P. Frequency of testing for detecting visual field progression. *Br. J. Ophthalmol.* 2002; 86 (5): 560–564. doi: 10.1136/bjo.86.5.560

9. Heijl A., Buchholz P., Norrgren G., Bengtsson B. Rates of visual field progression in clinical glaucoma care. *Acta Ophthalmol.* 2013; 91 (5): 406–412. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02492.x

10. Holmin C., Krakau C. Regression analysis of the central visual field in chronic glaucoma cases. *Acta Ophthalmol.* 2009; 60 (2): 267–274. doi: 10.1111/j.1755-3768.1982.tb08381.x

11. King A.J., Fernie G., Azuara-Blanco A., Burr J.M., Garway-Heath T., Sparrow J.M., Vale L., Hudson J., MacLennan G., McDonald A., Barton K., Norrie J. Treatment of advanced glaucoma study: a multicentre randomised controlled trial comparing primary medical treatment with primary trabeculectomy for people with newly diagnosed advanced glaucoma-study protocol. *Br. J. Ophthalmol.* 2018; 102 (7): 922–928. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310902

12. Kourkoutas D., Buys Y.M., Flanagan J.G., Karamounas N., Georgopoulos G., Iliakis E., Moschos M.M., Trope G.E. Clinical significance of optic disc progression by topographic change analysis maps in glaucoma: an 8-year follow-up study. *J. Ophthalmol.* 2014: 1–12. doi: 10.1155/2014/987389

13. Leung C.K., Yu M., Weinreb R.N., Ye C., Liu S., Lai G., Lam D.S. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a prospective analysis of age-related loss. *Ophthalmology*. 2012; 119 (4): 731–737. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.10.010
14. Memarzadeh F., Ying-Lai M., Chung J., Azen S., Varma R. Blood pressure, perfusion pressure, and open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2010; 51 (6): 2872–2878. doi: 10.1167/iovs.08-2956
15. Nouri-Mahdavi K., Zarei R., Caprioli J. Influence of visual field testing frequency on detection of glaucoma progression with trend analyses. *Arch. Ophthalmol*. 2011; 129 (12): 1521–1528. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.224
16. Peters D., Bengtsson B., Heijl A. Factors associated with lifetime risk of open-angle glaucoma blindness. *Acta Ophthalmol*. 2014; 92 (5): 421–432. doi: 10.1111/aos.12203
17. Saunders L.J., Russell R.A., Kirwan J.F., McNaught A.L., Crabb D.P. Examining visual field loss in patients in glaucoma clinics during their predicted remaining lifetime. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2014; 55 (1): 102–109. doi: 10.1167/iovs.13-13006
18. Spry P.G., Johnson C.A., McKendrick A.M., Turpin A. Variability components of standard automated perimetry and frequency doubling technology perimetry. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2001; 42 (6): 1404–1410.
19. Terminology and guidelines for glaucoma. Savona: PubliComm, 2014. 156 p.
20. The advanced glaucoma intervention study (AGIS): 7. the relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am. J. Ophthalmol*. 2000; 130 (4): 429–440. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00538-9
21. Weinreb R.N., Aung T., Medeiros F.A. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*. 2014; 311 (18): 1901. doi: 10.1001/jama.2014.3192
22. Yu M., Lin C., Weinreb R.N., Lai G., Chiu V., Leung C.K. Risk of visual field progression in glaucoma patients with progressive retinal nerve fiber layer thinning. *Ophthalmology*. 2016; 123 (6): 1201–1210. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.02.017

#### Сведения об авторах:

**Фурсова А.Ж.**, д.м.н., ORCID 0000-0001-6311-5452, e-mail: anzhellafursova@yandex.ru  
**Литвинова Н.В.**, e-mail: ishenko1411nelli@yandex.ru  
**Краева С.Ф.**, e-mail: svetik22.09@mail.ru  
**Иванова Н.Л.**, e-mail: tasha27061991@mail.ru  
**Гусаревич О.Г.**, д.м.н., проф., e-mail: olga.gusarevich@gmail.com

#### Information about authors:

**Fursova A.Zh.**, doctor of medical sciences, ORCID 0000-0001-6311-5452, e-mail: anzhellafursova@yandex.ru  
**Litvinova N.V.**, e-mail: ishenko1411nelli@yandex.ru  
**Kraeva S.F.**, e-mail: svetik22.09@mail.ru  
**Ivanova N.L.**, e-mail: tasha27061991@mail.ru  
**Gusarevich O.G.**, doctor of medical sciences, professor, e-mail: olga.gusarevich@gmail.com

## ХИРУРГИЯ КАВЕРНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ СТВОЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА

Вячеслав Владимирович СТУПАК<sup>1</sup>, Шалиндер АУЛ<sup>2</sup>, Александр Геннадьевич БОБЫЛЕВ<sup>2</sup>,  
Максим Владимирович КУЦЕНКО<sup>2</sup>, Дмитрий Александрович ДЕНЦЕЛЬ<sup>2</sup>,  
Тимур Мозамбекович ШОГУНБЕКОВ<sup>2</sup>, Виталий Михайлович БОН<sup>2</sup>,  
Андрей Михайлович ГАЗЕЕВ<sup>2</sup>, Александр Евгеньевич СИМОНОВИЧ<sup>1</sup>,  
Сергей Борисович ЦВЕТОВСКИЙ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17

<sup>2</sup>Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Кавернозные мальформации (КМ), также известные как каверозные ангиомы или каверномы, представляют собой доброкачественные сосудистые образования, имеющие синусоидный тип строения стенки. Они наиболее часто локализуются в области ствола головного мозга, имеют более высокий риск возникновения кровоизлияний по сравнению с супратенториальными. После перенесенного первичного кровоизлияния риски повторных кровоизлияний очень высоки. КМ, расположенные в стволе мозга, не всегда подвергались хирургическому лечению. Ранее большинству пациентов рекомендовалось консервативное лечение. При этом, по литературным данным, летальность достигала 20 %, а при проведении радиохирургии – 8,3 % с рецидивом кровоизлияния до 59 %. Цель исследования – оценить результаты хирургического лечения больных с каверномами ствола головного мозга. **Материал и методы.** В исследование включены 16 пациентов, перенесших кровоизлияния в различные отделы ствола головного мозга. Мужчин было 12 (75 %), женщин – 4 (25 %). Показаниями для хирургического лечения являлись: наличие подострой гематомы, повторное кровоизлияние и прогрессирующая симптоматика поражения ствола головного мозга. Все больные оперированы с применением современных методов микрохирургии. Интраоперационно проводился нейрофизиологический мониторинг. **Результаты.** Операционная летальность отсутствовала. При выписке состояние пациентов оценивалось по шкале Рэнкина. Хорошие функциональные исходы достигнуты в 87,8 % случаев (Рэнкин 1 – 43,8 %, Рэнкин 2 – 31,5 %, Рэнкин 3 – 12,5 %). **Заключение.** Симптомные мальформации ствола головного мозга подлежат хирургическому удалению при их анатомической доступности. Использование современных методов нейровизуализации, адекватных, щадящих операционных доступов, микрохирургических приемов удаления каверномы ствола головного мозга и электрофизиологическое мониторирование функции ствола головного мозга позволяют достигать хороших функциональных результатов у оперированных пациентов при отсутствии послеоперационной летальности.

**Ключевые слова:** кавернома, кавернозная мальформация ствола головного мозга, кавернозная ангиома, нейрохирургия, нейрофизиологический мониторинг.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**Автор для переписки:** Аул Ш., e-mail: aulbarnaul@mail.ru

**Для цитирования:** Ступак В.В., Аул Ш., Бобылев А.Г., Куценко М.В., Денцель Д.А., Шогунбеков Т.М., Бон В.М., Газеев А.М., Симонович А.Е., Цветовский С.Б. Хирургия кавернозных мальформаций ствола головного мозга. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (1): 87–95. doi 10.15372/SSMJ20200112  
Поступила в редакцию 20.09.2019



## SURGERY OF BRAIN STEM CAVERNOUSES MALFORMATION

Vyacheslav Vladimirovich STUPAK<sup>1</sup>, Shalinder AUL<sup>2</sup>, Alexander Gennadievich BOBYLEV<sup>2</sup>, Maxim Vladimirovich KUTSENKO<sup>2</sup>, Dmitriy Alexandrovich DENTSEL<sup>2</sup>, Timur Mosambekovich SHOGUNBEKOV<sup>2</sup>, Vitaliy Mikhaylovich BON<sup>2</sup>, Andrey Mikhaylovich GAZEEV<sup>2</sup>, Alexander Evgenievich SIMONOVICH<sup>1</sup>, Sergey Borisovich TSVETOVSKIY<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan of Minzdrav of Russia 630091, Novosibirsk, Frunze str., 17

<sup>2</sup>State Novosibirsk Regional Clinical Hospital 630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

Cavernous malformations (CM), also known as cavernous angiomas or cavernomas, are benign vascular hamartomas having a sinusoidal type of wall structure. CM occurs in the brain stem with a frequency of 9–35 % of cases. They are most often localized in the brain stem, have a higher risk of hemorrhage compared to supratentorial. After the primary hemorrhage, the risks of recurrent hemorrhages are very high. CM located in the brain stem has not always been subjected to surgical treatment. Conservative treatment was recommended for most patients. At the same time, according to the literature data, mortality reached 20 %, and during radiosurgery up to 8.3 % with recurrence of hemorrhage up to 59 %. The aim of the study was to evaluate the results of surgical treatment of patients with cavernomas of the brain stem. **Materials and methods.** the study included 16 patients who had hemorrhages in different parts of the brain stem. There were 12 males (75 %) and 4 females (25 %). Indications for surgical treatment were: presence of subacute hematoma, recurrent hemorrhage and progressive symptoms of brain stem damage. All patients were operated using modern methods of microsurgery. Neurophysiological monitoring was performed intraoperatively. Statistical processing was carried out with the program Statistica (version 10). **Results.** There was no operational mortality. At discharge, patients were assessed on the Rankin scale. Good functional outcomes were achieved in 87.8 % of cases (Rankin 1 – 43.8 %, Rankin 2 – 31.5 %, Rankin 3 – 12.5 %). **Summary.** Symptomatic malformations of the brain stem are subject to surgical removal when they are anatomically accessible. The use of modern methods of neuroimaging, adequate, sparing surgical approaches, microsurgical techniques for removing the cavernous brain stem, allows us to achieve good functional results in the operated patients, in the absence of postoperative mortality.

**Key words:** cavernoma, cavernous malformation of brain stem, cavernous angioma, neurosurgery, neurophysiological monitoring.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author:** Aul Sh., e-mail: aulbarnaul@mail.ru

**Citation:** Stupak V.V., Aul Sh., Bobylev A.G., Kutsenko M.V., Dentsel D.A., Shogunbekov T.M., Bon V.M., Gazeev A.M., Simonovich A.E., Tsvetovskiy S.B. Surgery of brain stem cavernous malformation. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (1): 87–95. [In Russian]. doi 10.15372/SSMJ20200112

Received 20.09.19

В настоящее время известно о четырех основных клинко-патологических группах мальформаций нервной системы – артериовенозные мальформации (АВМ), кавернозные мальформации (КМ), капиллярные телеангиоэктазии, венозные ангиомы. АВМ являются врожденным ненаследственным дефектом сосудистой системы, при котором морфологически не существует нормальных капиллярных систем между артерией и веной, а артериальная кровь проходит непосредственно в венозную систему. Капиллярная телеангиоэктазия – это варикозно расширенные капилляры в паренхиме мозга. Венозная ангиома

имеет вид сосудистой мальформации без четкого артериального компонента. Множественные мелкие вены расположены радиально в глубине белого вещества головного мозга и дренируются в центральную вену, которая в свою очередь опорожняется в кортикальную вену или синус [22].

КМ, также известные как кавернозные ангиомы или каверномы, представляют собой доброкачественные сосудистые образования, имеющие синусоидный тип строения стенки [6, 30]. Стагнация крови в синусоидах приводит к тромбообразованию, кальцификации и оссификации [3]. Ткань мозга отсутствует в структуре мальфор-

мации. Каверномы могут быть ассоциированы с венозными аномалиями ЦНС, капиллярными телеангиоэктазиями, венозными ангиомами [10]. Микроскопически каверномы представляют собой скопления синусоидов, образованных коллагеновым остовом, выстланных одним слоем эндотелия, с наличием эндотелиальных фенестраций, а также щелей в межклеточных соединениях, что обуславливает несостоятельность гематоэнцефалического барьера в этой области. Характерным признаком является отсутствие в стенках каверн гладкомышечных клеток и эластичных волокон. В окружающей каверному мозговой паренхиме отмечается наличие гемосидерина с реактивным глиозом [1, 11, 20, 27–29].

КМ встречаются во всех отделах полушарий головного мозга, в том числе в стволе мозга. Их распространенность в популяции составляет около 0,3–0,5 % [26, 31]. По своему происхождению КМ могут быть спорадическими и наследственными [25, 32], по количеству – одиночными и множественными. Последние выявляются у 10–20 % больных. Одиночные КМ типичны для спорадической формы заболевания, а множественные – для наследственной. Число случаев множественных каверном при наследственной форме достигает 85 %. Количество КМ у одного человека варьирует от двух до 10 и более. Особенностью заболевания является то, что лишь небольшая часть КМ проявляет себя клинически. Среди клинически проявившихся сосудистых мальформаций на КМ приходится от 15 до 30 % (второе место после АВМ). Наибольшее количество КМ располагается супратенториально (до 80 %), преимущественно в лобной, височной и теменной долях мозга (65 %), в стволе – в 9–35 % случаев. Реже встречаются кавернозные ангиомы базальных ганглиев, зрительного бугра – до 15 %, еще реже – каверномы боковых и третьего желудочков, гипоталамической области, мозолистого тела, интракраниальных отделов черепных нервов [14, 15, 21]. В задней черепной ямке КМ чаще всего располагаются в стволе головного мозга, главным образом в области Варолиева моста, реже – в среднем мозге и еще реже – в бульбарном отделе. Изолированные каверномы среднего мозга встречаются достаточно редко, а каверномы продолговатого мозга наименее характерны. Каверномы мозжечка (8 % всех каверном) чаще расположены в его полушариях, реже – в черве. Каверномы медиальных отделов полушарий мозжечка, а также червя, могут распространяться в IV желудочек и на ствол мозга.

Пациенты с КМ попадают в поле зрения врачей либо после возникновения судорожно-го припадка, либо вследствие развившегося не-

врологического дефицита после перенесенного кровоизлияния в структуры КМ, либо выявляются случайным образом при проведении нейровизуализации по поводу других причин. В последние годы число выявленных случайных КМ стремительно выросло, и эта тенденция в ближайшем будущем будет продолжаться благодаря повсеместному внедрению и распространению высокоразрешающих методов нейровизуализации (компьютерной и магнитно-резонансной томографии). Судорожный синдром представляет собой наиболее частое проявление супратенториальных каверном, встречается в 40–80 % случаев. Однако при КМ, расположенных в стволе головного мозга, судорожный синдром, как правило, отсутствует [7, 12, 13, 16].

Каверномы, расположенные субтенториально, особенно в стволе мозга, имеют более высокий риск возникновения кровоизлияний по сравнению с супратенториальными, он составляет от 2,46 до 5 % и возрастает до 60 % в год после уже перенесенного кровоизлияния [8, 18, 19, 23]. Кровоизлияния из супратенториальных КМ не приводят к летальному исходу, но при стволовой локализации летальность достигает 20 %. При этом у выживших пациентов в большинстве случаев остаются стойкие неврологические нарушения, а повторные кровоизлияния у этой категории больных приводит к еще большему усугублению неврологических расстройств, вплоть до летального исхода [15]. Прогнозировать повторное кровоизлияние из КМ в каждом конкретном случае невозможно, а ее успешное хирургическое удаление может навсегда избавить больного от возможной глубокой инвалидизации и летальности, поэтому такие КМ ствола головного мозга подлежат хирургическому удалению при их анатомической доступности. Лечение кавернозных ангиом ствола мозга имеет ряд особенностей, обосновывающих выделение этой патологии в самостоятельную группу.

КМ, расположенные в глубинных отделах и в стволе головного мозга, не всегда подвергаются хирургическому лечению. Большинству пациентов рекомендуется консервативное лечение, в этом случае летальность достигает 20 % [15]. Даже при проведении радиохирургии летальность составляет 8,3 %, частота рецидива кровоизлияния – 59 % [21]. Ряд авторов указывают, что при хирургическом лечении КМ ствола головного мозга удается достичь регресса неврологической симптоматики от частичного до полного при летальности от 0 до 3,5 % [15, 17].

Цель настоящего исследования – оценить результаты хирургического лечения больных с каверномами ствола головного мозга.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов хирургического лечения 16 пациентов, перенесших кровоизлияния в различных отделах ствола головного мозга. 13 из них получили оперативное лечение в Клинике нейрохирургии № 1 Новосибирского НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна в период с 2008 по 2016 г. и три пациента – в Региональном сосудистом центре № 2 Государственной Новосибирской областной клинической больницы в период с 2013 по 2019 г. Из 16 больных мужчин было 12 (75 %), женщин – 4 (25 %), возраст составил  $32 \pm 2,3$  года. По локализации больше всего КМ располагалось в Варолиевом мосту – 8 (50 %) пациентов (6 мужчин, 2 женщины). В среднем мозге и в бульбарном отделе их было по 4 (25 %): 2 мужчины, 2 женщины и 4 мужчины соответственно. Три (18,8 %) человека с разорвавшимися стволовыми КМ поступили в Региональный сосудистый центр № 2 в остром и подостром периоде, 13 пациентов (81,2 %) в подостром периоде были госпитализированы в клинику Новосибирского НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна. На проведение исследования получено согласие местного этического комитета, его методология соответствует Хельсинкской декларации.

Основным методом диагностики была высокопольная МРТ, обладающая в отношении данной патологии 100%-й чувствительностью и 95%-й специфичностью [3]. Использовалась как нативная МРТ аппаратурой Excelart Vantage (Toshiba, Япония) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл в режиме T1, T2, FLAIR, DWI, так и с контрастом (омнискан). Она проведена всем 16 (100 %) пациентам. На МРТ-изображениях у них в 100 % случаев имелись признаки перенесенного внутривентрикулярного кровоизлияния с формированием внутривентрикулярных гематом. В первые сутки послеоперационного периода для контроля результатов оперативного лечения использовалась мультиспиральная компьютерная томография (Aquilion 64, Toshiba).

В клиническом течении КМ ствола преобладали два основных варианта. Инсультоподобный характеризовался острым развитием выраженных стволовых симптомов, часто на фоне интенсивной головной боли (13 (81,2 %) больных). У всех пациентов по данным МРТ определялись внутривентрикулярные гематомы размером от 1,0 до 2,8 см в диаметре. В анамнезе у 3 (18,8 %) человек отмечалось по два, у 4 (25 %) – от 2 до 5 кровоизлияний. Псевдотуморозный вариант диагностирован у 3 (18,8 %) пациентов и проявлялся медленным нарастанием очаговой стволовой и общемозговой

симптоматики. У 4 (25 %) больных с расположением КМ в области среднего мозга кроме общемозговой симптоматики в клинической картине преобладали глазодвигательные нарушения. Клиническими проявлениями у 3 (18,8 %) больных с КМ бульбарного отдела ствола головного мозга были нарушения координации, тошнота, рвота, головокружение и у одного пациента (6,3 %) имелся тетрапарез. У 8 (50 %) больных с расположением КМ в области Варолиева моста неврологические нарушения проявлялись альтернирующим синдромом с поражением ядер VI, VII пар черепно-мозговых нервов.

Основными показаниями для хирургического лечения являлись наличие подострой гематомы, повторное кровоизлияние и прогрессирующая симптоматика поражения ствола головного мозга. При принятии решения об операции не дожидались рассасывания гематомы. У наших больных этот срок был равен в среднем  $22 \pm 2$  дня и колебался в зависимости от сроков поступления больного в отделение от 15 до 30 дней.

Все больные оперированы с применением современных методов микрохирургии. Выбор хирургического доступа всегда основывался на тщательном изучении топографии образования по данным МРТ. Операционный доступ осуществлялся со стороны ее наиболее близкого прилегания к поверхности ствола мозга. В нашей серии для удаления мальформаций ствола мозга в 12 (75 %) случаях был использован срединный субокципитальный доступ с подходом через IV желудочек (telovelar approach). Даже при больших гематомах, занимающих практически весь поперечник ствола, он явился наиболее приемлемым ввиду простоты выполнения и меньшей по сравнению с другими доступами травматичностью. Мальформация вентролатеральных отделов моста удалялась у 2 (12,5 %) больных из субтемпорального доступа поскольку он обеспечивал более широкий угол обзора операционного поля и, соответственно, большую возможность радикального ее удаления. У 2 (12,5 %) человек был использован односторонний субтенториальный супрацеребеллярный доступ.

Поиск мальформации значительно облегчалось наличие постгеморрагических изменений мозга. Кавернома, как правило, была отчетливо отграничена от мозгового вещества, что делало возможным ее выделение. Внутренняя декомпрессия каверномы путем эвакуации гематомы позволяла уменьшить операционную травму. При любой локализации каверномы всегда стремились к полному ее удалению в связи с высокой частотой повторных кровоизлияний при частичной их ре-



зекции. Удаление перифокальных постгеморрагических изменений не проводилось.

При хирургических манипуляциях на стволе использованы рекомендации, разработанные ведущими нейрохирургами Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко, Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова и Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова [4]. С целью предотвращения грубых осложнений и летального исхода контролировалось функциональное состояние стволовых отделов мозга. Для этого использовалась регистрация соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) на стимуляцию нервов верхних конечностей и акустических стволовых ВП (АСВП) с помощью электромиографа Neugorack 2 (Nihon Kohden Corp., Япония). Исходно их регистрация проводилась при предоперационных обследованиях для оценки степени нарушений функции стволовых структур, вызванных компрессией и ишемией, обусловленных наличием КМ и кровоизлияний. В дальнейшем у 5 (31 %) человек интраоперационно проводился одновременный мониторинг АСВП и ССВП [5], у 7 (44 %) – только АСВП (все – пациенты с локализацией КМ в области Варолиевого моста), у 4 (25 %) – только ССВП.

При операциях на стволе мозга не использовались шпатели, хирург манипулировал отсосом, пинцетом и микроножницами. После опорожнения гематомы образовывалось дополнительное пространство, и кавернозная ангиома разделялась на фрагменты, удалялась по частям. Полученный интраоперационный материал в обязательном порядке направлялся на гистологическое исследование и во всех случаях была получена морфологическая верификация КМ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При дооперационной регистрации у всех пациентов отмечалось снижение амплитуд ССВП, существенные увеличения задержек отсутствовали, не наблюдалось и выраженного уширения, десинхронизации основных негативных компонентов N20. АСВП – снижение амплитуды всех компонентов, преимущественно одностороннее, зафиксировано у 7 пациентов, у 9 был снижен, изменен комплекс компонентов IV–V: соотношение амплитуд компонентов отличалось от нормального (компонент V ниже четвертого), задержки компонентов комплекса увеличены (задержки пятого – от 5,9 до 6,1 мс). Увеличение задержек, изменения формы и снижение амплитуд АСВП

коррелировали с выраженностью неврологической стволовой симптоматики.

У всех больных произведено тотальное удаление КМ (рис. 1). При интраоперационном мониторинге во время интенсивных хирургических манипуляций отмечались кратковременные реакции регистрируемых ВП, выражающиеся в увеличении отклонений от нормы (рис. 2). При снижении хирургической агрессии, после эвакуации гематом, удаления КМ параметры ВП восстанавливались до исходных значений, при этом в двух случаях отмечено заметное увеличение амплитуды АСВП и в трех – амплитуды ССВП. Только у трех пациентов негативные изменения регистрируемых электрофизиологических показателей сохранялись и нарастали до конца операции, у них после операции в разной степени усугубилась неврологическая симптоматика.

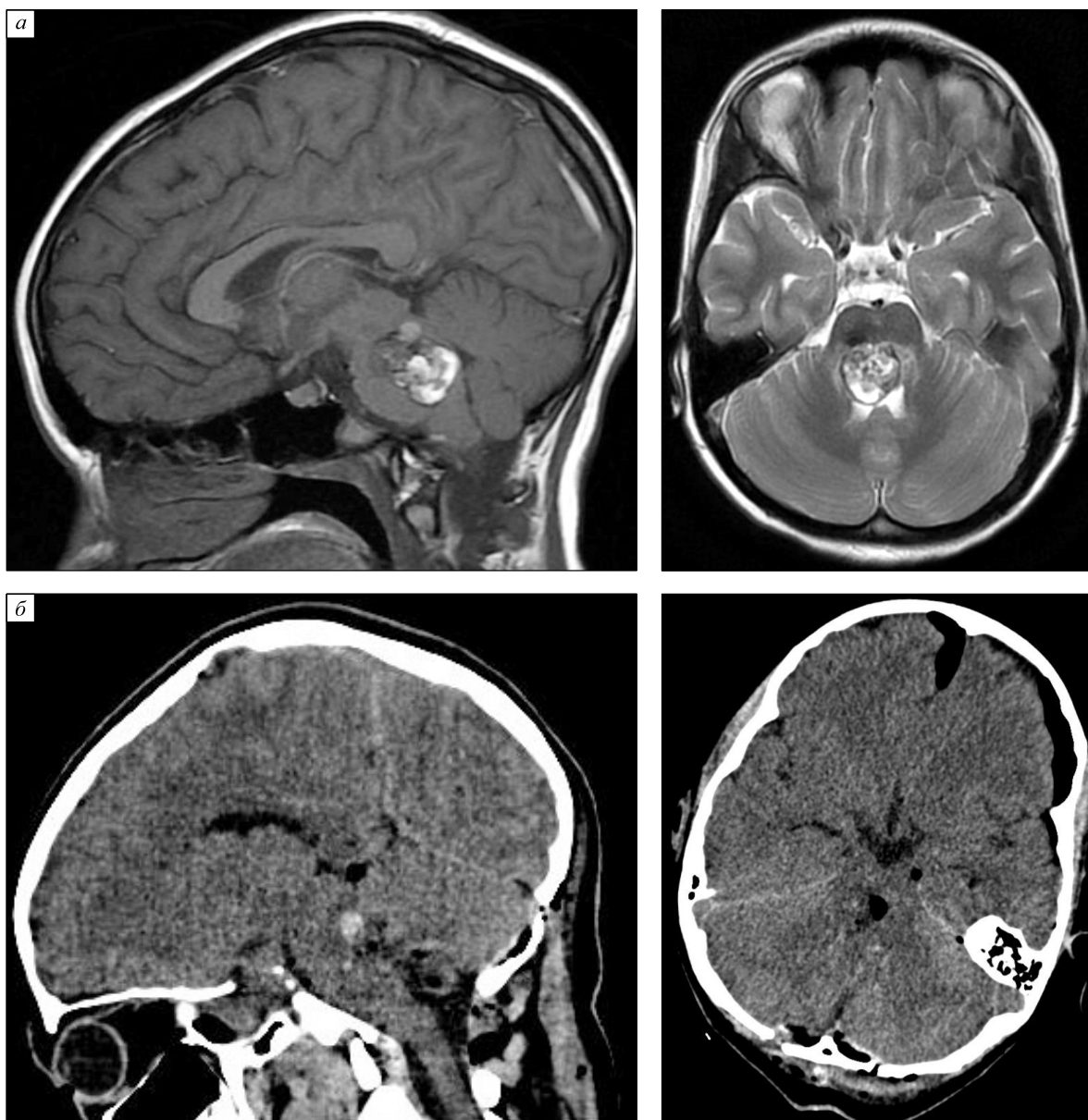
В послеоперационном периоде только у 3 (18,8 %) пациентов отмечалось углубление и появление новой очаговой стволовой неврологической симптоматики, носившей довольно стойкий характер; ее регресс начинался лишь через 3 недели с момента операции. У 3 (18,8 %) человек наблюдался рост общемозговых симптомов, регресс которых отмечен на 3–4-е сутки с момента проведения операции. Тяжелое послеоперационное течение было только у 2 (12,5 %) больных. В течение первых двух недель им потребовались искусственная вентиляция легких, трахеотомии, гастростомии, оба перенесли нозокомиальную пневмонию. Летальных исходов в послеоперационном периоде не было.

При выписке состояние пациентов оценивалось по шкале Рэнкина [24]. У 7 (43,8 %) человек на момент выписки отсутствовали существенные нарушения жизнедеятельности (Рэнкин 1), легкое нарушение (Рэнкин 2) было у 5 больных (31,5 %), умеренное (Рэнкин 3) – у 2 (12,5 %), выраженное (Рэнкин 4) – у 2 (12,5 %).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические симптомы КМ при ее манифестации возникают остро, преимущественно в возрасте от 20 до 50 лет (средний возраст 32 года) [15], к этой же возрастной группе принадлежали наши пациенты. Основные клинические проявления зависели от локализации КМ в стволе головного мозга и объема кровоизлияния. Ведущими клиническими проявлениями стволовых КМ, по литературным данным, являются головные боли, головокружение, тошнота, рвота, атаксия, нистагм, гемипарез, гемипарез, нарушение функции II, IV, V и VII–X пар черепно-мозговых нервов [9, 15], многие из которых наблюдались и



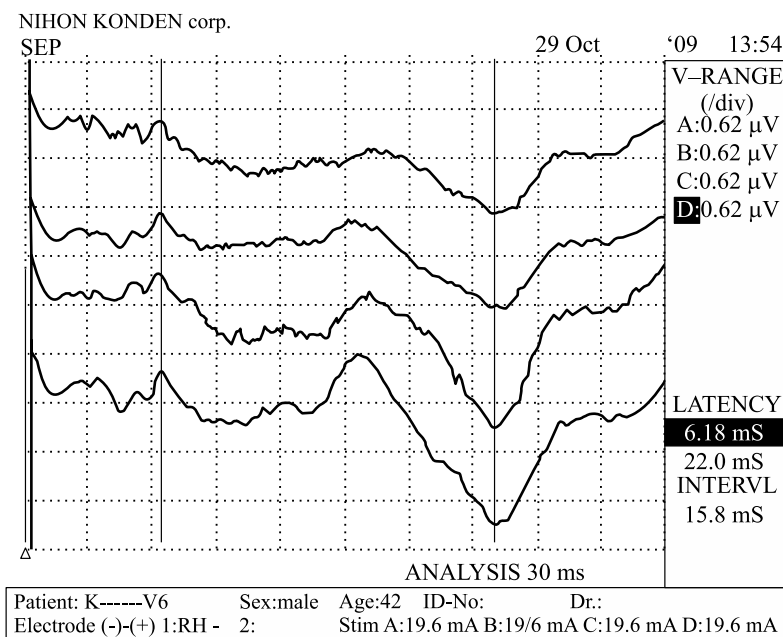


**Рис. 1.** МРТ головного мозга больного А. до операции (а) (определяется КМ в Варолиевом мосту) и МСКТ через 1 сут после операции (б) (КМ удалена тотально, визуализируется гемостатический материал в полости удаленной КМ)

**Fig. 1.** MRI of patient A. brain before surgery (a) (cavernous malformation of pons can be seen) and CT 1 day after surgery (b) (cavernous malformation removed completely, hemostatic material in the cavity of the removed cavernous malformation can be seen)

в нашем исследовании. Учитывая, что риск летального исхода при консервативной тактике достигает 20 %, а каждое повторное кровоизлияние приводит к ухудшению неврологического статуса, все случаи выявленных нами симптомных КМ ствола головного мозга были оперированы. Выбранная хирургическая стратегия совпадает с мнением других авторов в том, что КМ склонны к кровоизлиянию различной степени выраженности и это требует более активной хирургической

тактики [2]. На сегодняшний день хорошо изученные, разработанные и внедренные в практику микрохирургические доступы к стволовым отделам мозга позволяют проводить малотравматичное и радикальное удаление КМ. Во всех случаях нами планировались и применялись микрохирургические доступы с учетом локализации, анатомической доступности и наименьшего прилегания КМ к поверхности ствола головного мозга, использовалась микрохирургическая техника.



**Рис. 2.** Пример результатов интраоперационного мониторинга с регистрацией в одном отведении одновременно коротколатентных АСВП и ССВП. Увеличение амплитуд ВП после удаления КМ (нижние кривые). Временной маркер 6,18 мс отмечает положение максимумов компонентов V АСВП. Маркером 22,0 мс отмечены пики компонентов N20 ССВП. Отрицательность вниз – полярность, принятая при регистрации АСВП

**Fig. 2.** An example of the results of intraoperative monitoring with recording in one lead simultaneously short-latency acoustic stem evoked potentials and somatosensory EPs. The increase in the amplitude of the EP after removal of the CM (lower curves). Temporary 6.18 ms time marker marks the position of the maxima of the components of the ASEP V. The 22.0 ms marker indicates the peaks of the N20 SSEP components. Negativity down – the polarity adopted during registration of the ASEP

Это позволило достичь нулевой летальности при получении хороших функциональных исходов в 87,8 % случаев по шкале нарушения жизнедеятельности Рэнкина [24]. По данным J.A. Fritschi et al., у 93 оперированных больных с КМ ствола мозга этот показатель составил 98,9 % при отсутствии летальности. Таким образом, наши результаты на небольшом материале сопоставимы с данными хирургического лечения больных с КМ ствола головного мозга, представленными в литературе, и подтверждают правильность выбранной нами хирургической стратегии при лечении симптомных КМ.

## ВЫВОДЫ

1. Симптомные мальформации ствола головного мозга подлежат хирургическому удалению при их анатомической доступности.

2. Использование современных методов нейровизуализации, адекватных, щадящих операционных доступов, микрохирургических приемов удаления каверном ствола головного мозга и электрофизиологическое мониторирование функции ствола головного мозга позволяют достигать хороших функциональных результатов у оперированных пациентов при отсутствии послеоперационной летальности.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусова О.Б., Филатов Ю.М., Шишкина Л.В., Сазонова О.Б. Супратенториальные каверномы: клиника, диагностика, лечение. *Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2003; (1): 3–7.

Belousova O.B., Filatov Yu.M., Shishkina L.V., Sazonova O.B. Supratentorial caverns: clinic, diagnosis, treatment. *Voprosy neurokhirurgii imeni Nikolaya*

*Nikolaevicha Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2003; (1): 3–7. [In Russian].

2. Муха А.М., Дашьян В.Г., Крылов В.В. Кавернозные мальформации головного мозга. *Неврол. журн.* 2013; (5): 46–51.

Mucha A.M., Dashyan V.G., Krylov V.V. Brain cavernous malformations. *Nevrologicheskiy zhurnal = Neurological Journal*. 2013; (5): 46–51. [In Russian].

3. Орлов К.Ю. Кавернозные мальформации головного мозга (клинико-морфологические особенности, диагностика, хирургическое лечение): автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2003.

Orlov K.Yu. Cavernous malformations of the brain (clinical and morphological features, diagnosis, surgical treatment). Abstract of thesis ... candidate med. sciences. Saint-Petersburg, 2003. [In Russian].

4. Хилько В.А., Скоромец А.А., Хачатрян В.А., Шулешова Н.В., Хилько Г.И. Опухоли ствола головного мозга. СПб.: Гиппократ, 2005. 504 с.

Khil'ko V.A., Skoromets A.A., Khachatryan V.A., Shuleshova N.V., Khil'ko G.I. Brain stem tumors. Saint-Petersburg: Gippokrat, 2005. 504 p. [In Russian].

5. Пат. 2419384 РФ. Способ электрофизиологического контроля функционального состояния ствола головного мозга / С.Б. Цветовский, В.В. Ступак; Опубл.

Pat. 2419384 RF. A method of electrophysiological control of the functional state of the brain stem / S.B. Tsvetovski, V.V. Stupak; Published 27.05.2011. [In Russian].

6. Abdulrauf S.I., Kaynar M.Y., Awad I.A. A comparison of the clinical profile of cavernous malformations with and without associated venous malformations. *Neurosurgery*. 1999; 44 (1): 41–46. doi:10.1097/00006123-199901000-00020

7. Awad I., Jabbour P. Cerebral cavernous malformations and epilepsy. *Neurosurg Focus*. 2006; 21 (1): e7.

8. Bozinov O., Hatano T., Sarnthein J., Burkhardt J.K., Bertalanffy H. Current clinical management of brainstem cavernomas. *Swiss. Med. Wkly*. 2010; 140: w13120. doi: 10.4414/smw.2010.13120

9. Bruneau M., Bijlenga P., Reverdin A., Rilliet B., Regli L., Villemure J.G., Porchet F., de Tribolet N. Early surgery for brain stem cavernomas. *Acta Neurochir*. 2006; 148 (4): 405–414. doi: 10.1007/s00701-005-0671-7

10. Wurm G., Schnizer M., Fellner F.A. Cerebral cavernous malformations associated with venous anomalies: surgical considerations. *Neurosurgery*. 2005; 57 (Suppl. 1): 42–58. doi: 10.1227/01.neu.0000163482.15158.5a

11. Clatterbuck R.E., Elmaci I., Rigamonti D. The nature and fate of punctate (type IV) cavernous malformations. *Neurosurgery*. 2001; 49 (1): 26–30; discussion 30–32. doi: 10.1097/00006123-200107000-00004

12. Cohen D.S., Zubay G.P., Goodman R.R. Seizure outcome after lesinectomy for cavernous mal-

formations. *J. Neurosurg*. 1995; 83 (2): 237–242. doi: 10.3171/jns.1995.83.2.0237

13. Del Curling O. (Jr.), Kelly D.L., Elster A.D. (Jr.), Craven T.E. An analysis of the natural history of cavernous angiomas. *J. Neurosurg*. 1991; 75 (5): 702–708. doi: 10.3171/jns.1991.75.5.0702

14. El-Koussy M., Stepper F., Spreng A., Lukes A., Gralla J., Brekenfeld C., Sturzenegger M., Schorth G. Incidence, clinical presentation and imaging findings of cavernous malformation of CNS. A twenty-year experience. *Swiss. Med. Wkly*. 2011; 141: w13172. doi: 10.4414/smw.2011.13172

15. Fritschi J.A., Reulen H.J., Spetzler R.F., Zabramski J.M. Cavernous malformations of the brain stem. A review of 139 cases. *Acta Neurochir*. 1994; 130 (1/4): 35–46. doi: 10.1007/bf01405501

16. Giombini S., Morello G. Cavernous angiomas of the brain. Account of fourteen personal cases and of the literature. *Acta Neurochir (Wien)*. 1978; 40 (1/2): 61–82. doi: 10.1007/bf01773116

17. Garrett M., Spetzler R.F. Surgical treatment of brainstem cavernous malformations. *Surg. Neurol*. 2009; 72 (Suppl. 2): S3–S9. doi: 10.1016/j.surneu.2009.05.031

18. Kondzioka D., Lunsford L.D., Flickinger J.C., Kestel J.R. Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *J. Neurosurg*. 1995; 83 (5): 825–831. doi: 10.3171/jns.1995.83.5.0825

19. Kupersmith M.J., Kalish H., Epstein F., Yu G., Berensteine A., Woo H., Jafar J., Mandel G., de Lara F. Natural history of brainstem cavernous malformation. *Neurosurgery*. 2001; 48 (1): 47–53; discussion 53–54. doi: 10.1097/00006123-200101000-00007

20. McCormick W.F., Nofzinger J.D. «Cryptic» vascular malformations of the central nervous system. *J. Neurosurg*. 1966; 24, 865–875.

21. Monaco E.A., Khan A.A., Niranjana A., Kano H., Grandhi R., Kondziolka D., Flickinger J.C., Lunsford L.D. Stereotactic radiosurgery for the treatment of symptomatic brainstem cavernous malformations. *Neurosurg. Focus*. 2010; 29 (3): E11. doi: 10.3171/2010.7

22. Neurosurgery. 2nd ed. Eds. R.H. Wilkins, S.S. Rengachary. New York: McGraw-Hill, 1996. 4367 p.

23. Porter R.W., Detwiler P.W., Spetzler R.F., Lawton M.T., Baskin J.J., Derksen P.T., Zabramski J.M. Cavernous malformation of the brain stem: experience with 100 patients. *J. Neurosurg*. 1999; 90 (1): 50–58. doi: 10.3171/jns.1999.90.1.0050

24. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. Pt. 2. *Prognosis*. *Scott. Med. J*. 1957; 2 (5): 200–215. doi: 10.1177/003693305700200504

25. Rigamonti D., Hadley M.N., Drayer B.P., Johnson P.C., Hoenig-Rigamonti K., Knight J.T., Spet-



- zler R.F. Cerebral cavernous malformations. Incidence and familiar occurrence. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319 (6): 343–347. doi: 10.1056/NEJM198808113190605
26. Robinson J.R., Awad I.A., Masaryk T.J., Ester M.L. Pathological heterogeneity of angiographically occult vascular malformations of the brain. *Neurosurgery.* 1993; 33 (4): 547–554. doi: 10.1227/00006123-199310000-00001
27. Russell D.S., Rubinstern L.J. Pathology of tumors of the nervous system. London: Edward Arnold, 1989. 1012 p.
28. Tung H., Gianotta S.L., Chandrasoma P.T., Zee C.S. Recurrent intraparenchymal hemorrhages from angiographically occult vascular malformations. *J. Neurosurg.* 1990; 73 (2): 174–180. doi: 10.3171/jns.1990.73.2.0174
29. Tu J., Stoodley M.A., Morgan M.K., Storer K.P. Ultrastructural characteristics of hemorrhagic nonhemorrhagic, and recurrent cavernous malformations. *J. Clin. Neurosurg.* 2005; 103 (5): 903–909. doi: 10.3171/jns.2005.103.5.0903
30. Uranishi R., Baev N.I., Ng P.Y., Kim J.H., Awad I.A. Expression of endothelial cell angiogenesis receptors in human cerebrovascular malformations. *Neurosurgery.* 2001; 48 (2): 359–367. doi: 10.1097/00006123-200102000-00024
31. Washington C.W., McCoy K.E., Zipfel G.J. Update on the natural history of cavernous malformations and factors predicting aggressive clinical presentation. *Neurosurg. Focus.* 2010; 29 (3): E7. doi: 10.3171/2010.5.FOCUS10149
32. Zabramski J.M., Wascher T.M., Spetzler R.F., Johnson B., Golfinos J., Drayer B.P., Brown B., Rigamonti D., Brown G. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *J. Neurosurg.* 1994; 80 (3): 422–432.

#### Сведения об авторах:

**Ступак В.В.**, д.м.н., проф., e-mail: VStupak@niito.ru  
**Аул Ш.**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5574-7556, e-mail: aulbarnaul@mail.ru  
**Бобылев А.Г.**, ORCID: 0000-0003-0489-3945, e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru  
**Куценко М.В.**, ORCID: 0000-0001-9285-756X, e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru  
**Денцель Д.А.**, ORCID: 0000-0001-7871-7034, e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru  
**Шогунбеков Т.М.**, ORCID: 0000-0002-0544-8811, e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru  
**Бон В.М.**, ORCID: 0000-0002-2535-6711, e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru  
**Газеев А.М.**, ORCID: 0000-0002-7055-4485, e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru  
**Симонович А.Е.**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-2822-3479, e-mail: alsimonovich@yandex.ru  
**Цветовский С.Б.**, к.б.н., e-mail: STsvetovsky@niito.ru

#### Information about authors:

**Stupak V.V.**, doctor of medical sciences, professor, e-mail: VStupak@niito.ru  
**Aul Sh.**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5574-7556, e-mail: aulbarnaul@mail.ru  
**Bobylev A.G.**, ORCID: 0000-0003-0489-3945, e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru  
**Kutsenko M.V.**, ORCID: 0000-0001-9285-756X, e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru  
**Dentsel D.A.**, ORCID: 0000-0001-7871-7034, e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru  
**Shogunbekov T.M.**, ORCID: 0000-0002-0544-8811, e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru  
**Bon V.M.**, ORCID: 0000-0002-2535-6711, e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru  
**Gazeev A.M.**, ORCID: 0000-0002-7055-4485, e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru  
**Simonovich A.E.**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-2822-3479, e-mail: alsimonovich@yandex.ru  
**Tsvetovskiy S.B.**, candidate of biological sciences, e-mail: STsvetovsky@niito.ru



## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Олеся Юрьевна ШАБЕЛЬНИКОВА<sup>1</sup>, Ирина Аркадьевна БОНДАРЬ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630067 г. Новосибирск, Красный просп., 57

Цель исследования – изучить клинические особенности фенотипических вариантов сахарного диабета 2 типа (СД2) для персонализации сахароснижающей терапии. **Материал и методы.** Проведено одномоментное поперечное обследование 2085 пациентов с СД2 (637 мужчин, 1148 женщин), средний возраст  $58,7 \pm 6,9$  года, длительность СД2  $7,8 \pm 6,5$  года. Все больные прошли клиническое и лабораторное обследование, исследованы уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в плазме крови, глюкозы, креатинина, холестерина общего, триглицеридов, липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности, мочевой кислоты, АсАТ, АлАТ, инсулина, С-пептида, микроальбуминурия, рассчитан индекс НОМА-IR. В зависимости от содержания С-пептида и индекса НОМА-IR пациенты были распределены на 3 группы: группа инсулинопенического фенотипа ( $n = 250$ , 12 %), группа классического фенотипа ( $n = 1605$ , 77 %) и группа гиперинсулинемического фенотипа ( $n = 230$ , 11 %). **Результаты.** Пациенты с гиперинсулинемическим фенотипом отличались от пациентов с классическим и инсулинопеническим фенотипом более поздним возрастом дебюта сахарного диабета ( $52,3 \pm 8,1$  года), высоким индексом массы тела (ИМТ;  $37,2 \pm 7,4$  кг/м<sup>2</sup>), уровнем ЛПНП ( $3,38 \pm 1,08$  ммоль/л) и креатинина крови и частотой хронической болезни почек (39,1 %), независимо от длительности диабета. Пациенты с инсулинопеническим фенотипом имели статистически значимо более раннее начало диабета ( $48,3 \pm 7,9$  года), меньший ИМТ ( $31,1 \pm 6,3$  кг/м<sup>2</sup>), достоверно большее содержание в крови глюкозы и HbA1c, частоту диабетической полинейропатии. При впервые выявленном СД2 пациенты с классическим фенотипом имели чаще ИБС (20,8 %) по сравнению с другими фенотипами. Пациенты с инсулинопеническим фенотипом, получавшие таблетированные сахароснижающие препараты, и пациенты с гиперинсулинемическим фенотипом на инсулинотерапии не достигали целевого уровня HbA1c менее 7 %. **Заключение.** При выборе сахароснижающей терапии при впервые выявленном СД2 нужно учитывать не только содержание в крови глюкозы и HbA1c, возраст, наличие осложнений, но и фенотипический вариант СД2 с обязательным исследованием уровня С-пептида, инсулина и расчетом индекса инсулинрезистентности НОМА-IR.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, фенотип, инсулинрезистентность, персонализированная терапия, хроническая болезнь почек.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта (двойственности) интересов при написании данной статьи.

**Автор для переписки:** Шабельникова О.Ю., e-mail: shabelnikova@oblmed.nsk.ru

**Для цитирования:** Шабельникова О.Ю., Бондарь И.А. Клинические особенности фенотипических вариантов сахарного диабета 2 типа. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (1): 96–103. doi 10.15372/SSMJ20200113

Поступила в редакцию 14.10.2019

После доработки 11.12.2019

## CLINICAL FEATURES OF TYPE 2 DIABETES DIFFERENT PHENOTYPES

Olesya Yurievna SHABELNIKOVA<sup>1</sup>, Irina Arkadieva BONDAR<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Novosibirsk Regional Clinical Hospital  
630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

Objective of the study was to investigate clinical features of phenotypic variants of type 2 diabetes mellitus (T2DM) for personalization of hypoglycemic therapy. **Material and methods.** 2085 patients with T2DM (637 men and 1148 women), mean age  $58.7 \pm 6.9$  years, duration of diabetes  $7.8 \pm 6.5$  years; level of glyated hemoglobin (HbA1c),

creatinine, urea, total cholesterol, triglycerides, low (LDL) and high density lipoprotein, uric acid, ALT, AST, insulin, C-peptide, microalbuminuria were examined. Depending on the level of C-peptide and the index of HOMA-IR, patients were divided into 3 groups: group of insulinopenic phenotype ( $n = 250$ , 12 %), group of classical phenotype ( $n = 1605$ , 77 %) and group of hyperinsulinemic phenotype ( $n = 230$ , 11 %). **Results.** Patients with hyperinsulinemic phenotype differed from patients with classical and insulinopenic phenotype by later age of onset of diabetes ( $52.3 \pm 8.1$  years), high body mass index (BMI;  $37.2 \pm 7.4$  kg/m<sup>2</sup>), blood LDL ( $3.38 \pm 1.08$  mmol/l) and creatinine level and frequency of chronic kidney disease (39.1 %). Patients with the insulinopenic phenotype had less diabetes duration ( $48.3 \pm 7.9$  years), a lower BMI ( $31.1 \pm 6.3$  kg/m<sup>2</sup>), higher blood glucose and HbA1c level and the frequency of diabetic polyneuropathy. Patients with the classic phenotype had a higher frequency coronary artery disease (20.8 %) compared to other phenotypes. Patients with insulinopenic phenotype on hypoglycemic tablets and patients with hyperinsulinemic phenotype on insulin therapy did not have HbA1c less than 7 %. **Conclusions.** To personalize therapy, the phenotypic variant of type 2 diabetes should be considered, with a study of the level of C-peptide, insulin and the calculation of the HOMA-IR insulin resistance index to determine the phenotype.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, phenotype, insulin resistance, personalized therapy, chronic kidney disease.

**Conflict of interest.** Authors declare lack of the possible conflict of interests.

**Correspondence author:** Shabelnikova O.Yu., e-mail: shabelnikova@oblmed.nsk.ru

**Citation:** Shabelnikova O.Yu., Bondar I.A. Clinical features of type 2 diabetes different phenotype. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (1): 96–103. [In Russian]. doi 10.15372/SSMJ20200113

Received 14.10.2019

Revision received 11.12.2019

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и его осложнения являются серьезной медико-социальной и экономической проблемой современного здравоохранения, что связано с его высокой распространенностью, инвалидизацией и смертностью больных. По предварительным прогнозам Международной диабетической федерации, количество пациентов с СД к 2040 г. может увеличиться до 642 млн человек [10]. В России по данным Федерального регистра сахарного диабета 3,06 % населения РФ имеют СД, из них СД2 – 92,1 % (4,15 млн) [3]. Одной из основных причин развития поздних диабетических осложнений является высокий уровень гликемии [9]. Тактика лечения больных определена международными и национальными клиническими рекомендациями по инициации и стратификации терапии [1, 6].

В РФ зарегистрировано 9 классов сахароснижающих препаратов: ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы, метформин (МФ), глитазоны, глиниды, производные сульфонилмочевины (СМ), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), агонисты глюкагоноподобного пептида (аГПП-1), ингибиторы глюкозо-натриевых ко-транспортёров 2 типа (иНГЛТ-2), инсулин. Однако несмотря на это адекватного гликемического контроля удается достичь только у 30–40 % пациентов [9]. В идеале применение сахароснижающей терапии должно не только обеспечить достижение целевых значений гликемии с минимальным риском побочных эффектов и гипогликемий, но и длительно удерживать достигнутые показатели. Однако очевидно, что пациенты по-разному

реагируют на одну и ту же терапию. Во многом это связано с разнообразием патогенетических механизмов развития СД2 [8]. В последние годы во всем мире предпринимаются попытки внедрения пациент-ориентированного подхода при выборе сахароснижающих препаратов. Концепция персонализированной медицины предполагает анализ различных предикторов течения заболевания: клинических, биохимических, генетических [2, 8]. Исследования в этом направлении являются актуальными и одними из перспективных в развитии персонализированной медицины.

Цель исследования – изучить клинические особенности фенотипических вариантов сахарного диабета 2 типа для персонализации сахароснижающей терапии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное поперечное обследование 4022 больных СД2 на базе передвижного лечебно-профилактического модуля (Диамобиль) ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (главный врач – А.В. Юданов) в период с 2013 по 2017 г. Критерии включения в исследование: больные СД2. Верификацию диагноза СД2 проводили в соответствии с критериями Комитета экспертов ВОЗ по СД (1999 г.) и Российскими клиническими рекомендациями [3]. Для исключения аутоиммунных форм СД у больных, которым ранее был установлен диагноз СД2 и в течение первого года потребовался перевод на инсулинотерапию, ис-

следовали уровень антител к  $\beta$ -клеткам (ICA) методом непрямой флуоресценции с использованием микроскопа Eurostar II (EUROIMMUN US, Inc., США) и антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD-антител) иммуноферментным методом с использованием фотометра ELx 801 (BioTek, США). Положительные антитела выявлены у 18 больных, диагноз был реклассифицирован из СД2 в LADA-диабет. Критерии исключения из исследования: наличие у пациента других типов СД, хронической печеночной и почечной недостаточности, соответствующей 4–5-й стадии хронической болезни почек (ХБП), тяжелой сердечной недостаточности (функциональные классы III и IV по NYHA), беременность, злоупотребление алкоголем и другими психотропными препаратами, панкреонекроз в анамнезе, онкологические заболевания в стадии прогрессирования.

Все больные являлись жителями районов Новосибирской области. Из 4022 обследованных в диамобиле больных и подписавших согласие на участие в научно-исследовательской работе в соответствии с критериями включения и исключения было отобрано 2085 больных, из них 637 мужчин (22,7 %), 1148 женщин (77,3 %). Возраст пациентов варьировал от 25 до 70 (58,7  $\pm$  6,9 года), длительность СД2 составила 7,8  $\pm$  6,5 года, возраст дебюта заболевания – от 20 до 70 лет (50,9  $\pm$  8,3 года). Отягощенную наследственность по СД имели 1209 (43,1 %) больных. Индекс массы тела (ИМТ) составил 33,7  $\pm$  6,4 кг/м<sup>2</sup>. Артериальная гипертензия (АГ) зарегистрирована у 1970 (94,5 %) пациентов, ее средняя продолжительность АГ равнялась 13,4  $\pm$  9,7 года. Целевой уровень АД имели 902 (45,8 %) больных СД2. Клиническая характеристика обследованных представлена в табл. 1.

Все больные проходили полное клинико-лабораторное обследование в диамобиле, которое включало осмотр эндокринолога, офтальмолога, кардиолога, невролога, специалиста по диабетической стопе. Во время выезда диамобиля у пациентов осуществлялся забор биоматериала (кровь на исследование содержания гликированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы, креатинина, мочевины, холестерина общего, триглицеридов, липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности, мочевой кислоты, АсАТ, АлАТ, инсулина, С-пептида; моча на микроальбуминурию). Все биообразцы доставлялись в сертифицированную лабораторию ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница». Биохимические исследования выполняли на иммуноферментном автоматическом анализаторе Immulite 2000 (Siemens AG, Германия). Содержа-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных СД2

Table 1. Clinical characteristics of patients with type 2 diabetes

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	637 (30,6)
Женщины, n (%)	1448 (69,4)
Средний возраст, лет	58,7 $\pm$ 6,9
Длительность СД, лет	7,8 $\pm$ 6,5
Впервые выявленный СД2, n (%)	163 (7,8)
Возраст дебюта, лет	50,9 $\pm$ 8,3
Наследственность по СД	1209 (43,1)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,7 $\pm$ 6,4
Нормальная масса тела, n (%)	167 (5,9)
Избыточная масса тела, n (%)	622 (22,2)
Ожирение 1-й степени, n (%)	965 (34,4)
Ожирение 2-й степени, n (%)	607 (21,6)
Ожирение 3-й степени, n (%)	445 (15,9)
Пациенты с АГ, n (%)	1970 (94,5)
Длительность АГ, лет	13,4 $\pm$ 9,7
Систолическое АД, мм рт. ст.	148,9 $\pm$ 21,6
Диастолическое АД, мм рт. ст.	90,1 $\pm$ 12,1

жание HbA1c определяли на анализаторе Bio-Rad D-10 (Bio-Rad Laboratories, США) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с помощью наборов D-10 Reorder Pack, 400 Test (Bio-Rad Laboratories). Для оценки функциональной способности  $\beta$ -клеток исследовали содержание в крови инсулина и С-пептида методом усиленной хемилюминесценции на анализаторе Immulite 2000 с использованием наборов DRG-C-peptide и DRG-insulin (DRG International, США). Инсулинрезистентность оценивали с помощью гомеостатической модели НОМА (НОМА-IR, ед), рассчитывали по формуле: инсулин натошак (мЕД/мл)  $\times$  глюкоза натошак (ммоль/л)/22,5. При индексе НОМА > 2,77 пациентов считали инсулинрезистентными.

На основании полученных данных для изучения клинических особенностей течения СД2 в зависимости от патофизиологического фенотипа, предложенного Henning Beck-Nielsen в 2013 г. [7], пациенты были распределены на три группы: инсулинопенического фенотипа (уровень С-пептида менее 260 пмоль/л, индекс НОМА-IR менее 2,77), классического фенотипа (уровень С-пептида менее 1730 пмоль/л, индекс НОМА-IR  $\geq$  2,77) и гиперинсулинемического фенотипа (уровень С-пептида более 1730 пмоль/л, индекс НОМА-IR  $\geq$  2,77).

Использовали стандартный описательный и сравнительный статистический анализ. Данные

представлены в виде среднего значения ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $SD$ ), при асимметричном – в виде медианы ( $Me$ ) и 25 и 75 процентиля [25; 75]. Для оценки межгрупповых различий количественных данных проводился дисперсионный анализ (ANOVA) или ранговый анализ Краскела – Уоллиса в зависимости от типа распределения, для номинальных данных использовали точный критерий Фишера. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Данные получены в одномоментном (поперечном) исследовании в соответствии с положениями Конституции Российской Федерации и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей». Протокол исследования одобрен комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 52 от 19.03.2013). Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

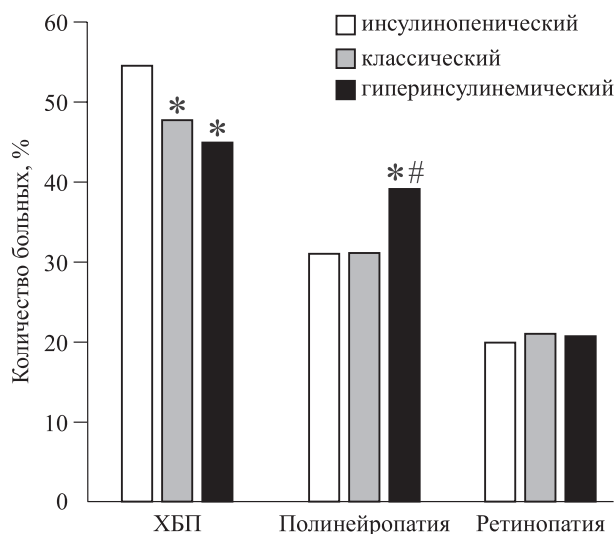
Преобладающим фенотипом СД2 был классический (1605 пациентов, 77 %). Частота инсулинопенического ( $n = 250$ ) и гиперинсулинемического ( $n = 230$ ) фенотипов была сопоставима и составила 12 и 11 % соответственно. Наибольший интерес для прогнозирования ответа на сахароснижающую терапию и выбора класса сахароснижающих препаратов представляли пациенты с инсулинопеническим и гиперинсулинемическим фенотипами. Последние статистически значимо отличались от пациентов с классическим и инсулинопеническим фенотипом более поздним возрастом дебюта СД, высоким ИМТ и содержанием ЛПНП, однако имели меньшую длительность диабета и были лучше компенсированы как по уровню гликемии натощак, так и по постпрандиальной гликемии и содержанию HbA1c (табл. 2); несмотря на лучшие показатели углеводного обмена, содержание в крови креатинина и частота ХБП (39,1 %) были достоверно выше, что может

**Таблица 2.** Клинические и лабораторные параметры при различных патогенетических фенотипах у больных СД2

**Table 2.** Clinical and laboratory parameters for various pathogenetic phenotypes in patients with type 2 diabetes

Показатель	Инсулинопенический, $n = 250$	Классический, $n = 1605$	Гиперинсулинемический, $n = 230$	$p$
Мужчины, $n$	96	334	86	0,00
Женщины, $n$	154	1271	144	
Средний возраст больных, лет	57,9 ± 7,5	58,7 ± 6,8	59,2 ± 6,6	0,12
Длительность СД, лет	9,6 ± 6,8	7,7 ± 6,5	6,9 ± 6,1	0,00
Возраст дебюта, лет	48,3 ± 7,9	51,0 ± 8,3	52,3 ± 8,1	0,00
Наследственность по СД, $n$ (%)	142 (43,6)	897 (42,4)	171 (46,8)	0,49
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,1 ± 6,3	33,6 ± 6,0	37,2 ± 7,4	0,00
АГ, $n$ (%)	303 (94,1)	2030 (94,5)	320 (95,5)	0,59
ИБС, $n$ (%)	59 (15,0)	419 (15,7)	57 (14,2)	0,52
Инфаркт миокарда, $n$ (%)	17 (5,0)	160 (6,9)	27 (7,4)	0,17
ОНМК, $n$ (%)	16 (4,7)	120 (5,3)	12 (3,5)	0,41
Гликемия натощак, ммоль/л	9,6 ± 3,3	8,7 ± 3,0	8,1 ± 2,8	0,00
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	11,9 ± 3,3	10,9 ± 3,6	10,1 ± 2,7	0,00
HbA1c, %	9,7 ± 2,2	8,9 ± 2,2	8,4 ± 1,9	0,00
С-пептид, пмоль/л	189,5 ± 66,7	605,4 ± 203,9	1340 ± 332,2	0,00
Инсулин, мкЕд/мл	12,1 ± 14,0	10,4 ± 16,4	20,11 ± 10,9	0,00
НОМА-IR	1,7 ± 1,2	2,5 ± 0,7	8,8 ± 4,4	0,00
НОМА-β	28,4 ± 27,4	54,5 ± 41,2	103,36 ± 37,8	0,00
Триглицериды, ммоль/л	2,06 ± 0,81	2,03 ± 0,79	2,18 ± 1,01	0,09
ЛПНП, ммоль/л	3,33 ± 1,34	3,22 ± 0,97	3,38 ± 1,08	0,00
Креатинин, мкмоль/л	81,7 ± 17,5	81,2 ± 16,2	85,6 ± 15,7	0,00
СКФ, мл/(мин × 1,73 м <sup>2</sup> )	76,1 ± 16,5	75,2 ± 16,7	73,1 ± 17,1	0,00
Микроальбуминурия, мг/л	27,6 [9,3; 46,5]	25,3 [6,3; 35,7]	29,6 [6,1; 56,1]	0,09





**Рис.** Частота микрососудистых осложнений при различных патогенетических фенотипах у больных СД2; обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величин соответствующих показателей: \* – пациентов с инсулинопеническим фенотипом, # – пациентов с классическим фенотипом

**Fig.** Frequency of microvascular complications in patients with different phenotypic variants of type 2 diabetes mellitus (T2DM)

свидетельствовать о влиянии на развитие ХБП у больных СД2 не только выраженности гликемии, но и гиперинсулинемии, ожирения и других факторов. При этом по уровню микроальбуминурии достоверных межгрупповых различий не выявлено (см. табл. 2, рисунок). В отличие от группы классического и гиперинсулинемического фенотипов, пациенты с инсулинопеническим фенотипом имели статистически значимо более раннее начало диабета, меньший ИМТ, были хуже компенсированы (см. табл. 2), и, как следствие высокой гликемии, частота диабетической полинейропатии у них была достоверно выше (см. рисунок). Достоверных межгрупповых различий по частоте АГ и макрососудистых осложнений (ИБС, инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК)) не установлено (см. табл. 2).

Хорошо известно, что с увеличением длительности СД2 возможен переход из одного фенотипа в другой: из гиперинсулинемического в классический, из классического в инсулинопенический. В этой связи для выявления клинических особенностей различных фенотипов была дополнительно проанализирована группа с впервые выявленным СД2, которая составила 163 человека. У этих пациентов гиперинсулинемический фенотип регистрировался в 20,8 % случаев ( $n = 34$ ), реже инсулинопенический (4 человека, 2,5 %), частота

классического фенотипа составила 125 (76,7 %). В группе впервые выявленного СД2 с гиперинсулинемическим фенотипом, так же как и в группе с длительным СД2 с этим же фенотипом, больные имели более высокий ИМТ ( $38,2 \pm 6,9$  кг/м<sup>2</sup>), чем пациенты с классическим и инсулинопеническим фенотипами ( $p = 0,001$ ); при впервые выявленном СД2 у больных с гиперинсулинемическим фенотипом была высокая частота ХБП (14 человек, 41,2 %), при классическом фенотипе она составляла 31,2 % (39 пациентов), при инсулинопеническом ХБП не было. Достоверно чаще по сравнению с другими фенотипами ( $p = 0,00$ ) гиперинсулинемический регистрировался у мужчин. Таким образом, у пациентов с гиперинсулинемическим фенотипом отмечена высокая частота ХБП уже на момент постановки диагноза СД2, что подтверждает влияние гиперинсулинемии на формирование поражения почек за счет задержки натрия, раннего прогрессирования фиброза.

В группе с инсулинопеническим фенотипом с впервые выявленным СД2 пациенты были моложе ( $48,0 \pm 11,2$  года) и отличались более низким ИМТ ( $30,1 \pm 8,3$  кг/м<sup>2</sup>). При классическом фенотипе у пациентов с впервые выявленным СД2 достоверно чаще по сравнению с другими фенотипами на момент установления диагноза была ИБС (26 человек, 20,8 %), при гиперинсулинемическом ИБС была у 5 (14,7 %) больных, при инсулинопеническом пациентов с ИБС не зарегистрировано ( $p = 0,009$ ), ОНМК были только в группе классического фенотипа (8 человек, 6,4 %). Таким образом, проведенный анализ у пациентов с впервые выявленным СД2 показал наличие различных фенотипических вариантов, что необходимо учитывать для выбора сахароснижающей терапии.

Больные СД2 как с длительным течением, так и при впервые выявленном СД2 получали различную сахароснижающую терапию (табл. 3). Как видно из табл. 3, пациентам с инсулинопеническим вариантом в 7,9 % случаев был назначен МФ и в 12,4 % – МФ в комбинации с СМ, что, учитывая выраженное снижение функции  $\beta$ -клеток, нецелесообразно. Все эти больные находились в состоянии декомпенсации, и им необходимо уже при впервые выявленном СД2 назначать инсулинотерапию для удержания гликемии в целевом диапазоне. При классическом фенотипе, когда у пациентов имели место и инсулинрезистентность, и дисфункция  $\beta$ -клеток, назначение монотерапии МФ (23,1 %) или СМ (12,1 %) также не было обосновано, целесообразно инициировать при этом варианте при впервые выявленном СД комбинированную терапию. При гиперинсулинемическом варианте необходимо влиять на ин-

Таблица 3. Вид сахароснижающей терапии при различных патогенетических фенотипах у больных СД2, n (%)

Table 3. Type of hypoglycemic therapy for various pathogenetic phenotypes in patients with type 2 diabetes

Терапия	Инсулинопенический	Классический	Гиперинсулинемический
МФ	23 (7,1)	496 (23,1)	98 (29,2)
СМ	6 (1,9)	259 (12,1)	70 (20,9)
иДПП-4	0	3 (0,1)	0
МФ + СМ	40 (12,4)	804 (37,4)	161 (48,1)
МФ + иДПП-4	1 (0,3)	5 (0,2)	1 (0,3)
МФ + СМ + иДПП4	0	2 (0,09)	1 (0,3)
МФ + глинид	0	1 (0,05)	0
Инсулин	148 (46,0)	200 (9,3)	3 (0,9)
МФ + инсулин	85 (26,4)	256 (11,9)	0
СМ + инсулин	5 (1,6)	43 (2,0)	0
иДПП4 + инсулин	0	1 (0,05)	0
МФ + СМ + инсулин	13 (4,0)	74 (3,4)	1 (0,3)
МФ + иДПП4 + инсулин	1 (0,3)	0	0

сулинрезистентность и использовать максимальные дозы МФ, глитазонов; препаратами второй линии могут быть иДПП-4, аГПП-1, иНГЛТ-2.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы в литературе активно обсуждаются различные фенотипы СД2: с нормальной массой тела и у лиц с ожирением, с АГ и без нее, с гиперлипидемией и без нее, с отягощенной наследственностью, с дебютом в возрасте до 40 лет. Поводом для этого явились результаты ряда популяционных исследований, которые продемонстрировали, что у больных СД2 с нормальной массой тела частота инфарктов миокарда, инсультов, в том числе фатальных, а также общая, кардиальная и некардиальная смертность выше, чем у больных СД2 с ожирением [5, 8, 9, 11–15]. Так, украинскими исследователями установлено, что вклад в более высокую частоту атерогенной кардиальной патологии у больных СД2 с нормальной массой тела при отсутствии аутоантител к  $\beta$ -клеткам вносит дислипидемия [4].

Впервые выделение трех патогенетических фенотипов СД2 (инсулинопенический, классический и гиперинсулинемический) было предложено в 2013 г., когда на Конгрессе EASD были представлены результаты датского исследования по индивидуальному подходу к лечению больных с впервые выявленным СД2. Наиболее распространенным фенотипом, так же как и в нашем исследовании, являлся классический фенотип. Наибольшие ИМТ и окружность талии имели пациенты с гиперинсулинемическим типом секреторного ответа. Интересно, что именно среди пациентов этой группы 9,6 % уже имели перене-

сенный инфаркт миокарда в анамнезе [7], однако автором не отмечено повышение частоты ХБП при гиперинсулинемическом варианте.

В нашем исследовании частота ХБП как при впервые выявленном СД2, так и при длительном заболевании при гиперинсулинемическом варианте достигала 41,2 и 39,1 % соответственно. Все больные имели ожирение и АГ. В развитии ХБП у этих пациентов участвовала гиперинсулинемия. Эти данные необходимо учитывать при выборе терапии и динамическом наблюдении. Самые низкие ИМТ и окружность талии, а также высокая частота перенесенных инфарктов миокарда в анамнезе наблюдались у больных с инсулинопеническим типом секреции инсулина [7]. В работе данного автора не проводился анализ эффективности сахароснижающей терапии в зависимости от патогенетического фенотипа. В нашем исследовании не обнаружено зависимости макрососудистых осложнений от различных фенотипических вариантов при длительном течении заболевания, однако у больных с впервые выявленным СД2 с классическим фенотипом в 20,8 % случаев была ИБС, в 6,4 % – перенесенные ОНМК, при впервые выявленном гиперинсулинемическом варианте ИБС была реже (14 %), ОНМК не регистрировались. Можно предположить, что при классическом варианте был более длительный период гипергликемии и недостаточная компенсация АД до момента установления диагноза.

В соответствии с международными и Российскими клиническими рекомендациями при выборе сахароснижающей терапии в настоящее время необходимо учитывать не только уровень HbA1c, но и наличие сердечно-сосудистых за-

болеваний (атеросклеротического поражения, хронической сердечной недостаточности) и ХБП [1, 6]. Полученные нами данные показали, что для пациентов с инсулинопеническим фенотипом целесообразно уже на момент установки диагноза СД2 начинать терапию инсулином, не дожидаясь отсутствия эффекта от проводимой терапии в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. При гиперинсулинемическом фенотипе препаратами выбора должны быть препараты из группы бигуанидов, глитазонов и агПП-1. При классическом фенотипе, учитывая наличие инсулинрезистентности и дисфункции  $\beta$ -клеток, более правильным вариантом является ранняя комбинированная терапия, включающая бигуаниды и препараты из группы иДПП-4, сульфонилмочевины, иНГЛТ-2 и агПП-1, с учетом имеющихся рекомендаций и в зависимости от наличия сердечно-сосудистых заболеваний, хронической сердечной недостаточности и ХБП.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали фенотипическую и патогенетическую неоднородность СД2, что указывает на необходимость дифференцированного, индивидуального подхода к лечению. Наиболее распространенным фенотипом СД2 на территории Новосибирской области являлся классический (77 %). Пациенты с инсулинопеническим фенотипом имели более раннее начало СД2, меньший ИМТ, были хуже компенсированы, несмотря на высокую частоту инсулинотерапии (77,9 %), и имели высокую частоту диабетической периферической нейропатии. Пациенты с гиперинсулинемическим фенотипом характеризовались более поздним дебютом СД2, высокими ИМТ, уровнем ЛПНП и креатинина и высокой частотой ХБП несмотря на лучшие показатели углеводного обмена, а основным сахароснижающим препаратом являлся метформин, как в монотерапии (29,2 %), так и в комбинации с другими препаратами (50 %). При выборе сахароснижающей терапии при впервые выявленном СД2 нужно учитывать не только уровень гликемии, гликированного гемоглобина, возраст, наличие осложнений, но и фенотипический вариант СД2 с обязательным исследованием уровня С-пептида, инсулина и расчетом индекса инсулинрезистентности НОМА-IR.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып. (доп.). Ред. И.И. Дедов, М.В. Шестакова,

А.Ю. Майоров. *Сах. диабет.* 2019; 22 (S1). doi: 10.14341/DM221S1

Standards of specialized diabetes care. 9<sup>th</sup> Edition (revised). Eds. I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2019; 22 (S1). [In Russian]. doi: 10.14341/DM221S1

2. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. Ред. В.С. Баранов. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. 528 с.

Genetic passport – the basis of individual and predictive medicine. Ed. V.S. Baranov. Saint-Petersburg: Izdatel'stvo N-L, 2009. 528 p. [In Russian].

3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сах. диабет.* 2018; 21 (3): 144–159. doi:10.14341/DM9686

Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2018; 21 (3): 144–159. [In Russian]. doi:10.14341/DM9686

4. Парцхаладзе В.И., Гончарова О.А., Ильина И.М. Сахарный диабет с клиническим фенотипом 2 типа у лиц с нормальной массой тела. *Cvim med. ta biol.* 2014; (3): 80–83.

Partskhaladze V.I., Goncharova O.A., Ilina I.M. Diabetes mellitus with clinical phenotype of type 2 patients with normal body weight. *Svit meditsini ta biologii = World of Medicine and Biology.* 2014; (3): 80–83. [In Russian].

5. Ahlqvist E., Storm P., Karajamaki A., Martinell M., Dorkhan M., Carlsson A., Vikman P., Prasad R.B., Aly D.M., Almgren P., Wessman Y., Shaat N., Spegel P., Mulder H., Lindholm E., Melander O., Hansson O., Malmqvist U., Lernmark A., Lahti K., Forsen T., Tuomi T., Rosengren A.H., Groop L. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6 (5): 361–369. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2

6. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes – 2018. *Diabetes Care.* 2018. 41 (Suppl. 1): S73–S85. doi: 10.2337/ dc18-S008

7. Beck-Nielsen H. Phenotypes in type 2 diabetes based on a national survey. 49th EASD Barcelona, Spain, September 23–27, 2013. Barcelona, 2013.

8. Del Prato S. Treatment of type 2 diabetes based on pathophysiological knowledge. 49th EASD Barcelona, Spain, September 23–27, 2013. Barcelona, 2013.

9. Donnan P.T. Derivation and validation of a prediction score for major coronary heart disease events in a U.K. type 2 diabetic population. *Diabetes Care*. 2006; 29 (6): 1231–1236. doi: 10.2337/dc05-1911
10. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: IDF, 2017.
11. Li L., Cheng W.Y., Glicksberg B.S., Gottesman O., Tamler R., Chen R., Bottinger E.P., Dudley J.T. Identification of type 2 diabetes subgroups through topological analysis of patient similarity. *Sci. Transl. Med.* 2015; 7 (311): 311ra174. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa9364
12. Mahajan A., Wessel J., Willems S.M., Zhao W., Robertson N.R., Chu A.Y., Gan W., Kitajima H., Taliun D., Rayner N.W. et al. Refining the accuracy of validated target identification through coding variant fine-mapping in type 2 diabetes. *Nat. Genet.* 2018; 50 (4): 559–571. doi: 10.1038/s41588-018-0084-1doi: 10.1038/s41588-018-0084-1
13. Simmons R.K., Coleman R.L., Price H.C., Holman R.R., Khaw K.T., Wareham N.J., Griffin S.J. Performance of the UK prospective diabetes study risk engine and the framingham risk equations in estimating cardiovascular disease in the EPIC-Norfolk cohort. *Diabetes Care*. 2009; 32 (4): 708–713. doi: 10.2337/dc08-1918
14. Udler M.S., Kim J., von Grotthuss M., Bonasguarch S., Cole J.B., Chiou J., Boehnke M., Laakso M., Atzmon G., Glaser B., Mercader J.M., Gaulton K., Flannick J., Getz G., Florez J.C. Type 2 diabetes genetic loci informed by multi-trait associations point to disease mechanisms and subtypes: A soft clustering analysis. *PLoS Med.* 2018; 15 (9): e1002654. doi: 10.1371/journal.pmed.1002654
15. Yaghoobkar H., Scott R.A., White C.C., Zhang W., Speliotes E., Munroe P.B., Ehret G.B., Bis J.C., Fox C.S., Walker M., Borecki I.B., Knowles J.W., Yerges-Armstrong L., Ohlsson C., Perry J.R., Chambers J.C., Kooner J.S., Franceschini N., Langenberg C., Hivert M.F., Dastani Z., Richards J.B., Semple R.K., Frayling T.M. Genetic evidence for a normal-weight «metabolically obese» phenotype linking insulin resistance, hypertension, coronary artery disease, and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014; 63 (12): 4369–4377. doi: 10.2337/db14-0318

#### Сведения об авторах:

**Шабельникова О.Ю.**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3906-4784, e-mail: shabelnikova@oblmed.nsk.ru  
**Бондарь И.А.**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4324-2926, e-mail: bondaria@oblmed.nsk.ru

#### Information about authors:

**Shabelnikova O.Yu.**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3906-4784,  
e-mail: shabelnikova@oblmed.nsk.ru  
**Bondar I.A.**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4324-2926,  
e-mail: bondaria@oblmed.nsk.ru



## ОЦЕНКА УРОВНЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С БУЛЛЕЗНОЙ ЭМФИЗЕМОЙ ЛЕГКИХ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Евгений Александрович ДРОБЯЗГИН<sup>1,2</sup>, Юрий Владимирович ЧИКИНЕВ<sup>1,2</sup>,  
Виталий Фанурович ХУСАИНОВ<sup>1,2</sup>, Константин Игоревич ЩЕРБИНА<sup>2</sup>,  
Алексей Станиславович ПОЛЯКЕВИЧ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>2</sup> Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
6630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Цель исследования – с использованием опросника SF-36 провести оценку уровня качества жизни в послеоперационном периоде у пациентов с буллезной эмфиземой легких, оперированных «открытым» доступом и с применением малоинвазивных технологий. **Материал и методы.** Выполнен анализ результатов анкетирования 50 больных буллезной эмфиземой легких. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от способа доступа: 1-я группа (основная) – видеоторакоскопия, резекция буллезно-измененного участка легочной ткани, субтотальная парие탈ная плеврэктомия; 2-я группа (сравнения) – торакотомия, резекция буллезно-измененного участка легочной ткани, субтотальная парие탈ная плеврэктомия. Анкетирование проводилось с применением опросника по качеству жизни SF-36 в сроки 1, 3, 6 и 12 мес. **Результаты и их обсуждение.** Основные показатели уровня качества жизни респондентов в сроки 1, 3 и 6 мес. после вмешательства были статистически значимо выше в группе пациентов, которым выполнялась торакоскопия. Лишь через год после операции основные показатели опросника статистически значимо не различались у больных двух групп, но показатели жизненной активности, социального функционирования, психического здоровья и психологического компонента здоровья оставались значимо выше у пациентов группы 1. Полученные результаты указывают на необходимость длительной послеоперационной реабилитации больных буллезной эмфиземой легких, оперированных «открытым» способом. Для детальной оценки уровня качества жизни у пациентов с патологией органов грудной клетки необходимы дополнительные исследования с использованием специфических опросников.

**Ключевые слова:** буллезная эмфизема легких, спонтанный пневмоторакс, качество жизни, торакоскопия.

**Автор для переписки:** Дробязгин Е.А., e-mail: evgenyidrob@inbox.ru

**Для цитирования:** Дробязгин Е.А., Чикинев Ю.В., Хусаинов В.Ф., Щербина К.И., Полякевич А.С. Оценка уровня качества жизни у пациентов с буллезной эмфиземой легких после хирургического лечения. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (1): 104–109. doi 10.15372/SSMJ20200114

Поступила в редакцию 14.07.2019

## EVALUATION OF THE LEVEL OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH BULLOUS EMPHYSEMA OF THE LUNGS AFTER SURGICAL TREATMENT

Evgeniy Aleksandrovich DROBYAZGIN<sup>1,2</sup>, Yuriy Vladimirovich CHIKINEV<sup>1,2</sup>,  
Vitaliy Fanurovich KHUSAINOV<sup>1,2</sup>, Konstantin Igorevich SHCHERBINA<sup>2</sup>,  
Aleksey Stanislavovich POLYAKEVICH<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

<sup>2</sup> Novosibirsk State Regional Clinical Hospital  
6630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

The purpose of the study was to assess the level of quality of life in the postoperative period in patients with bullous emphysema of the lungs operated on by «open» access and using minimally invasive technologies using the SF-36 questionnaire. **Material and methods.** The results of a survey of 50 patients with bullous emphysema were analyzed.

The patients were separated into 2 groups depending on the method of access. The first group (main) consisted of the patients underwent video-assisted thoracoscopy, resection of a bulla-modified lung tissue, subtotal parietal pleurectomy. The second group (comparison) consisted of the patients underwent thoracotomy, resection of a bulla-modified lung tissue, subtotal parietal pleurectomy. The survey was conducted using the SF-36 quality of life questionnaire for 1, 3, 6 and 12 months. **Results and discussion.** The main indicators of the quality of life of respondents in terms of 1, 3 and 6 months after the intervention were statistically significantly higher in the group of patients who underwent thoracoscopy. Only a year after the operation, the main indicators of the questionnaire were not statistically significantly different between groups of patients, but the indicators of vital activity, social functioning, mental health and psychological component of health remained significantly higher in patients of group 1. The results indicate the need for long-term postoperative rehabilitation of patients with bullous emphysema lungs, operated in an «open» way. Follow-up survey with the specific questionnaires is required for more detailed assessment of the level of quality of life in patients with thoracic organs pathology.

**Key words:** bullous emphysema, spontaneous pneumothorax, quality of life, thoracoscopy.

**Correspondence author:** Drobzyazgin E.A., e-mail: evgenyidrob@inbox.ru

**Citation:** Drobzyazgin E.A., Chikinev Yu.V., Khusainov V.F., Tshcherbina K.I., Polyakevich A.S. Evaluation of the level of quality of life in patients with bullous emphysema of the lungs after surgical treatment. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (1): 104–109. [In Russian]. doi 10.15372/SSMJ20200114

Received 14.07.2019

Спонтанный пневмоторакс является осложнением буллезной эмфиземы легких и при подтверждении буллезных изменений служит показанием к оперативному лечению [1, 3, 5, 6, 11, 18]. Целью операции является ликвидация буллезно-измененных участков легочной ткани и противорецидивное воздействие на парietальную плевру. Чаще всего выполняется резекция легочной ткани и субтотальная парietальная плеврэктомия [1–4, 7, 8, 15, 18]. Выбор доступа для выполнения вмешательства остается поводом для обсуждения в настоящее время. Предложенные варианты доступа, как «открытые», так и малоинвазивные, имеют свои достоинства и недостатки [2, 4, 9, 10, 12, 18]. Важным для оценки результата оперативного вмешательства является не только состояние легочной ткани, но общее самочувствие пациентов и их собственная оценка своего состояния, поскольку страдают данным заболеванием преимущественно молодые люди, которые ведут активный образ жизни. Они предъявляют высокие требования к уровню физической и социальной реабилитации в послеоперационном периоде. Это важно учитывать при выборе оперативного доступа [3, 9].

Большое число публикаций по оценке уровня качества жизни посвящены состоянию пациентов после вмешательств при онкологических заболеваниях легких. Практически отсутствуют публикации по оценке состояния пациентов после операций по поводу буллезной эмфиземы легких, что является значимым [13, 14, 16, 17, 19–21]. Цель настоящего исследования – с использова-

нием опросника SF-36 провести оценку уровня качества жизни в послеоперационном периоде у пациентов с буллезной эмфиземой легких, оперированных «открытым» доступом и с применением малоинвазивных технологий.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За период с 2015 по 2019 г. в клинике кафедры госпитальной и детской хирургии лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета на базе отделения торакальной хирургии ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» на лечении находилось 250 пациентов с буллезной эмфиземой легких. Диагноз был подтвержден данными мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки.

Пациентам выполнены различные по объему и способу оперативные вмешательства. В исследование включены 50 человек (46 мужчин и 4 женщины) в возрасте от 16 до 58 лет. В зависимости от вида доступа пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу (основную) вошли 30 человек (28 мужчин и 2 женщины, средний возраст (M) 34,86 года, медиана (25-й процентиль, 75-й процентиль) Me (25 %; 75 %) 34,86 (31,5 (24,0; 49,0)), которым была выполнена видеоторакоскопия, резекция буллезно-измененного участка легочной ткани, субтотальная парietальная плеврэктомия. Больным 2-й группы (сравнения) (18 мужчин и 2 женщины, возраст (M (Me (25 %; 75 %) 36,07 (33,0 (21,0; 49,0)) года)) была

выполнена торакотомия, резекция буллезно-измененного участка легочной ткани, субтотальная париеальная плеврэктомия.

Через 1, 3, 6 и 12 мес. после операции проводилось анкетирование с использованием опросника SF-36. Все 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни.

Распределение показателей в группах проведено на нормальность с использованием критерия Шапиро – Уилка. Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с применением методов анализа непараметрических данных, различия при межгрупповых сравнениях оценивались на основании критерия Манна – Уитни, принимаемый уровень достоверности – не менее 95 %. Характеристики выборок представлены в виде средних и медианных значений с интерквантильными размахами 25 и 75 %.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анкетирования через месяц после операции представлены в таблице. Обращают на себя внимание значимые различия основных показателей опросника за исключением психологического компонента здоровья (МН). Так, у пациентов, которым выполнена торакотомия, показатель физического функционирования был на 25,14 % ниже, чем у больных группы 1, показатель ролевого функционирования – на 79,03 %, показатель интенсивности боли – на 37,61 %, показатель общего состояния здоровья – на 15,67 %, показатель жизненной активности – на 11,02 %, показатель социального функционирования – на 10,09 %, показатель психического здоровья – на 31,27 %, показатель физического компонента здоровья – на 18,97 %.

Через 3 мес. после операции (см. таблицу) наиболее значимые различия между группами отмечены по показателям физического функционирования (на 12,1 %), ролевого функционирования RP (на 36,97 %), интенсивности боли (на 19,67 %), общего состояния здоровья (на 13,93 %), социального функционирования (на 12,12 %), физического компонента здоровья (на 14,5 %) в пользу

респондентов, которым оперативное вмешательство выполнено с использованием видеоторакоскопии. Через 6 мес. после операции уровень качества жизни у пациентов, которым выполнена торакотомия, также был значимо выше (см. таблицу). Так, показатели ролевого функционирования RP, интенсивности боли, общего состояния здоровья, жизненной активности, физического компонента здоровья были соответственно на 12,50, 14,52, 10,74 и 16,69 % ниже у пациентов, которым в качестве доступа была выполнена торакотомия. Даже спустя 1 год после оперативного вмешательства показатели жизненной активности, социального функционирования, психического здоровья и психологического компонента здоровья оставались значимо выше у пациентов группы 1 (на 16,19, 3,98, 9,11 и 3,15 % соответственно) (см. таблицу).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка уровня качества жизни после различных вмешательств имеет большое значение как для научной, так и для практической деятельности, что обусловлено следующими причинами. Во-первых, все большее число пациентов оперируются с применением малоинвазивных технологий. Во-вторых, именно то, как пациент оценивает свое состояние, является одним из значимых моментов послеоперационной реабилитации. Существующие и применяемые в настоящее время оперативные приемы в торакальной хирургии позволили увеличить количество малоинвазивных операций, но «стандартные» оперативные приемы продолжают также применяться.

Полученные нами данные убедительно доказывают, что максимальный период послеоперационной реабилитации у больных буллезной эмфиземой легких, оперированных «открытым» способом, составляет более 6 мес. При этом даже через год после оперативного вмешательства отмечается низкое значение ряда показателей опросника у пациентов после «открытых» операций. Следовательно, у таких больных необходимы дополнительные реабилитационные мероприятия.

Безусловно, опросник SF-36 позволил оценить лишь общее качество жизни. Для детальной оценки уровня качества жизни у пациентов с патологией органов грудной клетки необходимы дополнительные исследования с применением специфических опросников; так, QLQ-30, с помощью которых определяют уровень качества жизни онкологических больных, не совсем подходит для использования у пациентов с буллезной эмфиземой легких.

**Таблица. Сравнительная оценка основных показателей уровня качества жизни пациентов после операции, M (Me (25 %, 75 %))**  
**Table. Comparative assessment of the main indicators of the quality of life of patients after surgery**

Показатель	Через 1 мес.		Через 3 мес.		Через 6 мес.		Через 12 мес.	
	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 20)	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 20)	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 20)	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 20)
Физическое функционирование PF	85,83 (90 (80; 95))**	64,25 (68 (52; 78))	95,08 (100 (95; 100))**	83,57 (85 (80; 90))	98,66 (100 (100; 100))*	95 (100 (90; 100))	96,83 (100 (95; 100))	96,75 (100 (100; 100))
Ролевое функционирование RP	47,70 (67 (0; 67))**	10,00 (0 (0; 0))	83,30 (100 (75; 100))**	52,50 (50 (2,5; 75))	100,00 (100 (100; 100))*	87,50 (100 (75; 100))	98,00 (100 (100; 100))	100,00 (100 (100; 100))
Интенсивность боли ВР	52,50 (62 (32; 62))**	32,75 (27 (22; 42))	91,56 (100 (80; 100))**	73,55 (74 (67; 84))	95,06 (100 (100; 100))**	81,25 (82 (70; 100))	100,00 (100 (100; 100))	98,40 (100 (100; 100))
Общее состояние здоровья GH	57,16 (55 (45; 65))**	48,20 (48 (40; 55))	68,73 (70 (65; 75))**	59,15 (60 (52; 66))	72,60 (75 (67; 77))**	64,80 (67 (58; 72))	80,60 (80 (75; 85))*	71,95 (76 (67; 81))
Жизненная активность VT	68,56 (68 (65; 80))**	61,00 (65 (57; 65))	71,83 (75 (65; 80))*	67,00 (68 (62; 75))	76,83 (75 (75; 85))**	64,00 (62 (60; 68))	83,83 (80 (80; 85))**	70,85 (70 (66; 75))
Социальное функционирование SF	67,46 (75 (62; 75))*	60,65 (56 (50; 88))	90,53 (100 (88; 100))**	79,55 (82 (75; 88))	90,80 (100 (100; 100))	91,45 (100 (88; 100))	99,20 (100 (100; 100))	95,25 (100 (88; 100))
Ролевое функционирование RE	39,26 (50 (0; 50))**	34,95 (33 (0; 67))	98,90 (100 (100; 100))	100,00 (100 (100; 100))	96,66 (100 (100; 100))	95,00 (100 (100; 100))	98,90 (100 (100; 100))	98,75 (100 (100; 100))
Психическое здоровье MH	70,13 (74 (60; 80))*	48,20 (48 (40; 55))	73,90 (72 (72; 80))	70,50 (72 (68; 73))	75,46 (76 (72; 80))	72,40 (72 (70; 76))	82,30 (80 (76; 84))	74,80 (74 (72; 76))
Физический компонент здоровья PH	44,28 (42 (39; 49))**	35,88 (35 (32; 39))	55,76 (58 (54; 59))**	47,67 (48 (43; 51))	58,45 (59 (58; 60))**	57,89 (57 (55; 58))	58,28 (59 (58; 60))	58,28 (59 (58; 60))
Психологический компонент здоровья MH	42,89 (43 (37; 48))	42,12 (38 (36; 48))	52,51 (54 (52; 56))**	48,81 (51 (44; 3))	54,21 (55 (53; 57))	53,03 (54 (52; 55))	56,07 (56 (55; 57))**	54,30 (54 (53; 56))

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы сравнения: \* – при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ .



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные указывают на быструю послеоперационную реабилитацию и лучшее качество жизни пациентов с буллезной эмфиземой легких, оперированных с применением видеоторакоскопических технологий. Для подробной оценки уровня качества жизни у этой категории пациентов необходимы дополнительные исследования с использованием специфических опросников.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Афендулов С.А., Мощин С.А. Хирургическая тактика лечения больных со спонтанным пневмотораксом. *Вестн. эксперим. и клин. хирургии*. 2009; 2 (2): 101–107.

Afendulov S.A., Moshchin S.A. Surgical tactics of treatment of patients with the spontaneous pneumothorax. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii = Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2009; 2 (2): 101–107. [In Russian].

2. Белян А.С., Корымасов Е.А., Пушкин С.Ю. Торакоскопическая хирургия буллезной эмфиземы легких: возможности и перспективы. *Тольят. мед. консилиум*. 2012; (3-4): 7–13.

Benyan A.S., Korymasov E.A., Pushkin S.Yu. Thoracoscopic surgery of bullous emphysema: possibilities and perspective. *Tol'yatinskiy meditsinskiy konsilium = Togliatti Medical Council*. 2012; (3-4): 7–13. [In Russian].

3. Бисенков Л.Н., Гладышев Д.В., Лишенко В.В., Чуприна А.Д. Торакоскопия в лечении буллезной болезни легких, осложненной пневмотораксом. *Пульмонология*. 2005; (1): 29–33.

Bisenkov L.N., Gladyshev D.V., Lishenko V.V., Chuprina A.D. Thoracoscopy in the treatment of bullous lung disease complicated by pneumothorax. *Pul'monologiya = Pulmonology*. 2005; (1): 29–33. [In Russian].

4. Десятерик В.И., Ежеменский М.А., Михно С.П., Мирошниченко В.Н. Выбор метода плевродеза при лечении спонтанного пневмоторакса. *Вестн. восстанов. медицины*. 2012; 13 (2): 260–262.

Desyaterik V.I., Ezhemenskiy M.A., Mikhno S.P., Miroshnichenko V.N. The method of pleurodesis in treatment of spontaneous pneumothorax. *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy meditsiny = Bulletin of Emergency and Restorative Medicine*. 2012; 13 (2): 260–262. [In Russian].

5. Золотарев Д.В., Хрупкин В.И., Дегтярева Е.В. Хирургическое лечение осложненных форм спонтанного пневмоторакса. *Мед. алфавит*. 2015; 2 (9): 40–41.

Zolotaryov D.V., Khrupkin V.I., Degtyaryova E.V. Surgical treatment of complicated forms of spontane-

ous pneumothorax. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2015; 2 (9): 40–41. [In Russian].

6. Михеев А.В. Этиология первичного спонтанного пневмоторакса (обзор литературы). *Земский врач*. 2015; (4): 14–19.

Mikheev A.V. The etiology of primary spontaneous pneumothorax (literature review) *Zemskiy vrach = Zemsky Doctor*. 2015. (4): 14–19. [In Russian].

7. Пустоветова М.Г., Чикинев Ю.В., Пионтковская К.А., Дробязгин Е.А. Молекулярно-клеточные механизмы развития фиброза легких и спонтанного пневмоторакса. *Бюл. СО РАМН*. 2014; 34 (5): 17–21.

Pustovetova M.G., Chikinev Yu.V., Piontkovskaya K.A., Drobyazgin E.A. Molecular-cellular mechanisms of pulmonary fibrosis and spontaneous pneumothorax. *Bulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2014; 34 (5): 17–21. [In Russian].

8. Чикинев Ю.В., Дробязгин Е.А., Литвинцев А.Ю., Щербина К.И. Сравнительная характеристика торакоскопических методов лечения спонтанного пневмоторакса. *Сиб. науч. мед. журн*. 2018; 38 (2): 52–55. doi: 10.15372/SSMJ20180208

Chikinev Yu.V., Drobyazgin E.A., Litvintsev A.Yu., Shcherbina K.I. Comparative characteristics of thoracoscopic surgery for spontaneous pneumothorax. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2018; 38 (2): 52–55 [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20180208

9. Чикинев Ю.В., Дробязгин Е.А., Пионтковская К.А., Пустоветова М.Г., Щербина К.И. Сравнительная оценка торакоскопии и деструкции булл в сочетании с плевродезом или плеврэктомией. *Вестн. хирургии*. 2016; 175 (2): 17–20.

Chikinev Yu.V., Drobyazgin E.A., Piontkovskaya K.A., Pustovetova M.G., Shcherbina K.I. Comparative assessment of thoracoscopy and destruction of pulmonary bullas combined with pleurodesis and pleurectomy. *Vestnik khirurgii = Journal of Surgery*. 2016; 175 (2): 17–20. [In Russian].

10. Ясногородский О.О., Качикин А.С., Винарская В.А., Талдыкин И.М., Кернер Д.В. О спонтанном пневмотораксе. *РМЖ: Рус. мед. журн*. 2014; 22 (30): 2122–2123.

Yasnogorodskiy O.O., Kachikin A.S., Vinarskaya V.A., Taldykin I.M., Kerner D.V. About spontaneous pneumothorax. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2014; 22 (30): 2122–2123. [In Russian].

11. Aghajanzadeh M., Asgary M.R., Delshad M.S.E., Khotbehsora M.H. Data on the epidemiology, diagnosis, and treatment of patients with pneumothorax. *Data Brief*. 2018; 20: 1053–1056. doi: 10.1016/j.dib.2018.08.063

12. Aljehani Y.M., Almajid F.M., Niaz R.C., Elghoneimy Y.F. Management of primary spontaneous pneumothorax: A single-center experience. *Saudi J.*

- Med. Sci.* 2018; 6 (2): 100–103. doi: 10.4103/sjmms.sjmms\_163\_16
13. Bendixen M., Jørgensen O.D., Kronborg C., Andersen C., Licht P.B. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17 (6): 836–844. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00173-X
14. Licht P.B., Andersen C., Dan Jørgensen O., Bendixen M. Quality of life after video-assisted surgery for lung cancer – Author’s reply. *Lancet Oncol.* 2016; 17 (8): 318–319. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30306-0
15. Ocakcioglu I., Kupeli M. Surgical treatment of spontaneous pneumothorax: pleural abrasion or pleurectomy? *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2019; 29 (1): 58–63. doi: 10.1097/SLE.0000000000000595
16. Pompili C., Velikova G., White J., Callister M., Robson J., Dixon S., Franks K., Brunelli A. Poor preoperative patient-reported quality of life is associated with complications following pulmonary lobectomy for lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2017; 51 (3): 526–531. doi: 10.1093/ejcts/ezw363
17. Rizk N.P., Ghanie A., Hsu M., Bains M.S., Downey R.J., Sarkaria I.S., Finley D.J., Adusumil- li P.S., Huang J., Sima C.S., Burkhalter J.E., Park B.J., Rusch V.W. A prospective trial comparing pain and quality of life measures after anatomic lung resection using thoracoscopy or thoracotomy. *Ann. Thorac. Surg.* 2014; 98 (4): 1160–1166. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.05.028
18. Sharma S. Thoracoscopic blebectomy and pleurodesis for primary spontaneous pneumothorax. *Indian J. Pediatr.* 2018; 85 (4): 251–252. doi: 10.1007/s12098-018-2641-0
19. Veronesi G., Novellis P., Park B. Quality of life after video-assisted surgery for lung cancer. *Lancet Oncol.* 2016; 17 (8): 316–317. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30310-2
20. Xu G.W., Xiong R., Wu H.R., Li C.W., Xu S.B., Xie M.R. A prospective comparative study examining the impact of uniportal and three portal video-assisted thoracic surgery on short-term quality of life in lung cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2018; 56 (6): 452–457. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.06.013
21. Zeng J., Liu J. A study on quality of life after thoracoscopic assistant lobectomy for lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2014; 17 (3): 209–214. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2014.03.05

#### Сведения об авторах:

Дробязгин Е.А., д.м.н., ORCID: 0000-0002-3690-1316, e-mail: evgenyidrob@inbox.ru  
Чикинев Ю.В., д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-6795-6678, e-mail: chikinev@mail.ru  
Хусаинов В.Ф., ORCID: 0000-0001-5007-3759  
Щербина К.И., ORCID: 0000-0002-0670-6464  
Полякевич А.С., д.м.н., ORCID: 0000-0002-1800-6422, e-mail: randonier@inbox.ru

#### Information about authors:

**Drobzyazgin E.A.**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3690-1316, e-mail: evgenyidrob@inbox.ru  
**Chikinev Yu.V.**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-6795-6678, e-mail: chikinev@mail.ru  
**Khusainov V.F.**, ORCID: 0000-0001-5007-3759  
**Shcherbina K.I.**, ORCID: 0000-0002-0670-6464  
**Polyakevich A.S.**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1800-6422, e-mail: randonier@inbox.ru

## МЕСТО НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Алексей Николаевич ШМАКОВ<sup>1,2</sup>, Кристина Владимировна БУДАРОВА<sup>1,2</sup>,  
Наталья Львовна ЕЛИЗАРЬЕВА<sup>1,2</sup>, Владимир Николаевич КОХНО<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630008, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Изучали практическую значимость низкомолекулярных фракций гепарина в качестве средств, тормозящих инициацию воспаления и позволяющих снизить расход антитромбина III, что наиболее существенно при острых поражениях печени. Исследование выполнено с использованием низкомолекулярного препарата гепарина (надропарина кальция) в низких (профилактических) дозах 2000 ЕД «анти-X-a»/м<sup>2</sup> в сутки в виде непрерывной внутривенной инфузии. В когортном исследовании доказано положительное влияние надропарина на углеводный и белковый метаболизм при острых отравлениях гепатотоксическими ядами у детей, показано значимое уменьшение количественной выраженности диссеминированного внутрисосудистого свертывания относительно группы сравнения, продемонстрировано снижение 28-дневной летальности у детей, получавших надропарин, с 42 до 13 %. Сделаны выводы о целесообразности введения низкомолекулярных гепаринов в схему интенсивной терапии печеночной недостаточности.

**Ключевые слова:** низкомолекулярные гепарины, печеночная недостаточность, интенсивная терапия.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Шмаков А.Н., e-mail: shmakov1948@inbox.ru

**Для цитирования:** Шмаков А.Н., Бударова К.В., Елизарьева Н.Л., Кохно В.Н. Место низкомолекулярных гепаринов в интенсивной терапии печеночной недостаточности. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (1): 110–114. doi 10.15372/SSMJ20200115

Поступила в редакцию 26.09.2019

## PLACE OF LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARINS IN INTENSIVE THERAPY OF HEPATIC INSUFFICIENCY

Alexey Nikolaevich SHMAKOV<sup>1,2</sup>, Kristina Vladimirovna BUDAROVA<sup>1,2</sup>,  
Natalya Lvovna ELIZAREVA<sup>1,2</sup>, Vladimir Nikolaevich KOKHNO<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Regional Clinical Hospital  
630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

The practical significance of heparin low-molecular fractions as inhibitors of inflammation and antithrombin III consumption reduction were studied. That is most critical in acute hepatic failure. The study was performed using the low-molecular-weight heparin (Nadroparin calcium) in low (prophylactic) doses of 2000 anti-factor Xa units daily per 1 meter squared in the form of continuous intravenous infusion. The cohort study proved the nadroparin positive effect on carbohydrate and protein metabolism in children with acute poisoning by hepatotoxic poisons, The significant decrease in the quantitative assessment of disseminated intravascular coagulation relative to the comparison group has been revealed, and the decrease in 28-day mortality from 42 to 13 % has been found in children receiving nadroparin. Conclusions are drawn on the feasibility of introducing low molecular weight heparins into the intensive care regimen of liver failure.

**Key words:** low-molecular-weight heparins, hepatic failure, intensive therapy.

**Conflict of interests.** Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**Correspondence author:** Shmakov A.N., e-mail: shmakov1948@inbox.ru

**Citation:** Shmakov A.N., Budarova K.V., Elizareva N.L., Kokhno V.N. Place of low-molecular-weight heparins in intensive therapy of hepatic insufficiency. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (1): 110–114. [In Russian]. doi 10.15372/SSMJ20200115

Received 26.09.2019

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) стали привычным классом препаратов для интенсивной терапии [7, 10, 11]. Их антитромботический, антикоагулянтный и липолитический эффекты, присущие и нефракционированному гепарину, сочетаются со специфическими свойствами. НМГ, в отличие от нефракционированного гепарина (НФГ), имеют низкое сродство к эндотелию, фактору Виллебранда, фибронектину, не усиливают потребление кефалина (пластиночного фактора 4), снижают потребление антитромбина III [2, 3], тем самым снижая потребность организма в печеночном синтезе этого антикоагулянта. Усиливая высвобождение из эндотелиоцитов тканевого ингибитора внешнего пути свертывания, НМГ тормозят активацию этого процесса фактором VII [2, 7]. НМГ можно рассматривать как противовоспалительные препараты, поскольку они имеют доказанный эффект ингибирования фактора некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), предотвращая или смягчая развитие цитокинового каскада воспаления [2]. Наконец, классический эффект НМГ – инактивация фактора X-а – позволяет применять их как антитромботические средства, в обычных дозах, не превышающих 150 ЕД «анти-Xа»/кг или 2000 ед «анти-X-а»/м<sup>2</sup> в сутки, практически не влияющих на гемостаз и не требующих мониторинга коагулограммы [4, 5]. Важное преимущество НМГ в сравнении с нефракционированным гепарином состоит в их высокой биодоступности (не менее 90 %), которая у НФГ не превышает 30 % [2].

Занимаясь изучением клинических эффектов НМГ в педиатрии и интенсивной терапии детей в течение 15 лет, мы отметили хорошую переносимость этих препаратов во всех возрастных группах, отработали дозировки в зависимости от клинической модели и реальной ситуации, определили факторы риска осложнений и методы контроля безопасности их применения [9].

Цель данной работы – определение значимости применения НМГ при остро развившейся печеночной недостаточности у детей. Проверяемая гипотеза: при острой печеночной недостаточности НМГ могут ограничить глюконеогенез из аминокислот и снизить тяжесть печеночной энцефалопатии вследствие высвобождения липопропротеидлипазы. Считая эффективность и без-

опасность применения НМГ у детей достаточно доказанной [3–5, 8], мы не ставили задачу исследования систем гемостаза и плазменной коагуляции, ограничиваясь сравнением наиболее значимых маркеров поражения печени и конечного результата лечения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для проверки гипотезы среди поступавших в педиатрическое отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Государственной Новосибирской областной клинической больницы выделены дети с ведущим синдромом печеночной недостаточности по пяти обязательным признакам: уровень билирубина выше 40 мкмоль/л, активность АлАТ выше 90 ЕД/л (при норме 45 ЕД/л), протромбиновый индекс менее 70 %, содержание общего белка в крови менее 55 г/л, гликемия менее 5 ммоль/л. Для обеспечения однородности выборки из дальнейшей разработки были исключены: дети в возрасте младше 1 года (9 человек) и старше 7 лет (5 человек); страдающие «Рей-подобным синдромом» (13 человек); страдающие гепатитом как проявлением сепсиса (11 человек); умершие до трех суток пребывания в ОРИТ. В окончательную группу вошло 56 пациентов в возрасте от 1 до 6 лет с синдромом острой печеночной недостаточности вследствие внешних причин (отравлений гепатотропными ядами). Выделены две когорты: группа детей ( $n = 23$ ), получавших надропарин в виде внутривенной инфузии из расчета 2000 ЕД «анти-X-а»/м<sup>2</sup> в течение четырех суток с последующей плавной отменой (группа I). Остальные ( $n = 33$ ) получали плацебо (раствор Рингера) в том же объеме (группа II). Программы интенсивной терапии в группах отличались только применением надропарина (плацебо).

Все участники нуждались в респираторной поддержке в виде вспомогательной искусственной вентиляции легких по алгоритму «SIMV». Все получали парентеральное питание (аминовен-инфант или аминоклазмаль 1,5 г белка на 1 кг массы тела в сутки, обеспечение глюкозой 150 ккал на 1 г аминокислот, при улучшении состояния с третьих суток лечения добавляли липоплюс-20 не более 30 % небелковых калорий, параллельно



снижая углеводную нагрузку); стимуляцию моторики пищеварительного тракта (метоклопрамид, неостигмин, гипертонические клизмы); лактулозу с целью перемещения аммиака в полость толстой кишки; орнитин для связывания аммиака в мочевины; дискретный плазмаферез (от 2 до 4 сеансов) с удалением 30 % объема циркулирующей плазмы за сеанс. Гепаринизацию перед сеансами проводили надропарином из расчета 2500 ЕД «анти-Х-а»/м<sup>2</sup>, инфузию надропарина возобновляли через 2 ч после окончания сеанса.

Исследование одобрено решением локального этического комитета Государственной Новосибирской областной клинической больницы. Формирование групп отражено в табл. 1. У выживших больных (20 в группе I, 19 в группе II) анализировали динамику гликемии, стандартного клиренса мочевины на этапах: 0 – момент поступления; 1 – через 24 ч; 2 – через 48 ч; 3 – через 96 ч. Сравнивали уровни сознания по шкале ком Глазго на каждом этапе, количественно оценивали выраженность диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) по Флемингу согласно рекомендации Британского комитета по стандартам в гематологии [6]; конечным результатом считали 28-дневную летальность. Стандартный клиренс мочевины (C) определяли по Вельтищеву [1]:  $C = (U \times D/P) \times (1,73/S)$ , где U – концентрация мочевины в моче (ммоль/л),

D – диурез (мл/мин), P – концентрация мочевины в плазме крови (ммоль/л), S – площадь поверхности тела больного (м<sup>2</sup>), определяемая по формуле Мостеллера ( $S = 0,0167 \times L \times M$ , где L – рост (см), M – масса тела (кг)), 1,73 – стандартная площадь поверхности тела (м<sup>2</sup>).

Данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где M – среднее арифметическое значение,  $\sigma$  – среднеквадратическое отклонение. Проверку данных на нормальность распределения не выполняли, так как для расчетов использовали непараметрические критерии: различия между группами оценивали с помощью критериев Крускала – Уоллиса, Манна – Уитни, Данна и точного критерия Фишера, связь между различными признаками определяли с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Спирмена (r).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В основной группе содержание глюкозы в крови постепенно повышалось и на этапах 2 и 3 достигла значений, статистически отличных от исходного (табл. 2). В группе «плацебо» гликемия на этапах 1 и 2 нарастала быстро, достигая значений, существенно превышающих исходное и показатели в основной группе на аналогичных этапах. К этапу 3 гликемия в этой группе несколько снизилась до значений, аналогичных основной

Таблица 1. Распределение больных с печеночной недостаточностью

Table 1. The distribution of patients with hepatic failure

Диагноз	Группа I		Группа II	
	Всего	Умерло	Всего	Умерло
Отравление фаллоидином	1	0	2	1
Отравление углеводородами	11	1	15	6
Отравление парацетамолом	11	2	16	7
Всего	23	3	33	14

Таблица 2. Гликемия, стандартный клиренс мочевины, коэффициенты корреляции между ними (r) и количественная оценка ДВС на этапах исследования в выделенных группах

Table 2. Glycemia, standard urea clearance, rank correlation coefficients between them and quantification of disseminated intravascular coagulation at the stages of the study in the selected groups

Этап	Гликемия, ммоль/л		Стандартный клиренс мочевины, мл/мин		r		ДВС	
	Группа I	Группа II	Группа I	Группа II	Группа I	Группа II	Группа I	Группа II
0	3,46 ± 0,28	3,41 ± 0,28	82,17 ± 11,28	81,00 ± 11,48	-0,481^	-0,774^	8,83 ± 1,72	8,19 ± 1,66
1	4,07 ± 0,57	7,49 ± 2,26*	81,17 ± 11,07	94,11 ± 15,96*	-0,302	0,636^	6,52 ± 1,56	6,70 ± 1,78
2	4,88 ± 1,08*	6,37 ± 1,75*	75,94 ± 6,23	92,67 ± 10,88*	-0,379	0,364	5,17 ± 2,21	4,67 ± 1,92*
3	5,37 ± 0,54*	5,46 ± 0,89*	73,17 ± 5,09	81,33 ± 7,81	-0,560^	0,219	3,04 ± 2,55*	4,42 ± 2,32*#

Примечание. Обозначены статистически значимые (p < 0,05) отличия от величин соответствующих показателей группы I на этапе 0 (\*) и на данном этапе (#); ^ – статистически значимые коэффициенты корреляции.

группе. Стандартный клиренс мочевины в основной группе незначительно снизился к этапу 3, в целом оставаясь стабильным. В группе «плацебо» клиренс быстро и статистически значимо повысился на этапах 1 и 2, а к этапу 3 снизился до исходной величины. На тех же этапах вычислены коэффициенты корреляции между содержанием глюкозы в крови и клиренсом мочевины (см. табл. 2). В основной группе сохранялась отрицательная корреляция между этими показателями на всех этапах, ослабевая на этапах 1 и 2 и восстановившись к этапу 3. В группе «плацебо» обратная корреляция после начала интенсивной терапии быстро становилась прямой с максимумом на этапе 1 и постепенно исчезала к этапу 3.

Количество пациентов с оценкой сознания по шкале ком Глазго ниже 10 в каждой группе сравнили по критерию  $\chi^2$ . В основной группе на этапе 0 оценка 8 баллов и ниже зафиксирована у 12 детей, на этапе 1 – у шести, на этапе 2 – у трех, на этапе 3 – у одного, в группе «плацебо» – соответственно у 10, 9, 8 и 9 пациентов; к этапу 3 различие становилось статистически значимым ( $p = 0,028$ ). В основной группе умерло 13 % участников, в группе сравнения – 42 % ( $p = 0,018$ ). Количественная выраженность ДВС представлена в табл. 2.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе гликемия на этапах интенсивной терапии нормализовалась плавно, без нарастания признаков белкового катаболизма (клиренс мочевины не повышался). В группе «плацебо» нарастание гликемии было скачкообразным в первые и вторые сутки лечения. Параллельно нарастал стандартный клиренс мочевины, который мы считали отражением катаболизма белка, поскольку признаков острой почечной недостаточности в группах не отмечено. Через 24 ч с момента начала интенсивной терапии отмечена достоверная прямая корреляция гликемии и клиренса мочевины ( $r = 0,783$ ;  $p = 0,020$ ). Наиболее логичным объяснением этого феномена мы считали усиленное освобождение аминокислот вследствие окислительного дезаминирования и глюконеогенеза. Применение надропарина, стимулируя липолиз в силу липопротеинлипазосвобождающего эффекта этого класса препаратов, обеспечивало глюконеогенез из глицерина и синтез ацетилкоэнзима А из свободных жирных кислот, исключая потребность в дезаминировании аминокислот. Замедленное восстановление уровня сознания у пациентов из группы «плацебо» мы связывали с повышенным белковым катаболизмом, который неизбежно сопровождается

освобождением аммиака, но за период наблюдения получить существенную разницу уровня сознания в группах не представилось возможным, поскольку седации подвергались все пациенты в силу необходимости искусственной вентиляции легких. Ожидаемым было значимое снижение проявлений ДВС к 4-му этапу в основной группе. Конечный результат (28-дневная летальность) в группе I значимо ниже, чем в группе II. Таким образом, в целом проверяемая гипотеза подтвердилась.

Таким образом, можно заключить, что НМГ, в частности надропарин, являются ценным компонентом интенсивной терапии детей с острой печеночной недостаточностью по следующим основаниям: будучи средством профилактики тромбообразования, надропарин смягчает реперфузию пораженных органов (в данном случае печени), способствуя плавной нормализации субстратного обмена; умеренная стимуляция липопротеинлипазы, как один из основных эффектов гепаринов, снижает дезаминирование аминокислот с целью глюконеогенеза.

## ВЫВОДЫ

1. Использование при интенсивной терапии пациентов с печеночной недостаточностью профилактических доз надропарина способствует снижению белкового катаболизма.

2. Надропарин в комплексе интенсивной терапии печеночной недостаточности вследствие экзогенных отравлений снижает риск как печеночной энцефалопатии, так и летальных исходов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вельтищев Ю.Е. Водно-солевой обмен ребенка. М.: Медицина, 1967. 325 с.  
Weltishchev Yu.E. Water-salt exchange of children. Moscow: Meditsina, 1967. 325 p. [In Russian].
2. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Максимова О.Г. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей. Новосибирск: Наука, 2012. 456 с.  
Kuznik B.I., Sturov V.G., Maksimova O.G. Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children. Novosibirsk: Nauka, 2012. 456 p. [In Russian].
3. Лоскутова С.А. Обоснование антикоагулянтной терапии у детей с гломерулонефритом. *Бюл. сиб. мед.* 2008; (7): 66–71.  
Loskutova S.A. The rationale for anticoagulant therapy in children with glomerulonephritis. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine.* 2008; (7): 66–71. [In Russian].
4. Чупрова А.В., Шмаков А.Н., Соловьев О.Н. Интенсификация терапии ДВС-синдрома у детей на

основе применения низкомолекулярных гепаринов. *Анестезиология и реаниматология*. 2002; (1): 29–31.

Chuprova A.V., Shmakov A.N., Solov'ev O.N. Intensification of therapy of DIC in children based on the use of low molecular weight heparins. *Anesteziology i reanimatologiya = Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2002; 1: 29–31. [In Russian].

5. Чупрова А.В., Лоскутова С.А., Шмаков А.Н. Контролируемая антикоагулянтная терапия в педиатрии. *Педиатрия*. 2004; (2): 52–57.

Chuprova A.V., Loskutova S.A., Shmakov A.N. Controlled anticoagulant therapy in pediatrics. *Pediatriya = Pediatrics*. 2004; (2): 52–57. [In Russian].

6. Chalmers E., Ganesen V., Liesner R., Maroo S., Nokes T., Saunders D., Williams M. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br. J. Haematol.* 2011; 154 (2): 196–207. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08543.x

7. Dabbous M.K., Sakr F.R., Malaeb D.N. Anticoagulant therapy in pediatrics. *J. Basic Clin. Pharm.* 2014; 5 (2): 27–33. doi: 10.4103/0976-0105.134947

8. Hofmann S., Knoefler R., Lorenz N., Siegert G., Wendisch J., Mueller D., Taut-Sack H., Dinger J., Kabus M. Clinical experiences with low-molecular weight heparins in pediatric patients. *Thromb. Res.* 2001; 103 (5): 345–353. doi: 10.1016/S0049-3848(01)00335-8

9. Law C., Raffini L. A guide to the use of anticoagulant drugs in children. *Paediatr. Drugs*. 2015; 17 (2): 105–114. doi: 10.1007/s40272-015-0120-x

10. Monagle P., Chan A.K., Goldenberg N.A., Ichord R.N., Journeycake J.M., Nowak-Gottl U., Vesely S.K. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141 (2, Suppl): 737S–801S. doi: 10.1378/chest.11-2308

11. Raffini L., Huang Y.S., Witmer C., Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics*. 2009; 124 (4): 1001–1008. doi: 10.1542/peds.2009-0768

#### Сведения об авторах:

**Шмаков А.Н.**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-6041-7607, <http://orcid.org/0000-0002-6214-3897>,  
e-mail: [shmakov1948@inbox.ru](mailto:shmakov1948@inbox.ru)

**Бударова К.В.**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9265-978X, e-mail: [bcv@yandex.ru](mailto:bcv@yandex.ru)

**Елизарьева Н.Л.**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0852-0372, e-mail: [lisa.nataly@mail.ru](mailto:lisa.nataly@mail.ru)

**Кохно В.Н.**, д.м.н., проф., ORCID: [orcid.org/0000-0002-5965-2594](http://orcid.org/0000-0002-5965-2594), e-mail: [kair2007@mail.ru](mailto:kair2007@mail.ru)

#### Information about authors:

**Shmakov A.N.**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-6041-7607,  
<http://orcid.org/0000-0002-6214-3897>, e-mail: [shmakov1948@inbox.ru](mailto:shmakov1948@inbox.ru)

**Budarova K.V.**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9265-978X, e-mail: [bcv@yandex.ru](mailto:bcv@yandex.ru)

**Elizareva N.L.**, doctor of medical sciences, assistant professor, ORCID: 0000-0002-0852-0372,  
e-mail: [lisa.nataly@mail.ru](mailto:lisa.nataly@mail.ru)

**Kohn V.N.**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: [orcid.org/0000-0002-5965-2594](http://orcid.org/0000-0002-5965-2594),  
e-mail: [kair2007@mail.ru](mailto:kair2007@mail.ru)

## СОСТОЯНИЕ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

Инна Евгеньевна КОРОЛЕВА<sup>1</sup>, Екатерина Эдуардовна АБРАМОВА<sup>2</sup>,  
Никита Львович ТОВ<sup>2</sup>, Елена Анатольевна МОВЧАН<sup>2</sup>,  
Юлия Владимировна ОВЕЧКИНА<sup>2</sup>, Анастасия Борисовна ЛОГИНОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Цель исследования – изучить состояние нутритивного статуса и выявить факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных на гемодиализе. **Материал и методы.** Обследовано 144 пациента на программном гемодиализе. Всем больным проводили общеклиническое и лабораторное обследование, исследовали липидный профиль, рассчитывали индекс массы тела, измеряли окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), определяли индекс ОТ/ОБ, выполняли интегральную многочастотную биоимпедансометрию, мультиспиральную компьютерную томографию брюшной полости. **Результаты.** У больных на программном гемодиализе выявлены гендерные особенности распределения абдоминальной жировой ткани и дислипидемии. У женщин происходит преимущественное накопление висцеральной жировой ткани, в то время как для мужчин характерно пропорциональное распределение подкожной и висцеральной жировой клетчатки в абдоминальной области. Женщины по сравнению с мужчинами имеют наиболее высокие показатели атерогенных фракций липопротеинов, уровень которых тесно связан с объемом висцеральной жировой ткани. Среди сопутствующей патологии у обследованных больных преобладают заболевания сердечно-сосудистой системы. В результате регрессионного анализа выявлено, что наиболее значимыми факторами риска для развития ИБС являются повышение содержания липопротеинов низкой плотности, для хронической сердечной недостаточности – увеличение окружности талии. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о необходимости контроля за состоянием нутритивного статуса у больных на гемодиализе для выявления и коррекции факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии.

**Ключевые слова:** гемодиализ, нутритивный статус, коморбидность, сердечно-сосудистые заболевания, биоимпедансометрия, мультиспиральная компьютерная томография.

**Конфликт интересов.** Авторы статьи декларируют, что не имеют конфликта интересов, связанных с материалами данной статьи.

**Автор для переписки:** Королева И.Е., e-mail: inna.koroleva.1986@inbox.ru

**Для цитирования:** Королева И.Е., Абрамова Е.Э., Тов Н.Л., Мовчан Е.А., Овечкина Ю.В., Логинова А.Б. Состояние нутритивного статуса и факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных на программном гемодиализе. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (1): 115–123. doi 10.15372/SSMJ20200116

Поступила в редакцию 05.11.2019

## THE STATE OF NUTRITIONAL STATUS AND ITS IMPACT ON THE LEVEL OF COMORBIDITY IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

Inna Yevgen'evna KOROLEVA<sup>1</sup>, Yekaterina Eduardovna ABRAMOVA<sup>2</sup>,  
Nikita I'vovich TOV<sup>2</sup>, Yelena Anatol'evna MOVCHAN<sup>2</sup>,  
Yuliya Vladimirovna OVECHKINA<sup>2</sup>, Anastasiya Borisovna LOGINOVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Regional Clinical Hospital  
630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52



The aim of the study was to investigate the nutritive status and identify risk factors for cardiovascular disease in patients on hemodialysis. **Material and methods.** 144 patients on program hemodialysis were examined. All patients underwent general clinical and laboratory examination, lipid profile was examined, body mass index was calculated, waist and hip circumference was measured, ratio of waist circumference to the circumference of hip was determined, abdominal integral multi-frequency bioimpedansometry and multispiral computed tomography were performed. **Results.** Gender features of distribution of abdominal adipose tissue and dyslipidemia in patients on program hemodialysis were revealed. Women have a predominant accumulation of visceral adipose tissue, while men are characterized by a proportional distribution of subcutaneous and visceral adipose tissue in the abdominal area. Women compared to men have higher rates of atherogenic lipoprotein fractions, which level is closely related to the volume of visceral adipose tissue. Among the comorbidities in the examined patients, diseases of the cardiovascular system predominate. The regression analysis revealed that the most significant risk factor for the development of coronary artery disease is an increase in low-density lipoproteins, for chronic heart failure – an increase in waist circumference. **Conclusions.** The data obtained indicate the need to monitor the nutritional status of patients on hemodialysis to identify and correct risk factors for cardiovascular disease.

**Key words:** hemodialysis, nutritional status, comorbidity, cardiovascular diseases, bioelectrical impedance analysis, multispiral computed tomography.

**Conflict of interests.** Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**Correspondence author:** Koroleva I. Ye., e-mail: inna.koroleva.1986@inbox.ru

**Citation:** Koroleva I. Ye., Abramova Ye. E., Tov N. L., Movchan Ye. A., Ovechkina Yu. V., Loginova A. B. The state of nutritional status and its impact on the level of comorbidity in patients on hemodialysis. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (1): 115–123. [In Russian]. doi 10.15372/SSMJ20200116

Received 05.11.2019

В последние годы количество больных с терминальной хронической почечной недостаточностью неуклонно возрастает как во всем мире, так и в Российской Федерации. Ежегодно количество этих пациентов увеличивается на 7 %, что в пять раз превышает темпы роста населения мира [1]. Несмотря на использование методов заместительной почечной терапии, способствующих увеличению продолжительности жизни, смертность у этой категории больных остается высокой. Актуальной проблемой пациентов на гемодиализе является недостаточность питания, распространенность которой, по данным разных авторов, встречается в 10–70 % случаев [2, 3]. В то же время около 40–50 % пациентов, находящихся на диализе, имеют избыточный вес или страдают ожирением [27, 29], и именно у этой категории больных отмечается более низкая летальность [7, 10, 19].

В общей популяции определена клиническая значимость накопления внутрибрюшного жира как фактора риска развития связанных с ожирением осложнений, таких как сахарный диабет, нарушения липидного спектра, артериальная гипертензия и атеросклероз. Несмотря на многочисленные исследования, в настоящее время связь сердечно-сосудистых заболеваний с абдоминальным ожирением у больных, получающих лечение программным гемодиализом, изучена недостаточно. По данным Российского регистра

заместительной почечной терапии в структуре летальности больных преобладает сердечно-сосудистая патология, 51,1 % [2]. Распространенность ишемической болезни сердца у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, составляет 40 %, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 10–30 раз выше, чем у общей популяции того же пола, возраста и расы [31].

Целью настоящего исследования было изучение состояния нутритивного статуса и выявление факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных на программном гемодиализе.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 144 пациента, получавших заместительную почечную терапию программным гемодиализом в отделении экстракорпоральной детоксикации, гемодиализа и переливания крови ГБУЗ НСО «Городская Новосибирская областная клиническая больница» и на базе ООО «Нефролайн-Новосибирск». Клинические исследования проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (1964 г. с поправками 2000 г.) и Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан

в Российской Федерации». У пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. Всем пациентам проводился бикарбонатный гемодиализ на аппаратах «искусственная почка» («Fresenius Medical Care», Германия) с использованием синтетических диализных мембран из полисульфона, воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса, капиллярных диализаторов с площадью 1,0–2,1 м<sup>2</sup>. Сеансы диализа проводились 3 раза в неделю по 4 часа. Продолжительность диализа составила от 4 до 298 месяцев (82,92 ± 72,54 мес.). У всех пациентов исследуемой группы диализ был адекватным (среднее значение Kt/v 1,3). Выполняли клинико-лабораторное обследование, исследовали показатели липидного профиля.

Антропометрические измерения включали определение массы тела, роста стоя; индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле как отношение массы тела в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат. Окружность талии (ОТ) измеряли на середине расстояния между нижним краем реберной дуги и вершиной гребня подвздошной кости по передней подмышечной линии. В соответствии с рекомендациями экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (2010 г.) в качестве критерия абдоминального ожирения для женщин рассматривалась ОТ ≥ 80 см, для мужчин ≥ 94 см [6]. Окружность бедер (ОБ) измеряли вокруг самой широкой части ягодиц. Рассчитывали индекс ОТ/ОБ, при значении более 0,85 у женщин и более 0,90 у мужчин тип распределения жира считали андроидным, при меньших значениях – гиноидным [5].

Для определения общей жировой массы тела выполняли интегральную многочастотную (5–1000 Гц) биоимпедансометрию с помощью прибора Body Composition Monitor (Fresenius Medical Care) с использованием одноразовых электродов.

Распределение абдоминального жира оценивали с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости на уровне IV–V поясничных позвонков. Исследования проводили на 16-срезовом компьютерном томографе Siemens Somatom Emotion 16 (Siemens AG, Германия) по низкодозовому протоколу с усредненной лучевой нагрузкой 0,06 мЗв. Расчет объема жировой ткани на полученных изображениях выполнялся полуавтоматически в лицензированном специальном программном пакете Volume, входящем в стандартное оснащение томографа.

Для определения характера распределения признаков использовали критерий Шапиро –

Уилка. Применяли стандартные методы описательной статистики: в случае нормального распределения признаков рассчитывали среднее арифметическое и стандартное отклонение, при распределении признаков, отличном от нормального, определяли медиану (Me), нижний (Q<sub>1</sub>) и верхний (Q<sub>3</sub>) квартили. Значимость различий между группами для качественных признаков оценивали с помощью точного критерия Фишера. Достоверность различий количественных признаков оценивали с помощью критерия Стьюдента при нормальном распределении и с использованием непараметрического теста Манна – Уитни при распределении, отличном от нормального. Исследование корреляционных связей проводили по ранговому методу Спирмена. Для определения влияния показателей нутритивного статуса на коморбидность выполняли пошаговый регрессионный анализ с определением нестандартизированного коэффициента В и коэффициента детерминации R<sup>2</sup>. Статистически значимыми считались различия при p < 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1. В соответствии с классификацией ВОЗ (1997 г.) у большинства пациентов значения ИМТ соответствовали норме. В соответствии с рекомендациями экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (2010), по данным измерений ОТ абдоминальное ожирение выявлено у 1/3 мужчин и 2/3 женщин. Согласно Европейским рекомендациям по клиническому питанию и метаболизму (2007 г.), для больных на гемодиализе рекомендованный уровень альбумина в крови должен составлять > 40 г/л, поэтому содержание альбумина менее 40 г/л мы рассматривали как гипоальбуминемию, которая была выявлена в 1/2 случаев. У 1/2 больных отмечалось повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) более 5 мг/л. При анализе структуры сопутствующей патологии установлено, что у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом, ведущее место занимает патология сердечно-сосудистой системы (табл. 2).

Учитывая гендерные особенности распределения абдоминального жира в организме, группа обследованных больных на программном гемодиализе была разделена по половому признаку (табл. 3). Женщины по сравнению с мужчинами имели более высокие показатели ИМТ, однако эти различия были статистически не достоверными.

**Таблица 1.** Клинико-лабораторная характеристика больных на программном гемодиализе

**Table 1.** Clinical and laboratory characteristics of patients on program hemodialysis

Показатель	Значение
Количество мужчин	89 (61,8 %)
Количество женщин	55 (38,2 %)
Продолжительность диализа, мес.	76,5 [20,5; 121,8]
Содержание гемоглобина, г/л	106 [90; 120]
Содержание альбумина, г/л	39,4 [36,1; 41,9]
Содержание альбумина < 40 г/л	83 (57,6 %)
Содержание альбумина ≥ 40 г/л	61 (42,4 %)
Содержание холестерина, ммоль/л	4,2 [3,6; 4,9]
Абсолютное количество лимфоцитов, × 10 <sup>9</sup> /л	1,4 [1,1; 1,7]
Содержание трансферрина, г/л	1,7 [1,5; 2,0]
Содержание СРБ, мг/л	5,0 [1,8; 10,5]
Содержание СРБ ≤ 5 мг/л	71 (49,3 %)
Содержание СРБ > 5 мг/л	73 (50,7 %)
ОТ мужчин, см	89 [80; 95]
≤ 94 см	59 (62,3 %)
> 94 см	30 (33,7 %)
ОТ женщин, см	90 [75; 95]
≤ 80 см	18 (32,7 %)
> 80	37 (62,3 %)
ОБ, см	93,5 [90; 103]
мужчины	93 [90; 98,5]
женщины	95 [88; 104]
ОТ/ОБ	0,92 [0,87; 0,95]
мужчины	0,9 [0,87; 0,96]
женщины	0,9 [0,85; 0,94]
ИМТ	
< 18,5 кг/м <sup>2</sup>	11 (7,6 %)
18,5–24,9 кг/м <sup>2</sup>	68 (47,2 %)
25,0–29,9 кг/м <sup>2</sup>	46 (32,0 %)
≥ 30,0 кг/м <sup>2</sup>	19 (13,2 %)

*Примечание.* Здесь и в табл. 2, 3 непрерывные переменные представлены в виде Ме [25 %; 75 %], номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования (*n*, %).

Критерии абдоминального ожирения по результатам измерения ОТ и ОБ также достоверно чаще выявлялись у женщин: женщин с ОТ ≥ 80 см было 23 (79,3 %), мужчин с ОТ ≥ 94 см – 11 (22,9 %),  $p = 0,0000$ ; количество женщин с соотношением ОТ/ОБ ≥ 0,85 составляло 24 (82,7 %), мужчин с соотношением ОТ/ОБ ≥ 0,9 – 29 (60,4 %),  $p = 0,0340$ . Кроме того, общая жировая масса по данным биоимпедансометрии, а также объем висцеральной (ВЖ) и подкожной жировой (ПЖ)

**Таблица 2.** Структура сопутствующей патологии у больных на программном гемодиализе

**Table 2.** The structure of comorbidity in patients on program hemodialysis

Заболевание	Значение (%)
Артериальная гипертензия	115 (79,9)
Стенокардия	27 (18,7)
Острый инфаркт миокарда в анамнезе	14 (9,7)
Сердечная недостаточность	65 (45,1)
Нарушения ритма сердца	17 (11,8)
Вторичная кардиомиопатия	42 (29,2)
Нарушение мозгового кровообращения с инсультом в анамнезе	8 (5,6)
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей	12 (8,3)
Сахарный диабет 2 типа с терапией инсулином	11 (7,6)
Сахарный диабет 1 типа	4 (2,8)
Вторичный гиперпаратиреоз	86 (59,7)
Третичный гиперпаратиреоз	7 (4,9)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	24 (16,7)
Язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки	32 (22,2)
Хронический панкреатит	31 (21,5)
Хронический холецистит (некалькулезный и калькулезный)	26 (18,0)
Хронические вирусные гепатиты	52 (36,1)
Заболевания кишечника	5 (3,5)
Остеохондроз позвоночника	21 (14,6)
Хронические заболевания легких	30 (20,8)
Злокачественные опухоли	3 (2,0)

ткани по результатам МСКТ у женщин были достоверно выше, чем у мужчин (см. табл. 3).

При проведении корреляционного анализа выявлено, что у больных, находящихся на программном гемодиализе, ИМТ и ОТ связаны с объемом ВЖ и ПЖ ткани в абдоминальной области. Однако ИМТ по сравнению с ОТ имел более сильную корреляционную связь с ВЖ ( $r = 0,421$ ;  $p = 0,0001$  и  $r = 0,389$ ;  $p = 0,0001$  соответственно) и ПЖ ( $r = 0,261$ ;  $p = 0,022$  и  $r = 0,263$ ;  $p = 0,021$  соответственно). Индекс ОТ/ОБ показал слабую положительную корреляционную связь с объемом подкожной жировой клетчатки ( $r = 0,239$ ;  $p = 0,036$ ). Показатель жировой массы по данным биоимпедансометрии имел положительные умеренной силы корреляционные связи с ИМТ ( $r = 0,552$ ;  $p = 0,0001$ ), ОТ ( $r = 0,463$ ;  $p = 0,0001$ ) и ОБ ( $r = 0,418$ ;  $p = 0,0001$ ), а также объемом ВЖ ( $r = 0,389$ ;  $p = 0,001$ ) и ПЖ ( $r = 0,359$ ;  $p = 0,0001$ ).

Таблица 3. Антропометрические показатели, результаты биоимпедансометрии и МСКТ у больных на программном гемодиализе

Table 3. Anthropometric measurements, results of bioimpedancemetry and multispiral computed tomography in patients on program hemodialysis

Показатель	В целом по группе, <i>n</i> = 77	Мужчины, <i>n</i> = 48	Женщины, <i>n</i> = 29	<i>p</i>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,1 [21,4; 26,5]	24,2 [21,1; 26,7]	24,7 [22,2; 29,7]	0,101
18,5–24,9, кг/м <sup>2</sup>	47 (61,0 %)	29 (54,2 %)	18 (55,2 %)	0,540
25,0–29,9, кг/м <sup>2</sup>	21 (27,3 %)	15 (37,5 %)	6 (27,6 %)	0,230
30,0 кг/м <sup>2</sup> и более	9 (11,7 %)	4 (8,3 %)	5 (17,2 %)	0,206
ОТ, см	93 [90; 101]	86 [80; 94]	90 [85; 96]	0,192
ОТ/ОБ	0,92 [0,87; 0,96]	0,9 [0,87; 0,96]	0,9 [0,89; 0,95]	0,548
Жировая масса, %	32,5 [16,3; 48,3]	36,5 [18,3; 54,8]	27,5 [13,7; 41,3]	0,0001
Объем ВЖ, мм <sup>3</sup>	294 [202; 432]	274,0 [166,5; 362,6]	296,0 [225,5; 491,0]	0,014
Объем ПЖ, мм <sup>3</sup>	327 [206; 472]	248,5 [174,0; 367,0]	477,0 [381,5; 560,5]	0,0001

Примечание. *p* – значимость различий между мужчинами и женщинами.

Как у мужчин, так и у женщин выявлены различной силы положительные корреляционные связи между антропометрическими показателями. У женщин они были тесно связаны с объемом ВЖ: обнаружены умеренной силы положительные корреляционные связи объема ВЖ с ИМТ ( $r = 0,651$ ;  $p = 0,0001$ ), ОТ ( $r = 0,449$ ;  $p = 0,015$ ) и ОБ ( $r = 0,371$ ;  $p = 0,048$ ). Показатель жировой массы по данным биоимпедансометрии у женщин также положительно коррелировал с объемом ВЖ ( $r = 0,539$ ;  $p = 0,003$ ), что свидетельствует о преимущественном накоплении ВЖ ткани в брюшной полости. Кроме того, выявлена умеренной силы положительная корреляционная связь ИМТ с объемом ПЖ ( $r = 0,440$ ;  $p = 0,017$ ). У мужчин статистически значимой корреляции между антропометрическими показателями и объемом ВЖ и ПЖ не выявлено, вместе с тем отмечается умеренной силы положительная корреляционная связь между объемом ВЖ и ПЖ ( $r = 0,483$ ;  $p = 0,001$ ), что может свидетельствовать о пропорциональном распределении абдоминальной жировой клетчатки у мужчин.

В результате сравнительного анализа показателей липидного профиля установлено, что у женщин уровни общего холестерина ( $p = 0,049$ ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ( $p = 0,02$ ) были значимо выше, чем у мужчин. Корреляционный анализ показал наличие у женщин положительной умеренной силы корреляционной связи объема ВЖ с содержанием ЛПНП ( $r = 0,455$ ;  $p = 0,013$ ) и триглицеридов ( $r = 0,451$ ;  $p = 0,014$ ). Площадь ВЖ имела умеренной силы корреляционную связь только с уровнем триглицеридов ( $r = 0,395$ ;  $p = 0,034$ ). Кроме того, выявлены отрицательные умеренной силы корреляци-

онные связи площади ПЖ с содержанием общего холестерина ( $r = -0,432$ ;  $p = 0,019$ ) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ( $r = -0,472$ ;  $p = 0,010$ ). У мужчин статистически значимых корреляционных связей объема и площади ВЖ и ПЖ с показателями липидного обмена не отмечено. Ни у мужчин, ни у женщин статистически значимых корреляционных связей между результатами антропометрии и показателями липидного спектра не обнаружено.

Регрессионный анализ продемонстрировал более значимую роль ОТ ( $R^2 = 0,318$ ;  $B = 1,3$ ;  $p = 0,001$ ) и ОБ ( $R^2 = 0,472$ ;  $B = 0,7$ ;  $p = 0,0001$ ) по сравнению с ИМТ и объемом и площадью ПЖ и ВЖ в риске развития хронической сердечной недостаточности у больных на гемодиализе. Содержание ЛПНП было доминирующим в риске развития ИБС ( $R^2 = 0,292$ ;  $B = 130$ ;  $p = 0,02$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Ожирение и избыточный вес представляют собой глобальную клиническую проблему с тенденцией к увеличению как в развивающихся, так и в развитых странах мира. Определена клиническая значимость накопления внутрибрюшного жира как фактора риска развития связанных с ожирением осложнений, таких как сахарный диабет, нарушения липидного спектра, артериальная гипертензия и атеросклероз [30]. В свою очередь уменьшение висцерального жира коррелирует с уменьшением количества связанных с ожирением факторов риска сердечно-сосудистой патологии. Нарушения липидного и углеводного обмена могут быть также связаны с распределением абдоминального жира.



У больных с хронической болезнью почек наблюдается изменение состава тела: уменьшение объема мышечной массы и увеличение объема жировой массы. У мужчин большая выживаемость обусловлена более высоким уровнем жировой массы, а у женщин – как жировой, так и мышечной [23]. Кроме того, у больных на гемодиализе по сравнению со сходными по возрасту пациентами контрольной группы площадь висцерального жира значительно больше, чем подкожного [24]. У пациентов без сахарного диабета, находящихся на программном гемодиализе, накопление ВЖ происходит независимо от ИМТ и может быть ассоциировано с нарушением липидного профиля. По данным T. Yurugi et al. [32], увеличение площади ВЖ у больных на гемодиализе встречается чаще, чем высокий ИМТ, а также высокий уровень ЛПНП и триглицеридов. У гемодиализных пациентов по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по полу и возрасту, отмечалось уменьшение площади абдоминальных мышц [25].

A.C. Cordeiro et al. [12] выявили связь абдоминального ожирения с воспалением и белково-энергетической недостаточностью и, как следствие, увеличением риска смерти. Это исследование подтверждает гипотезу, что распределение жировой клетчатки в организме может оказывать различное влияние на исход заболевания. Выявлена связь абдоминального жира с кальцификацией коронарных артерий у пациентов с додиализной хронической болезнью почек и на программном гемодиализе и определена его потенциальная роль как фактора сердечно-сосудистого риска при уремии [12, 26].

Висцеральное ожирение связано с нарушенным липидным обменом, провоспалительной активностью и инсулинрезистентностью как в общей популяции, так и у больных на гемодиализе [11, 13, 14, 22]. Именно накопление жировой массы в абдоминальной области достоверно ассоциировано с уровнем высокочувствительного СРБ в сыворотке крови [18]. Кроме того, выявлена связь висцерального ожирения с воспалением и атеросклерозом и, как следствие, сердечно-сосудистыми событиями и смертностью у диализных пациентов [13, 17, 20, 29].

У пациентов на программном гемодиализе, имеющих площадь ВЖ ткани 100 см<sup>2</sup> и более, выявлена значительно более высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний, особенно ИБС, увеличение содержания сывороточных триглицеридов и существенное снижение уровня ЛПВП [21]. Кроме того, доказана ассоциация между абдоминальным ожирением, установленным на

основании ОТ, ИМТ и показателями липидного профиля у больных на гемодиализе.

S. Veve et al. [8] показали, что гипертриглицеридемия сочетается с абдоминальным ожирением и высоким ИМТ. В ходе исследования выявлены гендерные особенности: у мужчин отмечалась положительная корреляция уровня триглицеридов с ОТ и ИМТ, тогда как отрицательная корреляция между ЛПВП и окружностью талии определялась как у мужчин, так и у женщин. О.В. Ртищева и О.Ф. Калеев [4] показали, что у женщин содержание атерогенных фракций холестерина в сыворотке крови достоверно больше, чем у мужчин, независимо от степени ухудшения фильтрационной функции почек.

У пациентов на гемодиализе отмечается высокая распространенность сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [9, 16]. Дислипидемия является признанным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний как в общей популяции, так и у диализных больных. Однако, по мнению ряда авторов, связь между дислипидемией и сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов на гемодиализе не так очевидна, как в общей популяции [15, 28]. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для определения влияния концентраций липопротеинов на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных на программном гемодиализе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование показало, что у больных на гемодиализе с одинаковой частотой встречались нормальные и повышенные значения ИМТ, значительно реже отмечался дефицит массы тела.

В ходе исследования выявлены гендерные особенности распределения абдоминальной жировой ткани и дислипидемии у больных на программном гемодиализе. У женщин происходит преимущественное накопление ВЖ ткани, в то время как для мужчин характерно пропорциональное распределение ПЖ и ВЖ клетчатки в абдоминальной области. Женщины по сравнению с мужчинами имеют наиболее высокие показатели атерогенных фракций липопротеинов, уровень которых тесно связан с объемом ВЖ ткани. У мужчин связи объема и площади ВЖ и ПЖ с показателями липидного обмена не выявлено.

Среди сопутствующей патологии преобладают заболевания сердечно-сосудистой системы. Регрессионный анализ показал, что наиболее значимыми факторами риска для развития ИБС и хронической сердечной недостаточности являются соответственно увеличение содержания ЛПНП и ОТ. Полученные данные свидетель-

ствуют о необходимости контроля за состоянием нутритивного статуса у больных на гемодиализе для выявления и коррекции факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2011 гг. Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая. *Нефрология и диализ*. 2014; (1): 11–127.

Bikbov B.T., Tomilina N.A. Renal replacement therapy for ESRD patients in Russian Federation, 1998–2011. Report of Russian RRT Registry. Part 1. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis*. 2014; (1): 11–127.

2. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. Отчет по данным регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть вторая. *Нефрология и диализ*. 2016; 18 (2): 98–164.

Bikbov B.T., Tomilina N.A. The contingent and treatment quality indicators in patients on replacement therapy of end stage renal disease in the Russian Federation in 1998–2013 years. Report of the Register of Renal Replacement Therapy of the Russian Dialysis Society. Part II. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis*. 2016; 18 (2): 98–164.

3. Милованов Ю.С., Милованова Н.И. Нарушения нутритивного статуса при почечной недостаточности. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.

Milovanov Yu.S., Milovanova N.I. Disorders of nutritional status in renal failure. Moscow: GEOTAR-Media, 2016.

4. Ртищева О.В., Калеев О.Ф. Возрастно-половые особенности показателей липидного обмена у больных, получающих лечение программным гемодиализом. *Клин. нефрология*. 2010; (4): 55–58.

Rtishcheva O.V., Kaleev O.F. Age-sex characteristics of lipid metabolism in patients receiving treatment with program hemodialysis. *Klinicheskaya nefrologiya = Clinical Nephrology*. 2010; (4): 55–58.

5. Al-Daghri N.M., Al-Attas O.S., Alokail M.S., Alkharfy K.M., Charalampidis P., Livadas S., Kollias A., Sabico S.L., Chrousos G.P. Visceral adiposity index is highly associated with adiponectin values and glycaemic disturbances. *Eur. J. Clin. Invest.* 2013; 43 (2): 183–189. doi: 10.1111/eci.12030

6. Amato M.C., Giordano C., Galia M., Criscimanna A., Vitabile S., Midiri M., Galluzzo A., AlkaMeSy Study Group. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiome-

tabolic risk. *Diabetes Care*. 2010; 33 (4): 920–922. doi: 10.2337/dc09-1825

7. Badve S.V., Paul S.K., Klein K., Clayton P.A., Hawley C.M., Brown F.G., Boudville N., Polkinghorne K.R., McDonald S.P., Johnson D.W. The association between body mass index and mortality in incident dialysis patients. *PLoS One*. 2014; 16; 9 (12): e114897. doi: 10.1371/journal.pone.0114897

8. Bevc S., Potočnic A., Hojs R. Lipids, waist circumference and body mass index in haemodialysis patients. *J. Int. Med. Res.* 2011; 39 (3): 1063–1074. doi: 10.1177/147323001103900341

9. Burmeister J.E., Mosmann C.B., Costa V.B., Saraiva R.T., Grandi R.R., Bastos J.P., Goncalves L.F., Rosito G.A. Prevalence of cardiovascular risk factors in hemodialysis patients – The CORDIAL study. *Arq. Bras. Cardiol.* 2014; 102 (5): 473–480. doi: 0.5935/abc.20140048

10. Chazot C., Deleaval P., Bernollin A.L., Vo-Van C., Lorriaux C., Hurot J.M., Mayor B., Jean G. Target weight gain during the first year of hemodialysis therapy is associated with patient survival. *Nephron. Clin. Pract.* 2014; 126 (3): 128–134. doi: 10.1159/000362211

11. Chen H.Y., Lin C.C., Chiu Y.L., Hsu S.P., Pai M.F., Yang J.Y., Peng Y.S. Serum fetuin A and chemerin levels correlate with hepatic steatosis and regional adiposity in maintenance hemodialysis patients. *PLoS One*. 2012; 7 (7): e38415. doi: 10.1371/journal.pone.0038415

12. Cordeiro A.C., Qureshi A.R., Lindholm B., Amparo F.C., Tito-Paladino-Filho A., Perini M., Lourenco F.S., Pinto I.M., Amodeo C., Carrero J.J. Visceral fat and coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28, Suppl. 4: iv152–iv159. doi: 10.1093/ndt/gft250

13. Cordeiro A.C., Qureshi A.R., Stenvinkel P., Heimbürger O., Axelsson J., Barany P., Lindholm B., Carrero J.J. Abdominal fat deposition is associated with increased inflammation, protein-energy wasting and worse outcome in patients undergoing haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25 (2): 562–568. doi: 10.1093/ndt/gfp492

14. DeNino W.F., Tchernof A., Dionne I.J., Toth M.J., Ades P.A., Sites C.K., Poehlman E.T. Contribution of abdominal adiposity to age-related difference in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy nonobese women. *Diabetes Care*. 2001; 24 (5): 925–932. doi: 10.2337/diacare.24.5.925

15. Ferreira J.P., Couchoud C., Gregson J., Tiple A., Glowacki F., London G., Agarwal R., Rossignol P. Angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers, beta-blockers or both in incident end-stage renal disease patients without cardiovascular disease: a propensity-matched longitudinal cohort study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019; 34 (7): 1216–1222. doi: 10.1093/ndt/gfy378

16. Heerspink H.J., Ninomiya T., Zoungas S., de Zeeuw D., Grobbee D.E., Jardine M.J., Gallagher M., Roberts M.A., Cass A., Neal B., Perkovic V. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009; 373 (9668): 1009–1015. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60212-9
17. Honda H., Qureshi A.R., Axelsson J., Heimbürger O., Suliman M.E., Barany P., Stenvinkel P., Lindholm B. Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86 (3): 633–638. doi: 10.1093/ajcn/86.3.633
18. Ishimura E., Okuno S., Tsuboniwa N., Shoji S., Yamakawa T., Nishizawa Y., Inaba M. Relationship between fat mass and serum high-sensitivity C-reactive protein levels in prevalent hemodialysis patients. *Nephron Clin. Pract.* 2011; 119 (4): 283–288. doi: 10.1159/000328931
19. Kalantar-Zadeh K., Rhee C.M., Chou J., Ahmadi S.F., Park J., Chen J.L., Amin A.N. The obesity paradox in kidney disease: how to reconcile it with obesity management. *Kidney Int. Rep.* 2017; 2 (2): 271–281. doi: 10.1016/j.ekir.2017.01.009
20. Kato A., Ishida J., Endo Y., Takita T., Furuhashi M., Maruyama Y., Odamaki M. Association of abdominal visceral adiposity and thigh sarcopenia with changes of arteriosclerosis in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26 (6): 1927–1976. doi: 10.1093/ndt/gfq652
21. Moriyama Y., Eriguchi R., Sato Y., Nakaya Y. Chronic hemodialysis patients with visceral obesity have a higher risk for cardiovascular events. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2011; 20 (1): 109–117.
22. Neeland I.J., Turer A.T., Ayers C.R., Powell-Wiley T.M., Vega G.L., Farzaneh-Far R., Grundy S.M., Khera A., McGuire D.K., de Lemos J.A. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA*. 2012; 308 (11): 1150–1159. doi: 10.1001/2012.jama.1113
23. Noori N., Kovesdy C.P., Dukkipati R., Kim Y., Duong U., Bross R., Oreopoulos A., Luna A., Benner D., Kopple J.D., Kalantar-Zadeh K. Survival predictability of lean and fat mass in men and women undergoing maintenance hemodialysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 92 (5): 1060–1070. doi: 10.3945/ajcn.2010.29188.
24. Odamaki M., Furuya R., Ohkawa S. Altered abdominal fat distribution and its association with the serum lipid profile in non-diabetic haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14 (10): 2427–2432.
25. Ohkawa S., Odamaki M., Ikegaya N., Hibi I., Miyaji K., Kumagai H. Association of age with muscle mass, fat mass and fat distribution in non-diabetic haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 945–951. doi: 10.1093/ndt/gfh643
26. Okamoto T., Hatakeyama S., Kodama H., Horiguchi H., Kubota Y., Kido K., Momota M., Hosogoe S., Tanaka Y., Takashima T., Saitoh F., Suzuki T., Ohyama C. The relationship between poor nutritional status and progression of aortic calcification in patients on maintenance hemodialysis. *BMC Nephrol.* 2018; 19 (1): 71. doi: 10.1186/s12882-018-0872-y
27. Panzetta G., Abaterusso C. Obesity in dialysis and reverse epidemiology: true or false? *G. Ital. Nefrol.* 2010; 27 (6): 629–638.
28. Portoles J., Lopez-Gomez J.M., Aljama P. Riesgo cardiovascular en hemodialisis en España: prevalencia, pautas de actuación y objetivos (estudio MAR). *Nefrología*. 2005; 25 (3): 297–306.
- Portoles J., Lopez-Gomez J.M., Aljama P. Cardiovascular risk in hemodialysis in Spain: prevalence, management and target results (MAR study). *Nefrología = Nephrology*. 2005; 25 (3): 297–306. [In Spain].
29. Postorino M., Marino C., Tripepi G., Zoccali C., CREDIT (Calabria Registry of Dialysis and Transplantation) Working Group. Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53 (15): 1265–1272. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.040
30. Ryo M., Kishida K., Nakamura T., Yoshizumi T., Funahashi T., Shimomura I. Clinical significance of visceral adiposity assessed by computed tomography: A Japanese perspective. *World J. Radiol.* 2014; 6 (7): 409–416. doi: 10.4329/wjr.v6.i7.409
31. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C., Coresh J., Culleton B., Hamm L.L., McCullough P.A., Kasiske B.L., Kelepouris E., Klag M.J., Parfrey P., Pfeffer M., Raij L., Spinosa D.J., Wilson P.W. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003; 108 (17): 2154–2169. doi: 10.1161/01.CIR.0000095676.90936.80
32. Yurugi T., Morimoto S., Okamoto T., Amari Y., Kasuno Y., Fukui M., Nakajima F., Nishikawa M., Iwasaka T. Accumulation of visceral fat in maintenance hemodialysis patients. *Clin. Exp. Nephrol.* 2012; 16 (1): 156–163. doi: 10.1007/s10157-011-0544-8

**Информация об авторах:**

**Королева И.Е.**, e-mail: inna.koroleva.1986@inbox.ru

**Абрамова Е.Э.**, к.м.н., e-mail: eamed1974@mail.ru

**Тов Н.Л.**, д.м.н., проф., e-mail: nikita.tov@gmail.ru

**Мовчан Е.А.**, д.м.н., e-mail: emovchan@gmail.ru

**Овечкина Ю.В.**, к.м.н., e-mail: jbaboshkina@mail.ru

**Логина А.Б.**, e-mail: Anastasiavinci@ngs.ru

**Information about authors:**

**Koroleva I.Ye.**, e-mail: inna.koroleva.1986@inbox.ru

**Abramova Ye.E.**, candidate of medical science, e-mail: eamed1974@mail.ru

**Tov N.L.**, doctor of medical science, professor, e-mail: nikita.tov@gmail.ru

**Movchan Ye.A.**, doctor of medical science, e-mail: emovchan@gmail.ru

**Ovchikina Yu.V.**, candidate of medical science, e-mail: jbaboshkina@mail.ru

**Loginova A.B.**, e-mail: Anastasiavinci@ngs.ru



## ОСОБЕННОСТИ «ПОЗДНИХ» НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ В УСЛОВИЯХ РЕГИОНАЛЬНОГО (ОБЛАСТНОГО) ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА

Тамара Владимировна БЕЛОУСОВА<sup>1</sup>, Ирина Владимировна АНДРЮШИНА<sup>1</sup>,  
Ольга Леонидовна БЫКАДОРОВА<sup>2</sup>, Ирина Геннадьевна ГРИНБЕРГ<sup>2</sup>,  
Татьяна Александровна ГОРБАТЫХ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>2</sup> Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Цель исследования – изучить основные факторы, предрасполагающие к рождению детей на сроках гестации 34–36 недель, особенности течения неонатального периода, структуру заболеваемости и смертности в условиях регионального перинатального центра. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ 380 медицинских карт стационарного больного пациентов областного перинатального центра ГБУЗ НСО «ГНОКБ», родившихся на сроках гестации 34–36 недель, за 2017–2018 гг. **Результаты и их обсуждение.** Все женщины с преждевременным поздним родоразрешением имели отягощенный соматический и/или акушерско-гинекологический анамнез. 70 % женщин были родоразрешены оперативным путем. Антропометрические характеристики поздних недоношенных детей в 85 % случаев соответствовали гестационному возрасту, у большинства из них неонатальный период протекал с развитием дыхательных нарушений, гипербилирубинемии, низкой толерантности к энтеральному питанию. Дети с меньшим гестационным возрастом более длительное время нуждались в респираторной поддержке. В связи с тяжелым состоянием при рождении около 40 % детей переведены из родильного зала в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Четверть «поздних» недоношенных получали медицинскую помощь исключительно в условиях детского отделения перинатального центра. Показатель летальности составил 1 %. Таким образом, «поздние» недоношенные дети – это особая категория новорожденных, при выхаживании которых необходимо осуществлять своевременную диагностику патологических состояний, а также профилактику нарушений адаптации, особенно в ранний неонатальный период.

**Ключевые слова:** поздние недоношенные, новорожденные, нарушения адаптации в неонатальном периоде, структура заболеваемости.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Автор для переписки:** Белоусова Т.В., e-mail: belousovatv@ngs.ru.

**Для цитирования:** Белоусова Т.В., Андрюшина И.В., Быкадорова О.Л., Гринберг И.Г., Горбатых Т.А. Особенности «поздних» недоношенных детей, родившихся в условиях регионального (областного) перинатального центра. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (1): 124–130. doi 10.15372/SSMJ20200117

Поступила в редакцию 25.09.2019

## FEATURES OF LATE PRETERM INFANTS IN THE CONDITIONS OF THE REGIONAL PERINATAL CENTER

Tamara Vladimirovna BELOUSOVA<sup>1</sup>, Irina Vladimirovna ANDRYUSHINA<sup>1</sup>,  
Olga Leonidovna BYKADOROVA<sup>2</sup>, Irina Gennadievna GRINBERG<sup>2</sup>,  
Tatiana Aleksandrovna GORBATYKH<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

<sup>2</sup> State Novosibirsk Regional Clinical Hospital  
630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

The purpose of the study was to investigate the main factors predisposing to the birth of children at gestational age of 34–36 weeks, the features of the course of the neonatal period, the structure of morbidity and mortality in the conditions of the regional perinatal center. **Material and methods.** A retrospective analysis of 380 medical records of an inpatient patient of the Regional Perinatal Center of State Novosibirsk Regional Clinical Hospital born on a gestational age of 34–36 weeks for 2017–2018 was performed. **Results and discussion.** All women with premature late delivery had a burdened somatic and/or obstetric-gynecological history. 70 % of women were delivered by surgery. The anthropometric characteristics of late preterm infants in 85 % of cases corresponded to gestational age, in most of them the neonatal period proceeded with the development of respiratory disorders, hyperbilirubinemia, and low tolerance to enteral nutrition. Children with less gestational age needed respiratory support for a longer time. Due to the difficult condition at birth, about 40 % of the children were transferred from the maternity ward to the intensive care unit of the newborn. A quarter of late premature infants received medical care exclusively in a maternity hospital. The mortality rate was 1 %. Thus, late premature babies are a special category of newborns, when nursing which it is necessary to carry out timely diagnosis of pathological conditions, as well as the prevention of adaptation disorders, especially in the early neonatal period.

**Key words:** late premature infants, neonatal adaptation disorders, structure of morbidity.

**Conflict of interests.** Authors declare that they have no potential conflict of interests.

**Correspondence author:** Belousova T.V., e-mail: belousovatv@ngs.ru

**Citation:** Belousova T.V., Andryushina I.V., Bykadorova O.L., Grinberg I.G., Gorbatykh T.A. Features of late preterm infants in the conditions of the regional perinatal center. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (1): 124–130. [In Russian]. doi 10.15372/SSMJ20200117

Received 25.09.2019

По данным ВОЗ, недоношенными в общей популяции рождаются 10 % детей [2]. По классификации Национального института детского здоровья и развития человека, 2006 г. (National institute of child health and human development), к категории «поздних» недоношенных относятся дети, родившиеся на сроке гестации 34 0/7–36 6/7 недель (англ. late preterm). В целом они составляют до 76 % всех преждевременных родов [1, 6, 8, 9]. Кроме того, в структуре неонатальной заболеваемости и смертности большую долю занимают именно недоношенные дети [4, 5]. В настоящее время внимание неонатологов во всем мире акцентировано на данной подгруппе недоношенных детей в связи с высоким уровнем их заболеваемости и повышенным риском смертности по сравнению с доношенными детьми, а также с большей частотой нарушения психомоторного развития. В частности, недоношенность на современном этапе – основная причина смерти новорожденных детей во всем мире и вторая по значимости причина детской смертности. Смертность недоношенных новорожденных (в первый месяц жизни) составляет 40 % всей смертности детей в возрасте до пяти лет [2, 3].

Таким образом, понимание проблем уязвимости «поздних» недоношенных позволяет своевременно прогнозировать степень выраженности физиологических и метаболических дисфункций, увеличивая выживаемость данной группы новорожденных без тяжелых нарушений показателей здоровья.

Цель исследования: изучить основные факторы, предрасполагающие к рождению детей на сроках гестации 34 0/7–36 6/7 недель («поздних» недоношенных), особенности течения у них неонатального периода, структуру заболеваемости и летальности в условиях регионального (областного) перинатального центра.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 380 медицинских карт стационарного больного пациентов областного перинатального центра ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», родившихся на сроках гестации 34 0/7 – 36 6/7 за период 2017–2018 гг. Критерием включения ребенка в исследование являлся гестационный возраст (ГВ) 34 0/7–36 6/7 недель. Проанализированы особенности течения беременности и родов у матерей «поздних» недоношенных детей, а также характеристики неонатального периода у данной группы новорожденных. Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ( $M \pm SD$ ), номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования ( $n, \%$ ).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего за период наблюдения в областном перинатальном центре родилось 4063 ребенка, в том числе от преждевременных родов – 630

(15,5 %), из них «поздних» недоношенных – 380 (60 %). Возраст матерей составил  $30,8 \pm 6,1$  года. По паритету родов преобладали повторнородящие – 273 (73,6 %). Все женщины имели отягощенный соматический и/или акушерско-гинекологический анамнез. Так, у 134 (36,1 %) во время беременности диагностированы фетоплацентарная недостаточность и нарушение маточно-плацентарного кровотока (у 80 (21,6 %) отмечались субкомпенсированная (2-й степени) или декомпенсированная (3-й степени) формы). В 51 (13,8 %) случаев беременность протекала с угрозой прерывания, у 47 (12,7 %) женщин выявлена истмико-цервикальная недостаточность. Кроме того, 90 (24,3 %) беременных имели урогенитальные инфекции, преэклампсия была диагностирована у 45 (12,1 %), гестационную артериальную гипертензию имели 48 (12,9 %) беременных; 12 (3,2 %) женщин наблюдались с диагнозом В23 (беременные с ВИЧ-инфекцией). Одноплодные беременности составили 361 (95 %) случай, многоплодные – 9 (2,4 %), из них восемь двоен, одна тройня.

Роды протекали с преждевременным излитием околоплодных вод в 55 (14,8 %) случаев, 118 (31,1 %) родов произошли через естественные родовые пути, в 262 (69 %) случаев возникли показания к оперативному родоразрешению путем операции кесарева сечения. Выбор способа родоразрешения в зависимости от срока гестации представлен в табл. 1, из которой следует, что оперативный путь родоразрешения преобладал в группе новорожденных с ГВ 36 недель. Длительный безводный период отмечен в 38 (10,2 %) случаев родов, средняя его продолжительность составила  $40,7 \pm 3,3$  часа. Показаниями к оперативному родоразрешению в большинстве случаев явились сочетанные (со стороны матери и плода) факторы. Антенатальная профилактика респи-

раторного дистресс-синдрома новорожденных в полном объеме проведена 64 (17,3 %) роженицам.

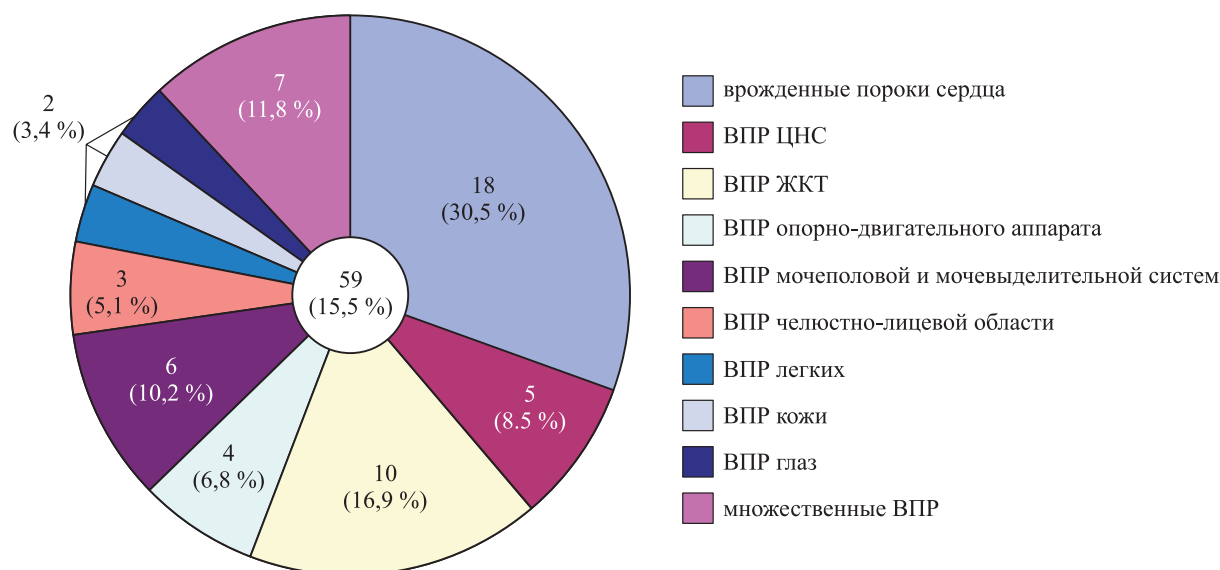
По ГВ на момент рождения дети распределились следующим образом: на 34-й неделе гестации родилось 99 (26,1 %), на 35-й неделе – 97 (25,5 %), на 36-й неделе – 184 (48,4 %). Антропометрические характеристики «поздних» недоношенных детей (см. табл. 1) при рождении в основном соответствовали ГВ. Оценку физического развития проводили по кривым роста Фентон отдельно для детей женского и мужского пола [10]. В среднем масса тела при рождении у «поздних» недоношенных детей составила  $2524,2 \pm 530,6$  г, длина тела –  $48,1 \pm 3,3$  см. Признаки задержки внутриутробного развития среди недоношенных с ГВ 34 нед. были выявлены у 14 (14,1 %) детей, среди недоношенных с ГВ 35 нед. – у 11 (11,3 %), среди недоношенных с ГВ 36 нед. – у 32 (17,4 %). Таким образом, частота задержки внутриутробного развития в группе «поздних» недоношенных детей составила 57 (15 %). Патологическая убыль первоначальной массы тела имела место у 44 (11,6%) «поздних» недоношенных.

В целом, в состоянии асфиксии родилось 89 (23,4 %) детей, в том числе в тяжелой степени – 16 (4,2 %) детей, в умеренной асфиксии – 74 (19,47 %). Врожденные пороки развития выявлены у 59 (15,5 %) детей (рисунок), в том числе хромосомная патология в виде синдрома Дауна у 6 (1,2 %) детей. Неонатальный период у большинства детей – 250 (65,8 %), протекал с развитием дыхательных нарушений, которые были обусловлены кардиореспираторной депрессией, респираторным дистресс-синдромом, транзиторным тахипноэ новорожденных. Патологическая гипербилирубинемия диагностирована у 160 (42,1 %) детей, низкая толерантность к энтеральному питанию – у 130 (34,2 %) детей. Признаки внутриутробной инфекции выявлены у 53 (14 %)

**Таблица 1.** Способы родоразрешения и антропометрические характеристики «поздних» недоношенных в зависимости от срока гестации

**Table 1.** Delivery methods and anthropometric characteristics of late preterm infants depending on the gestation period

Параметр	Срок гестации		
	34 нед. (n = 99)	35 нед. (n = 97)	36 нед. (n = 184)
Способ родоразрешения			
оперативные роды, n (%)	56 (56,6)	51 (52,6)	262 (69,6)
самопроизвольные роды, n (%)	43 (43,4)	46 (47,4)	118 (30,4)
Масса тела, г	$2292,5 \pm 482,9$	$2505,4 \pm 512,3$	$2666,0 \pm 498,5$
Длина тела, см	$46,4 \pm 3,8$	$47,9 \pm 2,9$	$49,0 \pm 3,3$
Окружность головы, см	$31,9 \pm 1,5$	$32,7 \pm 1,6$	$33,2 \pm 1,5$
Окружность груди, см	$29,6 \pm 2,4$	$30,6 \pm 2,1$	$30,8 \pm 2,4$



**Рис.** Структура врожденных пороков развития (ВПП) у «поздних» недоношенных детей  
**Fig.** The structure of congenital malformation in late premature infants

пациентов, диабетическая фетопатия – у 28 (7,4 %), гипогликемия – у 25 (6,6 %), внутрижелудочковые кровоизлияния – у 14 (3,7 %), геморрагическая болезнь новорожденных – у 6 (1,6 %).

В частности, при указанных выше патологических состояниях неинвазивной респираторной поддержки потребовали 108 (28,4 %) от общего количества «поздних» недоношенных, а проведения искусственной вентиляции легких – 45 (11,8 %), в том числе 6 (1,6 %) – на фоне эндотрахеального введения сурфактанта. Средняя продолжительность проведения респираторной поддержки составила 37,5 ч. Из табл. 2 следует, что «поздние» недоношенные с меньшим ГВ более длительное время нуждались в респираторной поддержке. Так, у детей с ГВ при рождении 34 нед. продолжительность использования раз-

личных способов респираторной поддержки в 1,2 раза больше, чем у недоношенных с ГВ 35 нед. и в 2,5 раза больше, чем у детей с ГВ 36 нед. Нарушения в самостоятельной поддержке показателей системной гемодинамики были обусловлены различными видами шока, они возникли у 17 (4,5 %) и потребовали назначения вазопрессорной поддержки, средняя длительность применения препаратов данной группы составила 3 дня. Низкая толерантность к энтеральному питанию отмечена у 130 (34,2 %) детей, в том числе в связи с развитием некротического энтероколита у 6 (1,2 %). Парентеральное питание [7] проводилось 117 (30,8 %) детям, средняя продолжительность его составила  $5,9 \pm 3,0$  дня. Гипербилирубинемия с необходимостью проведения фототерапии отмечена у 160 (42,1 %) детей. Показатели гемограм-

**Таблица 2.** Характеристика видов и длительности проведения респираторной поддержки в зависимости от срока гестации на момент рождения

**Table 2.** Characteristics of the types and duration of respiratory support depending on the gestation period at birth

Вид/характер респираторной поддержки	Срок гестации при рождении			
	34 нед. (n = 99)	35 нед. (n = 97)	36 нед. (n = 184)	Всего (n = 380)
Дети с необходимостью проведения респираторной поддержки, n (%)	63 (63,6)	44 (45,4)	46 (3)	153 (40,3)
Из них аппаратная искусственная вентиляция легких, n (%)	21 (33,3)	9 (20,5)	15 (32,6)	45 (29,4)
Длительность, ч				
M ± SD	44,5 ± 9,6	37,0 ± 12,2	16,8 ± 6,6	37,5 ± 5,4
минимальное значение	1	4	0,5	0,5
максимальное значение	295	264	112	295



мы у 16 (4,2 %) детей характеризовались наличием уровня гемоглобина при рождении менее 150 г/л, у 88 (23,2 %) детей выявлен полицитемический синдром. У 11 (2,9 %) детей развилась тяжелая анемия, с проведением им гемотрансфузии, 5 (1,3 %) пациентам выполнена операция заменного переливания крови (в связи с тяжелой формой гемолитической болезни). В связи с развитием у 53 (14 %) детей врожденных бактериальных инфекций назначалась антибактериальная терапия.

В неонатальном периоде 16 (4,2 %) детям из числа «поздних» недоношенных были выполнены хирургические вмешательства с установкой гастростомы, эзофагостомы, дренажа в брюшную полость, с наложением илеоилеоанастомоза, резекционной пиелопластикой, в том числе 9 (56,3 %) детям проведено две и более операции. В целом показаниями к оперативному вмешательству послужили врожденные пороки развития и хирургическая стадия некротического энтероколита.

В связи с наличием тяжелого состояния на момент рождения 162 (42,6 %) ребенка переведены из родильного зала в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, при этом 62 (38,5 %) родившихся на сроке гестации 34 нед., 52 (32,3 %) – с ГВ 35 нед., 47 (29,2 %) – с ГВ 36 нед. Остальные 218 (57,4 %) пациентов были переведены из родильного зала в детское отделение родильного дома. Кроме того, 116 (30,5 %) «поздних» недоношенных в раннем неонатальном периоде были переведены из детского отделения перинатального центра в отделение патологии новорожденных педиатрического стационара. Наряду с этим большинство детей – 102 (26,8 %), рожденных на сроке гестации 36 недель, продолжали выхаживание и лечение в условиях детского отделения перинатального центра с последующей их выпиской домой. Однако 52 (50,9 %) из них проводилась инфузионная терапия в условиях палаты интенсивной терапии детского отделения. Средняя длительность пребывания новорожденных в детском отделении перинатального центра составила 9 койкодней (в 2 раза больше, чем родившихся доношенными), в отделении патологии новорожденных педиатрического стационара – 13,7 койкодней, в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных – 16,8 койкодней.

Среди «поздних» недоношенных отмечено четыре летальных исхода (1 %), из них два ребенка с ГВ при рождении 34 нед. и двое детей – с ГВ 36 нед. Причины летального исхода: в одном случае сочетание врожденного порока сердца (аномалия Эбштейна) и неиммунной водянки, в двух

случаях множественные врожденные пороки развития (омфалоцеле, врожденный порок сердца (декстрапозиция аорты с двойным отхождением магистральных сосудов), ложная диафрагмальная грыжа слева, аплазия купола диафрагмы, гипоплазия левого легкого, незавершенный поворот кишечника), в одном случае ранний неонатальный сепсис.

Представленные результаты исследования соответствуют данным научной литературы и указывают на необходимость повышенного внимания и настороженности к пациентам из группы «поздних» недоношенных новорожденных. В частности, в работе Л.А. Тимофеевой и соавт. также было показано, что среди наиболее частых причин, определяющих тяжесть состояния «поздних» недоношенных детей в неонатальном периоде, отмечаются дыхательные расстройства, гипербилирубинемия, внутриутробные инфекции и гипоксически-ишемическое поражение ЦНС [6, 7].

Таким образом, «поздние» недоношенные дети, родившиеся в условиях регионального перинатального центра, составляют практически 60 % от всех преждевременно рожденных. Все женщины, родившие детей на сроке гестации 34 0/7–36 6/7 («поздних» недоношенных), имели отягощенный соматический и/или акушерско-гинекологический анамнез. Подавляющее большинство этих детей имели различные патологические состояния и/или заболевания, нуждались в проведении комплексной интенсивной терапии практически с момента рождения. В частности, в 66 % случаев имели место дыхательные нарушения, потребовавшие различных методов респираторной поддержки. При этом длительность респираторной терапии у детей, рожденных на сроке гестации 34 недели, была в 2,5 раза больше, чем у детей, родившихся на сроке гестации 36 недель. В то же время антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденного в полном объеме была проведена лишь в 17,3 % случаях. Почти половина из этих детей имели патологическую гипербилирубинемия и нуждались в проведении фото- и инфузионной терапии, а также с учетом низкой толерантности к энтеральному питанию, 34 % пациентов нуждались в проведении парентерального питания, 15 % детей родились с задержкой внутриутробного развития, у 15 % были диагностированы врожденные пороки развития, которые потребовали, в том числе, хирургического вмешательства.

«Поздние» недоношенные нуждались в длительной госпитализации как в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, так и отделений 2-го этапа выхаживания,

лишь треть из них были выписаны домой из детского отделения, однако и они нуждались в проведении терапии в условиях палаты интенсивной терапии детского отделения перинатального центра. О том, что данная категория детей, считающаяся почти доношенными, имеет серьезные отклонения в состоянии здоровья, свидетельствует также показатель летальности, достигающий, по нашим данным, 1 %.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом «поздние» недоношенные или «почти доношенные» дети – это особая категория новорожденных, которая требует совершенствования оказания медицинской помощи, подходов к лечению и выхаживанию, разработки клинических рекомендаций по медицинскому сопровождению не только после рождения, но и на этапе их подготовки к родам. В частности, несмотря на то, что технология антенатальной стероидной терапии рутинно не применяется при родоразрешении в сроки более 34 недель гестации, полученные нами и другими исследователями данные о высокой частоте респираторных нарушений у «поздних» недоношенных свидетельствуют о необходимости более детального изучения данного вопроса и возможного пересмотра существующих рекомендаций.

Кроме того, учитывая наличие у этих пациентов различного рода заболеваний, чаще всего комбинированных, требующих междисциплинарного подхода к их сопровождению и коррекции, рационально предусмотреть в маршрутизации беременных с угрожающими преждевременными родами при почти доношенном сроке гестации, их направление на родоразрешение на 3-й уровень оказания медицинской помощи (как минимум необходимо обеспечить родоразрешение в условиях межрайонных центров), а при наличии возможности – в перинатальных центрах.

При выхаживании «поздних» недоношенных детей необходимо осуществлять своевременную диагностику патологических состояний, а также профилактику нарушений адаптации, особенно в ранний неонатальный период.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А. Детские болезни: учебник, 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1008 с.  
Baranov A.A. Children's diseases: tutorial, 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 1008 p. [In Russian].
2. Рожденные слишком рано. Доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов. ВОЗ, 2014. 126 с. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44864/9789244503430\\_rus.pdf;jsessionid=DA47B42E2F0D973354DF758252C6FF29?sequence=8](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44864/9789244503430_rus.pdf;jsessionid=DA47B42E2F0D973354DF758252C6FF29?sequence=8)

bitstream/handle/10665/44864/9789244503430\_rus.pdf;jsessionid=DA47B42E2F0D973354DF758252C6FF29?sequence=8

Born too soon. Report on global action on preterm birth. WHO, 2014. 126 p. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44864/9789244503430\\_rus.pdf;jsessionid=DA47B42E2F0D973354DF758252C6FF29?sequence=8](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44864/9789244503430_rus.pdf;jsessionid=DA47B42E2F0D973354DF758252C6FF29?sequence=8) [In Russian].

3. Софронова Л.Н., Федорова Л.А. Истоки здоровья и болезней недоношенных детей: методические рекомендации. СПб., 2010. 113 с.

Sofronova L.N., Fedorova L.A. Origins of health and diseases of premature infants: guidelines. Saint-Petersburg, 2010. 113 p. [In Russian].

4. Софронова Л.Н., Федорова Л.А., Кянкsep А.Н., Шеварева Е.А. Поздние недоношенные – группа особого риска: методические рекомендации. СПб.: Астерион, 2018. 40 с.

Sofronova L.M., Fedorova L.A., Kyanksep A.N., Shevareva E.A. Late preterm group special risk: guidelines. Saint-Petersburg; Asterion, 2018. 40 p. [In Russian].

5. Софронова Л.Н., Федорова Л.А., Кянкsep А.Н., Шеварева Е.А., Ялфимова Е.А. Поздние недоношенные – группа высокого риска ранних и отдаленных осложнений. *Педиатрия*. 2018; 97 (1): 131–140. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-1-131-140

Sofronova L.N., Fedorova L.A., Kyanksep A.N., Shevareva E.A., Yalfimova E.A. Late preterm – a group of high risk of early and distant complications. *Pediatrics = Peditriya*. 2018; 97 (1): 131–140. [In Russian]. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-1-131-140

6. Тимофеева Л.А., Киртбая А.Р., Дегтярев Д.Н., Шарафутдинова Д.Р., Цой Т.А., Карапетян А.О., Балашова Е.Н., Ионов О.В. Поздние недоношенные дети: насколько они нуждаются в специализированной медицинской помощи? *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2016; (4): 94–101.

Timofeeva L.A., Kirtbaya A.R., Degtyarev D.N., Sharafutdinova D.R., Tsoy T.A., Karapetyan A.O., Balashova E.N., Ionov O.V. Late premature infants: do they require neonatal intensive care or not? *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Neonatology: news, opinions, education*. 2016; (4): 94–101. [In Russian].

7. Asadi S., Bloomfield F.H., Harding J.E. Nutrition in late preterm infants. *Semin. Perinatol*. 2019. 43 (7): 151160. doi: 10.1053/j.semperi.2019.06.008

8. Kugelman A., Colin A.A. Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period. *Pediatrics*. 2013; 132 (4): 741–751. doi: 10.1542/peds.2013-1131

9. Loftin R.W., Habli M., Snyder C.C., Cormier C.M., Lewis D.F., Defranco E.A. Late preterm birth. *Rev. Obstet. Gynecol*. 2010; 3 (1): ID 10-9.

Fenton T.R., Kim J.H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013; 13: 59. doi: 10.1186/1471-2431-13-59

**Сведения об авторах:**

**Белоусова Т.В.**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-4234-9353, e-mail: belousovatv@ngs.ru

**Андрюшина И.В.**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0340-5842, e-mail: iva\_m@ngs.ru

**Быкадорова О.Л.**, ORCID: 0000-0003-22839539, e-mail: bykadorovaol@mail.ru

**Гринберг И.Г.**, ORCID: 0000-0001-9707-0491, e-mail: grinberg.ira@yandex.ru

**Горбатовых Т.А.**, ORCID: 0000-0003-3006-8551, e-mail: tpalamarchuk@mail.ru

**Information about authors:**

**Belousova T.V.**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4234-9353, e-mail: belousovatv@ngs.ru

**Andryushina I.V.**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0340-5842, e-mail: iva\_m@ngs.ru

**Bykadorova O.L.**, ORCID: 0000-0003-22839539, e-mail: bykadorovaol@mail.ru

**Grinberg I.G.**, ORCID: 0000-0001-9707-0491, e-mail: grinberg.ira@yandex.ru

**Gorbatykh T.A.**, ORCID: 0000-0003-3006-8551, e-mail: tpalamarchuk@mail.ru

## ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА, ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ У ДЕТЕЙ С ТРОМБОТИЧЕСКИМИ СОБЫТИЯМИ В КЛИНИКЕ ПЕДИАТРИИ ГБУЗ НСО «ГОСУДАРСТВЕННАЯ НОВОСИБИРСКАЯ ОБЛАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА»

Тамара Владимировна БЕЛОУСОВА<sup>1</sup>, Алена Александровна ЛЕОНОВА<sup>1</sup>,  
Валерий Александрович ПЛЮШКИН<sup>1</sup>, Ирина Геннадьевна ГРИНБЕРГ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>2</sup>Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Цель исследования – изучить влияние генетических предикторов тромботических/ишемических событий у детей, родившихся доношенными и недоношенными, у которых развились данные осложнения. **Материал и методы.** Проведено проспективное наблюдение за 47 пациентами с тромботическими осложнениями в отделениях ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», анализ медицинских карт стационарного больного. За период наблюдения детям выполнена оценка показателей системы гемостаза, установлено носительство полиморфных вариантов генов, предрасполагающих к тромботическим событиям. **Результаты и их обсуждение.** Тромботические и/или связанные с ними ишемические события чаще встречаются у недоношенных детей, при этом среди данных осложнений доминируют церебральная ишемия тяжелой степени, венозные тромбозы с локализацией в различных сосудах. Состояние свертывающей системы крови у детей с тромботическими/ишемическими событиями характеризуется гиперкоагуляционными сдвигами во внешнем и внутреннем каскадах свертывания крови и сопровождается повышением уровня D-димеров. Среди полиморфных вариантов генов системы гемостаза встречаемость полиморфного варианта FV Leiden (rs6025) выше в группе исследования по сравнению с европейской популяцией ( $\chi^2 = 7,454$ ;  $p = 0,025$ ). Полученные данные указывают на необходимость проведения расширенных диагностических исследований системы гемостаза и генетического поиска «тромбогенной» предрасположенности у детей, особенно недоношенных, находящихся в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии, на наличие тромботической готовности с целью своевременного предупреждения развития возможных тромботических и ишемических осложнений.

**Ключевые слова:** тромбоз, ишемия, полиморфизм генов системы гемостаза, доношенные и недоношенные дети.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Белоусова Т.В., e-mail: belousovatv@ngs.ru

**Для цитирования:** Белоусова Т.В., Леонова А.А., Плюшкин В.А., Гринберг И.Г. Показатели системы гемостаза, полиморфизм генов у детей с тромботическими событиями в клинике педиатрии ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница». *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (1): 131–137. doi 10.15372/SSMJ20200118

Поступила в редакцию 25.09.2019

После доработки 05.11.2019

## THE PARAMETERS OF THE HEMOSTATIC SYSTEM, GENE POLYMORPHISMS IN CHILDREN WITH THROMBOTIC EVENTS IN THE PEDIATRIC CLINIC OF NOVOSIBIRSK STATE REGIONAL CLINICAL HOSPITAL

Tamara Vladimirovna BELOUSOVA<sup>1</sup>, Alena Aleksandrovna LEONOVA<sup>1</sup>,  
Valeriy Aleksandrovich PLYUSHKIN<sup>1</sup>, Irina Gennadyevna GRINBERG<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

<sup>2</sup>State Novosibirsk Regional Clinical Hospital  
630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130



The aim of the research was to study the effect of genetic predictors of thrombotic/ischemic events in children with the developed complications and born mature or premature. **Material and methods.** A prospective follow-up monitoring of 47 patients (inpatients of the State Novosibirsk Regional Clinical Hospital) with thrombotic complications, the analysis of their medical records were carried out. The homeostasis system parameters, carriage of polymorphic variants of genes predisposing to thrombotic complications were accomplished for the children during the follow-up period. **Results and discussion.** Thrombotic and/or related ischemic events are more common in premature infants, herewith the severe cerebral ischemia and venous thrombosis localized in various vessels predominated over these complications. The state of the blood coagulation system in children with thrombotic/ischemic events is characterized by hypercoagulation shifts in the external and internal cascades of blood coagulation and accompanied by the increase in the D-dimers level. Among polymorphic variants of genes of hemostasis system the occurrence of polymorphic variant FV Leiden (rs6025) is higher in the study group compared to the European population ( $\chi^2 = 7.454$ ;  $p = 0.025$ ). The obtained data indicate the need for extended diagnostic studies of hemostasis system and genetic search for «thrombogenic» predisposition in children, especially premature, residing in intensive care units for the presence of thrombotic readiness in order to timely predict the development of possible thrombotic and ischemic complications.

**Key words:** thrombosis, ischemia, gene polymorphism of the hemostatic system, full-term and premature children.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author:** Belousova T.V., e-mail: belousovatv@ngs.ru

**Citation:** Belousova T.V., Leonova A.A., Plyushkin V.A., Grinberg I.G. The parameters of the hemostatic system, gene polymorphisms in children with thrombotic events in the Pediatric Clinic of Novosibirsk State Regional Clinical Hospital. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (1): 131–137. [In Russian]. doi 10.15372/SSMJ20200118

Received 25.09.2019

Revision received 05.11.2019

Актуальность проблемы настоящего исследования заключается в том, что частота тромботических событий у детей в последние годы имеет тенденцию к росту. Данное обстоятельство связано с рядом аспектов, в частности, с повышением выживаемости детей, которые имеют заболевания/состояния, требующие пребывания в условиях отделений интенсивной терапии, проведения инвазивных вмешательств, в частности, катетеризации магистральных сосудов. Указанные комбинированные факторы часто сопровождаются развитием тромботических состояний, а совершенствование диагностических возможностей в поиске предикторов возможных тромботических событий позволяет разрабатывать профилактические стратегии. Вместе с тем и сами по себе тромботические и ишемические события, особенно у детей периода новорожденности и раннего возраста, имеют серьезные последствия для качества жизни с развитием в последующем возможных инвалидизирующих состояний. В настоящее время у специалистов разного профиля – акушеров-гинекологов, неврологов, кардиологов, гематологов, реаниматологов, проводится много исследований по вопросам тромбофилии. Однако большая часть научных работ в данной области посвящена взрослым пациентам, у которых доказана связь тромботических осложнений с носительством полиморфных вариантов генов различных звеньев системы гемостаза и фолатного цикла. Что касается педиатрии, особенно

неонатологии, то остается много нерешенных вопросов как по профилактике, лечению пациентов с возникшими тромботическими событиями, так и по их дальнейшему наблюдению [1, 2, 4, 9, 11, 16].

В связи с вышеизложенным, цель настоящего исследования заключалась в изучении влияния генетических предикторов тромботических/ишемических событий у детей, родившихся доношенными и недоношенными, у которых развились данные осложнения. Для достижения цели были решены следующие задачи: проведена оценка состояния здоровья и показателей системы гемостаза у детей с тромботическими событиями, рассмотрена структура тромботических осложнений, выполнено генетическое исследование на наличие полиморфных вариантов генов системы гемостаза.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное наблюдение 47 пациентов, находившихся в разных отделениях ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (ГНОКБ), выполнен анализ их медицинских карт стационарного больного. Все дети имели тромботические и/или связанные с ними ишемические события, находились в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В лечении всех пациентов способом доставки основных лекарственных

средств являлась катетеризация центральных венозных сосудов (центральная глубокая венозная линия/линия PICC). Пациентам была проведена оценка коагуляционного статуса с определением основных стандартных показателей системы гемостаза с применением стандартизованных методик (активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время, содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов, фибриногена, D-димеров). При наличии показаний проводилась компьютерная (КТ) и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием, ультразвуковое исследование головного мозга – нейросонография, УЗИ внутренних органов, эхокардиография, доплерография сосудов головного мозга и периферических сосудов, рентгенография органов грудной клетки, осмотр глазного дна, электрокардиография.

Всем пациентам выполнено молекулярно-генетическое тестирование ДНК клеток буккального эпителия (исследование проведено методом ПЦР в группе фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск). В объем исследования включен поиск полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла, в частности, протромбина – FII (20210 G/A), фактора V (Arg506Gln или мутация FV Leiden), метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (Ala222Val), ингибитора активатора плазминогена – PAI-I (675 4G/5G), тромбоцитарного гликопротеида – GrpIIa (Le-u33Pro), а также FVII, FXI, FXII, PLAT. Исследования проводились в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК.

Ввиду необходимости обеспечения корректного сравнения показателей свертывающей системы крови была добавлена дополнительная группа контроля: 42 здоровых новорожденных от соматически здоровых матерей, которым было проведено исследование системы гемостаза [5]. Использование полученных ранее данных показателей системы гемостаза в качестве группы контроля считаем допустимым ввиду следующих обстоятельств: единство клинической базы и лабораторно-инструментальной основы учреждения, гарантии качества анализов клинических лабораторий ГБУЗ НСО ГНОКБ, которая обеспечена участием лабораторий в Федеральной системе внешней оценки качества (г. Москва), международной системе оценки качества (EQAS, External Quality Assurance Services, США) и автоматизированным внутрилабораторным контролем.

Статистическая обработка вариационных рядов включала подсчет объема анализируемой группы ( $n$ ), средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартной ошибки средних ( $m$ ). Непрерывные переменные представлены в виде  $M \pm m$ , номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования ( $n, \%$ ). Результаты анализировали с использованием непараметрических критериев – критерия соответствия ( $\chi^2$ ), точного критерия Фишера (для групп с общим числом наблюдений менее 100) и критерия Манна – Уитни.

Настоящее исследование соответствует этическим стандартам, разработанным в соответствии с 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», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Работа получила одобрение локального этического комитета ГБУЗ НСО ГНОКБ (протокол заседания № 27 от 07.05.2008). Все лица, участвующие в исследовании, дали информированное согласие на участие в исследовании, также имеется информированное добровольное согласие родителей на проведение медицинских вмешательств (вышеперечисленных исследований) у их новорожденных детей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В группу исследования были включены 47 детей с подтвержденными тромботическими и/или связанными с ними ишемическими событиями. Среди них распределение по гендерному признаку было следующим: мальчики – 27 (57,4 %), девочки – 20 (43,6 %). При доношенном сроке гестации родились 20 (43,6 %), недоношенными – 27 (57,4 %) детей, из общего числа шесть пациентов (12,8 %) имели признаки задержки внутриутробного развития. Гестационный возраст при рождении составил  $31,8 \pm 1,3$  недели, массы тела –  $2010 \pm 169,9$  г. Большая часть детей (43 (91,5 %)) родились в тяжелом и очень тяжелом состоянии и нуждались в проведении реанимационных мероприятий и дальнейшей интенсивной терапии, имели инвазивные вмешательства в виде катетеризации магистральных сосудов (центральная глубокая венозная линия/линия PICC), в ряде случаев – оперативные вмешательства (торакотомия, лапаротомия). В структуре тромботических событий преобладали тромбозы венозных сосудов (24 (51,1 %)), представленные тромбозом в системе верхней и нижней по-

Таблица 1. Показатели системы гемостаза у детей с тромботическими событиями

Table 1. Hemostatic system parameters in children with thrombotic complications

Показатель	Группа исследования	Контроль
АПТВ, с	32,7 ± 1,7**	57,2 ± 2,5
Протромбиновое время, с	14,8 ± 0,7**	33,0 ± 1,1
Содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов, × 10 <sup>-2</sup> г/л	13,2 ± 1,7	12,8 ± 0,04
Содержание фибриногена, г/л	3,8 ± 0,2**	2,8 ± 0,2
Содержание D-димеров, нг/мл	1544,0 ± 492,5*	569,5 ± 24,0

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля: \* – при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,001$ .

лой вены, яремных, подключичных, пупочных, бедренных вен. Синус-тромбоз был диагностирован у семи (14,9 %) пациентов. Вместе с тем у восьми (26,7 %) детей выявлен артериальный тромбоз (артерии предплечья и кисти, артерии стопы, подвздошно-бедренного сегмента, коронарные и внутрисердечные, мезентериальные) и у одного пациента возникли и артериальные, и венозные тромботические осложнения (тромбоз подключичной вены, тромбоз почечных артерий). Сроки развития тромботических и/или связанных с ними ишемических событий варьировали от 1 до 28 суток жизни. Возраст детей на момент развития тромботических осложнений составил  $11 \pm 2,5$  дня.

Тяжесть состояния новорожденных была обусловлена, в том числе, ишемическими событиями, структура которых представлена в виде церебральной ишемии III степени у всех пациентов (у детей была исключена гипоксически-ишемическая энцефалопатия вследствие асфиксии), проявлениями некротического энтероколита, которые были выявлены у девяти (19,1 %) пациентов (его инфекционный генез был исключен по результатам бактериологического, иммуногенетического (ПЦР) и иммунологического (иммуноферментный анализ) исследований).

Результаты исследования системы гемостаза представлены в табл. 1; у пациентов были статистически значимо ниже, чем у детей контрольной группы, АПТВ и протромбиновое время и больше – содержание фибриногена и D-димеров. Данные генетического исследования детей на носительство полиморфных вариантов генов системы гемостаза представлены в табл. 2.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Тромботические и/или связанные с ними ишемические события в подавляющем большинстве регистрировались среди детей, родившихся недоношенными (57,4 % случаев), что, вероятно,

обусловлено «несовершенством» системы гемостаза у данного контингента пациентов [5, 6, 20]. При этом в структуре тромботических событий преобладали тромбозы венозных сосудов, что подтверждается данными, полученными другими исследователями [18]. Ишемические события преимущественно представлены церебральной ишемией, которая, в том числе, определяла тяжесть состояния этих пациентов. Данный характер поражения центральной нервной системы у детей влечет за собой риски развития грубой инвалидизации и требует, вследствие этого, разработки эффективных мер по профилактике развития данных осложнений. Обращает на себя внимание тот факт, что у детей нередко тромботические и ишемические события встречались не изолированно, а в сочетании друг с другом, что подтверждает причинно-следственную связь данных осложнений. Подтверждение этому обстоятельству отражено в ряде литературных источников [12, 13, 17].

Необходимо отметить наличие у детей из группы исследования гиперкоагуляционных сдвигов во внешнем и внутреннем каскадах свертывания крови как признаков состояния тромботической готовности [3]. Кроме того, у данной категории пациентов выявлено также повышение уровня D-димеров, что в данных ситуациях, безусловно, связано с текущим тромбообразованием. Аналогичные тенденции описаны также и в других научных исследованиях [2, 3, 15]. В этой связи есть основания считать, что определение содержания D-димеров у детей, в том числе родившихся недоношенными, сохраняет свою диагностическую значимость, особенно для категории пациентов с подозрением на тромботические и/или связанные с ними ишемические осложнения.

По результатам генетического исследования на полиморфные варианты генов системы гемостаза установлено, что у детей группы исследования частота встречаемости полиморфного варианта FV Leiden (rs6025) в 4 раза выше, чем в

Таблица 2. Частота встречаемости полиморфных вариантов генов системы гемостаза у детей с тромботическими событиями

Table 2. hemostatic gene polymorphism in children with thrombotic complications

Полиморфный вариант гена	Генотип	Группа исследования		Частота регистрации в европейской популяции, %*	p, $\chi^2$
		n	%		
FII (rs1799963)	20210 G/G	45	95,7	98,4	$\chi^2 = 1,944$ $p = 0,164$
	20210 G/A	2	4,3	1,6	
FV Leiden (rs6025)	1691 G/G	43	91,5	97,8	$\chi^2 = 7,454$ $p = 0,025$
	1691 G/A	4	8,5	2,0	
MTHFR (rs1801133)	677 C/C	21	44,7	40,6	$\chi^2 = 1,113$ $p = 0,574$
	677 C/T	18	38,3	45,9	
	677 T/T	8	17	13,5	
PAI-1 (rs1799889)	675 5G/5G	13	27,7	18,6	$\chi^2 = 1,415$ $p = 0,493$
	675 5G/4G	20	42,6	48,6	
	675 4G/4G	14	29,8	32,8	
GpIIIa (rs5918)	1565 T/T	31	66	75,5	$\chi^2 = 2,182$ $p = 0,336$
	1565 T/C	15	31,9	22,5	
	1565 C/C	1	2,1	2,0	
PLAT (rs2020918)	7351 C/C	24	54,5	44,7	$\chi^2 = 1,606$ $p = 0,448$
	7351 C/T	16	36,4	43,1	
	7351 T/T	4	9,1	12,1	
FVII (rs6046)	10976 G/G	33	78,6	79,5	$\chi^2 = 5,460$ $p = 0,066$
	10976 G/A	6	14,3	18,7	
	10976 A/A	3	7,1	1,8	
FXI (rs2289252)	22771 C/C	19	42,2	36,8	$\chi^2 = 0,524$ $p = 0,770$
	22771 C/T	20	44,5	48,7	
	22771 T/T	6	13,3	14,5	
FXII (rs1801020)	46 C/C	26	56,5	60,2	$\chi^2 = 0,412$ $p = 0,814$
	46 C/T	18	39,1	34,6	
	46 T/T	2	4,4	5,2	

Примечание. \* – данные по частоте встречаемости аллелей и генотипов взяты из базы данных «1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies» (<http://grch37.ensembl.org/>)

европейской популяции в целом (см. табл. 2), что подтверждает значимость данного генетического предиктора в реализации указанных осложнений даже среди пациентов периода новорожденности. Для других полиморфных вариантов отличия не достигали статистической значимости (см. табл. 2). Однако можно отметить более высокую частоту встречаемости полиморфных вариантов гена *MTHFR* в гомозиготном состоянии и гена *GpIIIa* в гетерозиготном состоянии. Данные о влиянии этих наследственных факторов согласуются с работами многих других авторов [1, 7, 8, 10-14]. В то же время описываемый в литературе протективный эффект носительства полиморфного варианта гена *FVII* [19] не нашел подтверждения в нашем исследовании, а напротив, чаще встречался у пациентов с тромботическими и ишемическими осложнениями, что может сви-

детельствовать о недостаточной значимости протективного эффекта снижения активности *FVII* в развитии тромботических событий у пациентов периода новорожденности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

– тромботические и/или связанные с ними ишемические события чаще встречаются у недоношенных детей, при этом среди данных осложнений доминируют церебральная ишемия тяжелой степени, венозные тромбозы с локализацией в различных сосудах и их сочетания;

– состояние свертывающей системы крови у детей с тромботическими/ишемическими событиями характеризуется гиперкоагуляционными



сдвигами во внешнем и внутреннем каскадах свертывания крови и сопровождается повышением уровня D-димеров;

– среди полиморфных вариантов генов системы гемостаза встречаемость полиморфного варианта FV Leiden (rs6025) выше в группе исследования по сравнению с европейской популяцией.

Таким образом, у детей периода новорожденности особое значение в развитии тромботических и ишемических осложнений имеют различные факторы (предикторы), в том числе и в виде наследственной предрасположенности, что представлено при проведенном сравнительном анализе.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости выполнения исследований системы гемостаза и генетического на носительство полиморфных вариантов генов системы гемостаза у новорожденных, особенно родившихся недоношенными, детей, поступающих/находящихся в ОРИТ, для своевременной профилактики развития, диагностики тромботических и/или связанных с ними ишемических событий.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вашукова Е.С., Глотов А.С., Иващенко Т.Э. Современные подходы к диагностике наследственных форм тромбофилии. *Рос. педиатр. журн.* 2008; (5): 48–53.  
Vashukova E.S., Glotov A.S., Ivashchenko T.E. Modern approaches to diagnostics of thrombophilia hereditary forms. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian Pediatric Journal.* 2008; 5: 48–53. [In Russian].
2. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике: молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений. М.: Медицинское информационное агентство, 2007. 1064 с.  
Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Akin'shina S.V. Thrombosis and thromboembolism in obstetrics and gynecology clinic: molecular genetic mechanisms and prevention strategy for thromboembolic complications. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2007. 1064 p. [In Russian].
3. Момот А.П., Тараненко И.А., Цывкина Л.П. Состояние тромботической готовности – возможности современной диагностики и перспективы. *Мед. алфавит.* 2013; 1 (3): 20–23. doi: 10.18411/d-2016-062  
Momot A.P., Taranenko I.A., Tsyvkina L.P. Thrombotic state of readiness – the possibilities of modern diagnostics and prospects. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet.* 2013; 1 (3): 20–23. [In Russian]. doi: 10.18411/d-2016-062
4. Морозова Н.Я., Бузов А.А., Дорофеева Е.И., Подуровская Ю.Л. Опыт ведения венозных тромбозов у новорожденных: два клинических наблюдения. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2017; (2): 91–98. doi: 10.24411/2308-2402-2017-00032  
Morozova N.Ya., Burov A.A., Dorofeeva E.I., Podurovskaya Yu.L. Experience of venous thrombosis management in newborns: two clinical observations. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Neonatology: News, Opinions, Training.* 2017; (2): 91–98. [In Russian]. doi: 10.24411/2308-2402-2017-00032
5. Пикалов И.В. Механизмы, диагностика и пути коррекции важнейших нарушений гемостаза у недоношенных новорожденных: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Барнаул, 1998.  
Pikalov I.V. Mechanisms, diagnostics and ways of correction of the most important disorders of hemostasis in premature newborns. Abstract of thesis. ... doct. med. sci. Barnaul, 1998. [In Russian].
6. Свиринов П.В., Румянцев С.А., Ларина Л.Е., Суворова А.В., Жарков А.П. Лечение неонатальных тромбозов. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2013; (1): 76–85.  
Svirin P.V., Rumyantsev S.A., Larina L.E., Suvorova A.V., Zharkov A.P. Neonatal thrombosis: treatment regimen. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Neonatology: News, Opinions, Training.* 2013; (1): 76–85. [in Russian].
7. Сибирева О.Ф., Хитринская Е.Ю., Иванчук И.И., Сазонов А.Э., Калюжин В.В. Распределение частот генотипов и аллелей в генах II, V факторов свертывания крови и метилентетрагидрофолат редуктазы среди населения г. Томска. *Мед. генетика.* 2008; 7 (5): 35–37.  
Sibireva O.F., Hitrinskaya E.Yu., Ivanchuk I.I., Sazonov A.E., Kalyuzhin V.V. Distribution of frequencies of genotypes and alleles in genes II, V factors of blood coagulation and methylenetetrahydrofolate reductase among the population of Tomsk. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics.* 2008; 7 (5): 35–37. [In Russian].
8. Ali Z., Troncoso J.C., Fowler D.R. Recurrent cerebral venous thrombosis associated with heterozygote methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and sickle cell trait without homocysteinemia: an autopsy case report and review of literature. *Forensic Sci. Int.* 2014; 242: e52–e55. doi: 10.1016/j.forsciint.2014.07.007.
9. Behrouzi R., Punter M. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis. *Clin. Med. (Lond.).* 2018; 18 (1): 75–79. doi: 10.7861/clinmedicine.18-1-75
10. Branchford B.R., Mourani P., Bajaj L., Manco-Jonson M., Wang M., Goldenberg N.A. Risk factors for in-hospital venous thromboembolism in children: a case-control study employing diagnostic validation. *Haematologica.* 2012; 97 (4): 509–515. doi: 10.3324/haematol.2011.054775

11. Capecchi M., Abbattista M., Martinelli I. Cerebral venous sinus thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2018; 16 (10): 1918–1931. doi: 10.1111/jth.14210
12. Carod-Artal F.J., Nunes S.V., Portugal D., Silva T.V., Vargas A.P. Ischemic stroke subtypes and thrombophilia in young and elderly Brazilian stroke patients admitted to a rehabilitation hospital. *Stroke.* 2005; 36: 2012–2014.
13. Duran R., Biner B., Demir M., Celtik C., Karasalihoğlu S. Factor V Leiden mutation and other thrombophilia markers in childhood ischemic stroke. *Clin. Appl. Thromb. Haemost.* 2005; 11: 83–88.
14. Ferriero D.M., Fullerton H.J., Bernard T.J., Billingham L., Daniels S.R., DeBaun M.R., de Veber G., Ichord R.N., Jordan L.C., Massicotte P., Meldau J., Roach E.S., Smith E.R. Management of stroke in neonates and children: a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019; 50 (3): e51–e96. doi: 10.1161/STR.0000000000000183
15. Ghaznavi H., Soheili Z., Samiei S., Soltanpour M.S. Association study of methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation with cerebral venous thrombosis in an Iranian population. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2015; 26 (8): 869–873. doi: 10.1097/MBC.0000000000000292
16. Gupta T., Delhi Kumar C.G., Ramesh Kumar R., Adhisivam B. Pediatric thrombotic events: incidence, clinical risk factors and outcome. *Indian J. Pediatr.* 2019; 86 (3): 241–244. doi: 10.1007/s12098-018-2827-5
17. Lane D.A., Grant P.J. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood.* 2000; 95 (5): 1517–1532.
18. Saracco P., Bagna R., Gentilomo C., Magarotto M., Viano A., Magnetti F., Giordano P., Luciani M., Molinari A.C., Suppiej A., Ramenghi L.A., Simioni P. Clinical data of neonatal systemic thrombosis. *J. Pediatr.* 2016; 171: 60–66. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.12.035
19. Schneider S., Kapelushnik J., Kraus M., El Saied S., Levi I., Kaplan D.M. The association between otogenic lateral sinus thrombosis and thrombophilia – A long-term follow-up. *Am. J. Otolaryngol.* 2018; 39 (3): 299–302. doi: 10.1016/j.amjoto.2018.03.013
20. Will A. Neonatal haemostasis and the management of neonatal thrombosis. *Br. J. Haematol.* 2015; 169: 324–332. doi: 10.1111/bjh.13301

#### Сведения об авторах:

Белоусова Т.В., д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-4234-9353, e-mail: belousovatv@ngs.ru  
Леонова А.А., ORCID: 0000-0003-0739-8130, e-mail: aleonova1969@yandex.ru  
Плюшкин В.А., к.м.н., ORCID: 0000-0002-3402-839X, e-mail: plyushkin@ngs.ru  
Гринберг И.Г., ORCID: 0000-0001-9707-0491, e-mail: grinberg.ira@yandex.ru

#### Information about authors:

Belousova T.V., doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4234-9353, e-mail: belousovatv@ngs.ru  
Leonova A.A., ORCID: 0000-0003-0739-8130, e-mail: aleonova1969@yandex.ru  
Plyushkin V.A., candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3402-839X, e-mail: plyushkin@ngs.ru  
Grinberg I.G., ORCID: 0000-0001-9707-0491, e-mail: grinberg.ira@yandex.ru

## КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫХ ВАСКУЛИТОВ: 7-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ В ГБУЗ НСО «ГОСУДАРСТВЕННАЯ НОВОСИБИРСКАЯ ОБЛАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА»

Любовь Михайловна КУДЕЛЯ<sup>1,2</sup>, Яна Леонидовна МАНАКОВА<sup>1,2</sup>,  
Екатерина Сергеевна ХУСАИНОВА<sup>2</sup>, Евгений Александрович ДРОБЯЗГИН<sup>1,2</sup>,  
Антон Вадимович КУТЕПОВ<sup>1,2</sup>, Алена Михайловна ГОРБОВСКАЯ<sup>2</sup>,  
Александр Владимирович КОРОБЕЙНИКОВ<sup>2</sup>, Лариса Александровна БОГОДЕРОВА<sup>2</sup>,  
Ирина Александровна ЗУБРИЦКАЯ<sup>2</sup>, Виталий Фанурович ХУСАИНОВ<sup>1,2</sup>,  
Константин Игоревич ЩЕРБИНА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>2</sup> Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Цель исследования – изучить нозологическую структуру, особенности поражения почек, легких, летальные исходы у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, находившихся на лечении в многопрофильном стационаре. **Материал и методы.** Проведен отбор и последующий ретроспективный анализ историй болезни 38 стационарных больных, наблюдавшихся в нефрологическом, ревматологическом, пульмонологическом и хирургическом торакальном отделениях за период с января 2012 г. по декабрь 2018 г. По данным клинко-лабораторного обследования у пациентов оценивали основные клинические симптомы заболевания, варианты рентгенологической картины, причины летального исхода. **Результаты и их обсуждение.** Наиболее часто был установлен диагноз «эозинофильный гранулематоз с полиангиитом» (ЭГПА) – 16 случаев; у 11 пациентов диагностирован микроскопический полиангиит, у 9 – гранулематоз с полиангиитом. В двух случаях был установлен диагноз АНЦА-ассоциированный васкулит без уточнения нозологической формы. Наиболее часто встречающимися симптомами у пациентов с АНЦА-васкулитами являлись лихорадка, прогрессирующая одышка, слабость, арталгии, эозинофилия, наблюдавшаяся в основном у пациентов с ЭГПА. Из 38 проанализированных случаев мужчин было 6, женщин – 32. Средний возраст пациентов составил  $50,72 \pm 12,6$  года. Зарегистрировано пять летальных исходов и в двух случаях уточнить исход не удалось. Все смерти произошли в течение первого года от начала заболевания от инфекционных осложнений либо тяжелых проявлений основного заболевания.

**Ключевые слова:** АНЦА-ассоциированные васкулиты, микроскопический полиангиит, гранулематоз с полиангиитом, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, интерстициальное поражение легких.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Хусаинова Е.С., e-mail: Ekhus88@yandex.ru

**Для цитирования:** Куделя Л.М., Манакова Я.Л., Хусаинова Е.С., Дробязгин Е.А., Кутепов А.В., Горбовская А.М., Коробейников А.В., Богодерова Л.А., Зубрицкая И.А., Хусаинов В.Ф., Щербина К.И. Клинико-рентгенологическая характеристика АНЦА-ассоциированных васкулитов: 7-летний опыт диагностики и лечения в ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница». *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (1): 138–143. doi 10.15372/SSMJ20200119

Поступила в редакцию 06.11.2019

## CLINICAL AND RADIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS: 7 YEARS OF EXPERIENCE IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

Lyubov' Mikhaylovna KUDEL'YA<sup>1,2</sup>, Yana Leonidovna MANAKOVA<sup>1,2</sup>,  
Ekaterina Sergeevna KHUSAINOVA<sup>2</sup>, Evgeniy Aleksandrovich DROBYAZGIN<sup>1,2</sup>,  
Anton Vadimovich KUTEPOV<sup>1,2</sup>, Alena Mikhaylovna GORBOVSKAYA<sup>2</sup>,  
Aleksandr Vladimirovich KOROBENNIKOV<sup>2</sup>, Larisa Aleksandrovna BOGODEROVA<sup>2</sup>,  
Irina Aleksandrovna ZUBRITSKAYA<sup>2</sup>, Vitaliy Fanurovich KHUSAINOV<sup>1,2</sup>,  
Konstantin Igorevich SHCHERBINA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

<sup>2</sup>State Novosibirsk Regional Clinical Hospital  
630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

The aim of the research is to study nosological structure, features of kidney, lung damage, deaths in patients with ANCA – associated vasculitis underwent medical treatment in a multidisciplinary hospital. **Material and methods.** Selection and subsequent retrospective analysis of the medical histories of 38 inpatient patients observed in nephrological, rheumatological, pulmonological and surgical thoracic departments for the period from January 2012 to December 2018 were carried out. The disease main clinical symptoms, variants of the X-ray picture, and causes of death were assessed in the patients according to the clinical and laboratory examination. **Results and discussion.** The most common diagnosis was eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) – 16 cases; microscopic polyangiitis was diagnosed in 11 patients, granulomatosis with polyangiitis – in 9 persons. In 2 cases, ANCA-associated vasculitis was diagnosed without specifying the nosological form. The most common symptoms in patients with ANCA-vasculitis were fever, progressive shortness of breath, weakness, arthralgia, eosinophilia, which occurred mainly in patients with EGPA. Among analyzed 38 cases, there were 6 men and 32 women. The average age of patients was  $50.72 \pm 12.6$  years. There were 5 deaths and, in 2 cases, the outcome could not be clarified. All deaths occurred during the first year from the disease onset caused by infectious complications or severe manifestations of the main disease.

**Key words.** ANCA-associated vasculites, microscopic polyangiitis, granulomatosis with polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, interstitial lung lesions.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author:** Khusainova E.S., e-mail: ekhus88@yandex.ru

**Citation:** Kudelya L.M., Manakova Ya.L., Khusainova E.S., Drobyazgin E.A., Kutepov A.V., Gorbovskaya A.M., Korobeynikov A.V., Bogoderova L.A., Zubritskaya I.A., Khusainov V.F., Shcherbina K.I. Clinical and radiological characteristics of ANCA-associated vasculitis-7 years of experience in diagnosis and treatment. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (1): 138–143. [In Russian]. doi 10.15372/SSMJ20200119

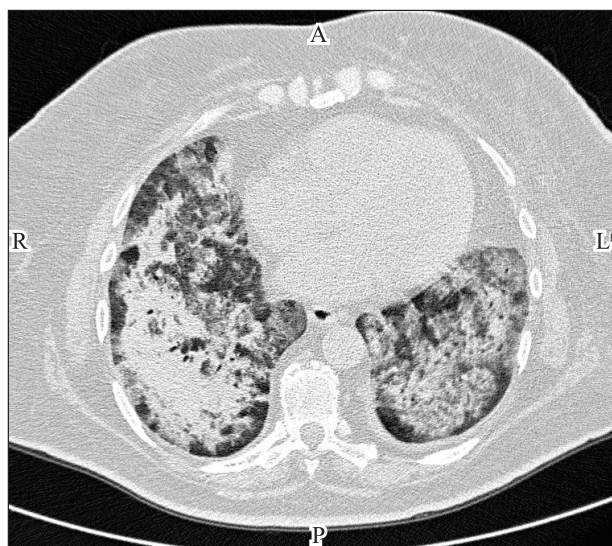
Received 06.11.2019

АНЦА-ассоциированные системные васкулиты (АНЦА-СВ) – заболевания, характеризующиеся хроническим малоиммунным (пауци-иммунным) воспалением стенки мелких сосудов, полиморфной клинической картиной с частым вовлечением легких и почек и наличием циркулирующих аутоантител к цитоплазме нейтрофилов (ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibody) [1, 10]. За последние десятилетия отмечена тенденция к увеличению распространенности АНЦА-СВ. Их клинико-морфологическими вариантами являются гранулематоз с полиангиитом (ГПА),

микроскопический полиангиит (МПА), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) и АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит.

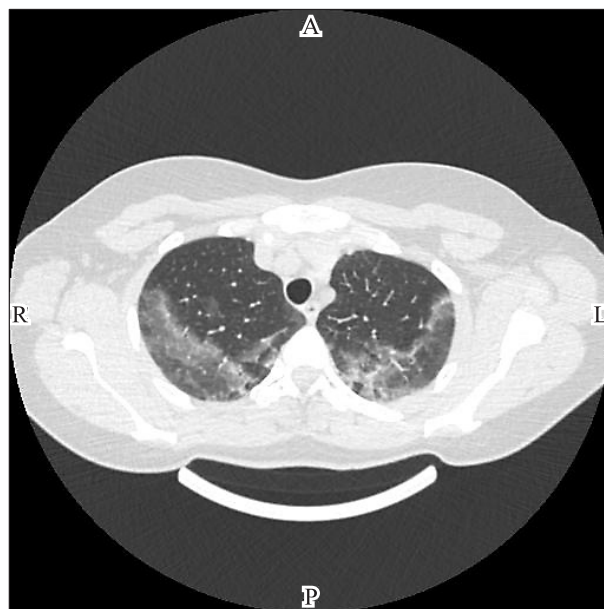
Поражение легких является одним из клинических признаков васкулитов. В случае гранулематоза с полиангиитом поражение легких присутствует у 85–90 % больных [4, 10]. При микроскопическом полиангиите поражение легких встречается реже, в 25–55 % случаев [7, 15], однако стоит отметить, что вовлечение легких в патологический процесс связано с большей частотой неблагоприятного исхода [6, 8, 14]. В от-





**Рис. 1.** Альвеолярное кровоизлияние у пациентки 71 года

**Fig. 1.** Alveolar hemorrhage in patient 71 years old with microscopic polyangiitis



**Рис. 2.** «Симптом матового стекла». Пациентка 38 лет с ЭГПА

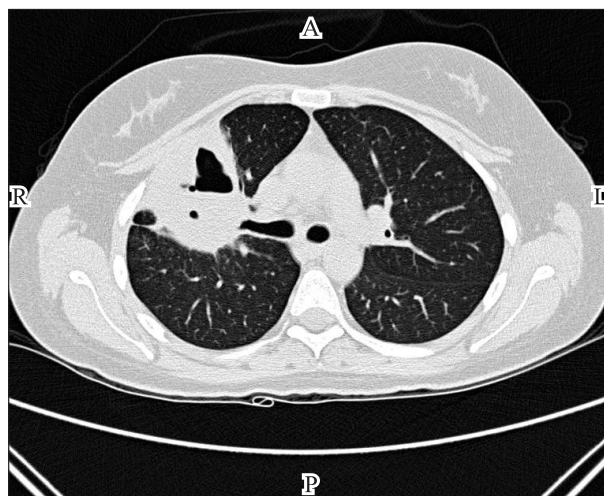
**Fig. 2.** «Symptom of matte glass». Patient 38 years old with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

сутствие лечения смертность в течение первого года АНЦА-СВ с поражением легких и почек достигает 90 %. Наиболее частые причины смерти в 1-й год – инфекции, связанные с терапией, и тяжелые проявления васкулита (легочное кровотечение, почечная и дыхательная недостаточность), во 2–5-й год – сердечно-сосудистые и онкологические заболевания (в 2 раза чаще, чем ожидается в этой популяции без васкулита).

Интерстициальные поражения легких часто обнаруживаются при рентгенологическом исследовании у пациентов с АНЦА-СВ. По данным проведенных исследований в когорте из 150 человек с АНЦА-СВ, изображения, полученные до лечения с помощью мультиспиральной компьютерной томографии, показали, что в 97 % случаев была представлена хотя бы одна патология легких, в том числе интерстициальные изменения легких – в 66 % случаев [18]. Основные характеристики поражения легких при АНЦА-СВ включают симптом «матового стекла» (23–94 %) (рис. 1) (гистологически может соответствовать альвеолярному кровоизлиянию (рис. 2), эозинофильной инфильтрации), ретикулярные затенения (41–77 %), пневмофиброз (23–78 %), формирование полостей деструкции (67–72 %) (рис. 3) и сотовое легкое (23–52 %) [2, 3, 12, 17, 18].

Лечение АНЦА-СВ включает применение высокоэффективных иммуносупрессивных препаратов (системные глюкокортикоиды, 88–100 %) в комбинации с циклофосфамидом (16–92 %) или

ритуксимабом (10 %) [3, 5, 9, 12, 16], с последующим поддержанием ремиссии и предотвращением рецидивов заболевания [11]. При развитии интерстициального поражения легких с формированием фиброза рассматривается роль антифибротических препаратов (нинтедапиб, пирфенидон) в качестве дополнительной терапии, их применение замедляет прогрессирование фиброза, что приводит к повышению выживаемости пациентов [13].



**Рис. 3.** Формирование полостей деструкции. Пациентка 24 лет с ГПА

**Fig. 3.** Formation of destruction cavities. Patient 24 years old with granulomatosis with polyangiitis

Цель нашего исследования – изучить нозологическую структуру, особенности поражения почек, легких, рентгенологической картины, летальные исходы у пациентов с АНЦА-СВ, находившихся на лечении в многопрофильном стационаре.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен отбор и последующий ретроспективный анализ историй болезни 38 стационарных больных, наблюдавшихся в нефрологическом, ревматологическом и пульмонологическом отделениях ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная больница» за период с января 2012 г. по декабрь 2018 г. В группу исследования включались все госпитализированные за 7 лет пациенты с диагнозом «АНЦА-СВ». Всем пациентам выполнялись общеклиническое обследование, традиционная рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекции, спиральная и мультиспиральная компьютерная томография, в 42,1 % случаев выполнялась биопсия почки (16 человек), в одном случае – биопсия легкого.

Для улучшения оценки пространственных взаимоотношений органов и структур, наглядного представления результатов использовались многоплоскостные переформатирования (MPR). Применялись методики постпроцессорной обработки с получением 2D-изображений MIP и MinIP, обеспечивающих оптимальный контраст патологических изменений и окружающей легочной паренхимы. Для повышения информативности полученных изображений и улучшения коммуникации врачей различных специальностей использовались 3D-изображения: объемный рендеринг (VRT) и изображения оттененных поверхностей (SSD).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 38 проанализированных случаев мужчин было 6 (15,78 %), женщин – 32 (84,2 %), однако в общей популяции заболеваемость у мужчин несколько чаще. Средний возраст пациентов составил  $50,72 \pm 12,60$  года (от 19 до 74 лет), что согласуется с данными о пике заболеваемости АНЦА-СВ в возрасте 45–55 лет. Статистически значимых различий по полу и возрасту в нозологических группах не выявлено, стоит отметить, что средний возраст пациентов в дебюте МПА (52,18 года) несколько выше, чем при ЭГПА (51,68 года) и ГПА (43,01 года), что прослеживается и в литературе: 60 лет, 45 лет и 53 года соответственно. Кратность госпитализации колебалась от 1 до 6 в год.

Нозологии в исследуемой группе распределились следующим образом: МПА диагностирован у 11 пациентов (28,95 %), ГПА – у 9 (23,68 %), ЭГПА – у 16 (42,11 %). В двух случаях (5,26 %) был выставлен диагноз «АНЦА-СВ без уточнения нозологической формы». Сопоставляя полученные результаты с литературными данными, следует отметить, что распределение пациентов по нозологиям не коррелирует с имеющимися сведениями о эпидемиологии различных форм АНЦА-СВ, что объясняется специфической выборкой нашего исследования.

Основными симптомами у пациентов с АНЦА-СВ являлись лихорадка (78,9 %), прогрессирующая одышка (47,3 %), слабость (34,2 %), арталгии (47,36 %) и эозинофилия (36,8 %), которая встречалась в основном у пациентов с ЭГПА. Другие проявления, такие как легочное кровотечение и кровохарканье (18,4 %), артериальная гипертензия и отеки (23,68 %), снижение слуха (18,48 %), гематурия (13,1 %), терминальная почечная недостаточность (18,42 %), потеря веса (5 %), непродуктивный кашель (7,8 %), поражение кожных покровов (8,36 %), наблюдались реже. Отмечалось увеличение СОЭ, содержания С-реактивного белка и креатинина  $> 150$  мкмоль/л (в 86,8, 56,7 и 39,4 % случаев соответственно), протеинурия  $> 0,1$  г/л (39,4 %).

По данным спирографического исследования, проведенного у 16 пациентов, нарушение вентилиционной функции легких по obstructivному типу обнаружено у 9 пациентов (23,6 %), по смешанному типу – у 5 (13,1 %). Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в таблице. Средний возраст на начало заболевания составил: при МПА –  $52,18 \pm 10,3$  года, при ГПА –  $43,01 \pm 10,20$  года, при ЭГПА –  $51,68 \pm 11,3$  года. Зарегистрировано пять летальных исходов и в двух случаях уточнить исход не удалось. Таким образом, летальность составила 42,1 % от общего количества прослеженных случаев исхода. Среди умерших у четырех человек диагностирован МПА, у одного – недифференцированный АНЦА-СВ. Все пять смертей произошли в течение первого года от начала заболевания, причиной являлись инфекционные осложнения (три случая) либо тяжелые проявления основного заболевания (два случая). Средний возраст умерших составил  $60,2 \pm 11,2$  года, все умершие – женщины. Во всех случаях летального исхода отмечалось повышение содержания креатинина в дебюте  $> 150$  мкмоль/л, также выявлены легочное кровотечение, острая дыхательная недостаточность, кардиомиопатия и поражения желудочно-кишечного тракта, являющиеся неблагоприятными прогностическими факторами.

Таблица. Частота и основные характеристики АНЦА-СВ, n (%)

Table. Frequency and main characteristics of ANCA-associated vasculitis

Признак	Вид АНЦА-СВ			
	МПА	ГПА	ЭГПА	Недифференцированный АНЦА-СВ
Количество мужчин	3 (27,27)	3 (33,33)	2 (12,50)	0
Количество женщин	8 (72,73)	6 (66,67)	14 (87,50)	2 (100,00)
Возраст, лет				
19–30	1 (9,09)	3 (33,3)	1 (6,25)	0
31–40	1 (9,09)	0	0	0
41–50	3 (27,28)	3 (33,3)	6 (37,50)	0
51–60	2 (18,18)	2 (22,2)	7	1 (50,00)
61–70	2 (18,18)	1 (11,1)	2	1 (50,00)
71 и более	2 (18,18)	0	0	0

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АНЦА-СВ представляют серьезную проблему современной медицины. Симптомы неспецифичны, диагностика затруднительна. Вовлечение сосудов легких является тяжелым проявлением системного васкулита и требует немедленного назначения высоких доз кортикостероидов и иммунодепрессантов. Своевременная диагностика и лечение АНЦА-СВ приведут к улучшению качества жизни пациентов и к увеличению ее продолжительности.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Anderson G., Coles E.T., Crane M., Douglas A.C., Gibbs A.R., Geddes D.M., Peel E.T., Wood J.B. Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a subcommittee of the British Thoracic Society Research Committee. *Q. J. Med.* 1992; 83: 427–438.

2. Ando Y., Okada F., Matsumoto S., Mori H. Thoracic manifestation of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-related disease. CT findings in 51 patients. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2004; 28: 710–716. doi: 10.1097/01.rct.0000135280.79012.c7

3. Arulkumaran N., Periselneris N., Gaskin G., Strickland N., Ind P.W., Pusey C.D., Salama A.D. Interstitial lung disease and ANCA-associated vasculitis: a retrospective observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50: 2035–2043.

4. Comarmond C., Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13: 1121–5. PMID: 25149391. Doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.017

5. Comarmond C., Crestani B., Tazi A., Hervier B., Adam-Marchand S., Nunes H., Cohen-Aubart F., Wislez M., Cadranet J., Housset B., Lloret-Linares C.,

Sève P., Pagnoux C., Abad S., Camuset J., Bienvenu B., Duruisseaux M., Hachulla E., Arlet J.B., Hamidou M., Mahr A., Resche-Rigon M., Brun A.L., Grenier P., Cacoub P., Saadoun D. Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: a series of 49 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93: 340–349. doi: 10.1097/01.md.0000460807.23213.65

6. Furuta S., Chaudhry A.N., Hamano Y., Fujimoto S., Nagafuchi H., Makino H., Matsuo S., Ozaki S., Endo T., Muso E., Ito C., Kusano E., Yamagata M., Ikeda K., Kashiwakuma D., Iwamoto I., Westman K., Jayne D. Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan. *J. Rheumatol.* 2014; 41: 325–333. doi: 10.3899/jrheum.160005

7. Guillevin L., Durand-Gasselien B., Cevallos R., Gayraud M., Lhote F., Callard P., Amouroux J., Casassus P., Jarrousse B. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 421–430. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:3<421::AID-ANR5>3.0.CO;2-6

8. Hassan T.M., Hassan A.S., Igoe A., Logan M., Gunaratnam C., McElvaney N.G., O'Neill S.J. Lung involvement at presentation predicts disease activity and permanent organ damage at 6, 12 and 24 months follow-up in ANCA-associated vasculitis. *BMC Immunol.* 2014; 15: 20. doi: 10.1186/1471-2172-15-20

9. Hervier B., Pagnoux C., Agard C., Haroche J., Amoura Z., Guillevin L., Hamidou M.A.; French Vasculitis Study Group. Vasculitis study, pulmonary fibrosis associated with ANCA-positive vasculitides. Retrospective study of 12 cases and review of the literature. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 404–407. doi: 10.1136/ard.2008.096131

10. Hoffman G.S., Kerr G.S., Leavitt R.Y., Hallelan C.W., Lebovics R.S., Travis W.D., Rottem M., Fauci A.S. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann. Intern. Med.* 1992; 116: 488–498. doi: 10.7326/0003-4819-116-6-488



11. Holle J.U., Gross W.L. Treatment of ANCA-associated vasculitides (AAV). *Autoimmun. Rev.* 2013; 12: 483–486.
12. Huang H., Wang Y.X., Jiang C.G., Liu J., Li J., Xu K., Xu Z.J. A retrospective study of microscopic polyangiitis patients presenting with pulmonary fibrosis in China. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 8. doi: 10.1186/1471-2466-14-8
13. Nathan S.D., Albera C., Bradford W.Z., Costabel U., Glaspole I., Glassberg M.K., Kardatzke D.R., Daigl M., Kirchgassler K.U., Ancaster L.H., Lederer D.J., Pereira C.A., Swigris J.J., Valeyre D., Noble P.W. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5: 33–41. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30326-5
14. Reinhold-Keller E., Beuge N., Latza U., de Groot K., Rudert H., Nolle B. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: longterm outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 1021–1032.
15. Schirmer J.H., Wright M.N., Vonthein R., Herrmann K., Nölle B., Both M., Henes F.O., Arlt A., Gross W.L., Schinke S., Reinhold-Keller E., Moosig F., Holle J.U. Clinical presentation and long-term outcome of 144 patients with microscopic polyangiitis in a monocentric German cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55: 71–79. doi: 10.1093/rheumatology/kev286
16. Tomas Chaume L., Martinez Escude A., Ortiz-Santamaria V. Pulmonary fibrosis in patients with positive neutrophil cytoplasmic antibodies vasculitis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016; 34 (3, Suppl. 97): S145.
17. Tzelepis G.E., Kokosi M., Tzioufas A., Toya S.P., Boki K.A., Zormpala A., Moutsopoulos H.M. Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 116–121. doi: 10.1183/09031936.00110109
18. Yamagata M., Ikeda K., Tsushima K., Iesato K., Abe M., Ito T., Kashiwakuma D., Kagami S., Iwamoto I., Nakagomi D., Sugiyama T., Maruyama Y., Furuta S., Jayne D., Uno T., Tatsumi K., Nakajima H. Prevalence and responsiveness to treatment of lung abnormalities on chest computed tomography in patients with microscopic polyangiitis: a multicenter, longitudinal, retrospective study of one hundred fifty consecutive hospital-based Japanese patients. *Arthritis Rheum.* 2016; 68: 713–723. doi: 10.1002/art.39475

#### Сведения об авторах:

Куделя Л.М., д.м.н., проф., oxy80@mail.ru  
Манакова Я.Л., к.м.н., e-mail: yamanakova@yandex.ru  
Хусаинова Е.С., ORCID: 0000-0003-1839-3968, e-mail: ekhus88@yandex.ru  
Дробязгин Е.А., д.м.н., проф., e-mail: evgeniydrob@inbox.ru  
Кутепов А.В., к.м.н., e-mail: Ant-ku@ngs.ru  
Горбовская А.М., e-mail: alenagorbovsckaya@yandex.ru  
Коробейников А.В., e-mail: koralex1974@gmail.com  
Богодерова Л.А., e-mail: bogoderova\_okb@mail.ru  
Зубрицкая И.А., e-mail: zubrizkayairina@yandex.ru  
Хусаинов В.Ф., e-mail: vitalik-khusainov@yandex.ru  
Щербина К.И., ORCID: 0000-0002-0670-6464

#### Information about authors:

Kudelya L.M., doctor of medical sciences, professor, e-mail:oxy80@mail.ru  
Manakova Ya.L., candidate of medical sciences, e-mail: yamanakova@yandex.ru  
Khusainova E.S., ORCID: 0000-0003-1839-3968, e-mail: ekhus88@yandex.ru  
Drobyazgin E.A., doctor of medical sciences, professor, e-mail: evgeniydrob@inbox.ru  
Kutepov A.V., candidate of medical sciences, e-mail: Ant-ku@ngs.ru  
Gorbovsckaya A.M., e-mail: alenagorbovsckaya@yandex.ru  
Korobeynikov A.V., e-mail: koralex1974@gmail.com  
Bogoderova L.A., e-mail: bogoderova\_okb@mail.ru  
Zubritskaya I.A., e-mail: zubrizkayairina@yandex.ru  
Khusainov V.F., e-mail: vitalik-khusainov@yandex.ru  
Shcherbina K.I., ORCID: 0000-0002-0670-6464



## ФОРМИРОВАНИЕ И СОВРЕМЕННАЯ МОДЕЛЬ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В МНОГОПРОФИЛЬНОЙ БОЛЬНИЦЕ

Елена Анатольевна **МОВЧАН**<sup>1,2</sup>, Никита Львович **ТОВ**<sup>1,2</sup>, Оксана Витальевна **ДУНИЧЕВА**<sup>3</sup>,  
Елена Валерьевна **ГАЛКИНА**<sup>1</sup>, Александр Юрьевич **БЫКОВ**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>3</sup> Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер  
630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6/8

Цель исследования – представить этапы формирования эффективной нефрологической службы и оценить результаты работы современного областного нефрологического центра (ОНЦ) как подразделения крупной многопрофильной больницы. **Результаты и их обсуждение.** Нефрологическая служба Государственной Новосибирской областной клинической больницы начала формироваться в 1978 г. с открытия отделений нефрологии, гемодиализа и пересадки почки. ОНЦ организован в 1993 г. на базе территориального регистра для больных с почечной недостаточностью. В настоящее время в ОНЦ входят отделение нефрологии, регистр для больных с хронической болезнью почек (ХБП) 3–5-й стадии, нефрологический консультативный кабинет, кабинеты для потенциальных реципиентов ренального трансплантата и для пациентов с пересаженной почкой, кабинет постоянного амбулаторного перитонеального диализа. Установлено, что распространенность и структура ХБП 3–5-й стадии на территории Новосибирской области сопоставимы с показателями в странах Европы, а обеспеченность заместительной почечной терапией, в том числе количество пациентов с функционирующим почечным трансплантатом, превышает общероссийские показатели. **Заключение.** Сформированная модель нефрологической службы многопрофильной больницы обеспечивает учет и диспансеризацию больных с ХБП, повышает эффективность лечения, в том числе методами заместительной почечной терапии.

**Ключевые слова:** нефрологическая служба, нефрологический центр, многопрофильная больница, хроническая болезнь почек, регистр больных хронической почечной недостаточностью, заместительная почечная терапия, гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почек.

**Автор для переписки:** Мовчан Е.А., e-mail: eamovchan@gmail.com

**Для цитирования:** Мовчан Е.А., Тов Н.Л., Дуничева О.В., Галкина Е.В., Быков А.Ю. Формирование и современная модель нефрологической службы в многопрофильной больнице. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (1): 144–148. doi 10.15372/SSMJ20200120

Поступила в редакцию 26.09.2019

## HISTORY AND MODERN MODEL OF NEPHROLOGY SERVICE IN MULTIPROFILE HOSPITAL

Elena Anatolyevna **MOVCHAN**<sup>1,2</sup>, Nikita Lvovich **TOV**<sup>1,2</sup>, Oksana Vitalyevna **DUNICHEVA**<sup>3</sup>,  
Elena Valeryevna **GALKINA**<sup>1</sup>, Alexander Yuryevich **BYKOV**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Novosibirsk Regional Clinical Hospital  
630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

<sup>3</sup> Novosibirsk Region Clinical Cardiological Dispensary  
630047, Novosibirsk, Zalesskogo str., 6/8

The purpose of the study was to present the stages of effective nephrological service forming and to evaluate the output results of the Regional Nephrological Center (RNC) as the unit of multidisciplinary hospital. **Results and discussion.** The nephrology service of State Novosibirsk Regional Clinical Hospital began to form in 1978 with the opening of nephrology hemodialysis and kidney transplantation departments. The RNC was established in 1993 on the base of a territorial register for patients with chronic renal failure. Currently, the RNC includes the department of nephrology, the register for patients with chronic kidney disease (CKD) of 3–5 stages, nephrological counseling office, offices for potential recipients of renal transplantation and for patients with transplanted kidney, the office of permanent outpatient peritoneal dialysis. As a result, the prevalence and structure of CKD 3–5 stages in the Novosibirsk region are comparable to those in Europe, the availability of the renal replacement therapy, including the number of patients with a functioning renal transplant exceeds the nationwide indicators. **Conclusion.** The model of the nephrological service of a multidisciplinary hospital provides accounting and dispensation of patients with CKD, increases the effectiveness of treatment, including methods of renal replacement therapy.

**Key words:** nephrology service, nephrology center, multidisciplinary hospital, chronic kidney disease, register of patients with chronic renal failure, renal replacement therapy, hemodialysis, peritoneal dialysis, kidney allograft.

**Correspondence author:** Movchan E.A., e-mail: eamovchan@gmail.com

**Citation:** Movchan E.A., Tov N.L., Dunicheva O.V., Galkina E.V., Bykov A.Yu. History and modern model of nephrology service in multiprofile hospital. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2020; 40 (1): 144–148. [In Russian]. doi 10.15372/SSMJ20200120

Received 26.09.2019

Ключевыми направлениями реализации Национального проекта «Здравоохранение» являются доступность современных медицинских технологий для всех граждан, обеспечение высокого качества медицинской помощи, акцент на сохранении здоровья: профилактика, выявление и лечение заболеваний на ранних стадиях [3]. В мегаполисах наиболее востребованы такие медицинские организации, как многопрофильные больницы, оказывающие различные виды специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи, в составе которых формируются специализированные центры [5]. К такому типу учреждений относится Государственная Новосибирская областная клиническая больница (ГНОКБ), в которой была успешно реализована программа организации ОНЦ.

ХБП, диагностируемая более чем у 750 млн человек в мире, является глобальной проблемой общественного здравоохранения. В многочисленных крупномасштабных международных исследованиях установлено, что распространенность ХБП достигает 15 % у взрослого населения, что делает ее не менее значимой, чем ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет. Несмотря на некоторые географические различия, ХБП диагностируется в среднем у каждого десятого жителя планеты [2, 8]. Неуклонное увеличение числа больных ХБП наблюдается и в регионах Сибири [4].

Для неконтролируемого течения ХБП характерны снижение качества жизни, высокая инвалидизация и смертность больных. Ежегодно

хроническая почечная недостаточность (ХПН), т.е. ХБП 3–5-й стадии, выявляется у 350–400 человек на миллион населения. Затраты на лечение этих больных в терминальной стадии в развитых странах сопоставимы; в частности, в странах ЕС расходы на заместительную почечную терапию составляют 2 % бюджета здравоохранения, что требует оптимизации организационных решений [7].

В связи с этим цель настоящего исследования – представить этапы формирования эффективной нефрологической службы и оценить результаты работы современного областного нефрологического центра (ОНЦ) как подразделения крупной многопрофильной больницы – является, безусловно, актуальной.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нефрологическое отделение мощностью 60 коек на базе ГНОКБ было открыто в 1978 г. Одновременно в областной поликлинике начал работу консультативный прием для больных с патологией почек. На базе вновь открытого отделения началось активное внедрение современных методов обследования и лечения: регулярное проведение пункционных биопсий почек, внедрение программ иммуносупрессивной терапии и процедур плазмафереза при различных вариантах гломерулонефритов. В современных условиях отделение нефрологии продолжает расширять возможности по диагностике и лечению заболеваний почек более чем у 1000 больных ежегодно, выполняя до

120 нефробиопсий с исследованием препаратов по современным технологиям, включая иммуногистохимический анализ. Врачи отделения владеют всеми методами активной патогенетической терапии гломерулонефритов, тактикой ведения реципиентов почечного трансплантата.

Однако большая численность больных с ХПН, в том числе на стадии терминальной уремии в исходе первичных заболеваний почек, а также как осложнение гипертонической болезни и сахарного диабета, изначально поставила проблему применения методов заместительной почечной терапии (ЗПТ). Вслед за отделением нефрологии в больнице организуется отделение хронического гемодиализа (8 аппаратов искусственной почки) и трансплантации почки, в котором первые годы выполнялось от 3 до 6 пересадок почки в год.

В этот период схема взаимодействия специализированной нефрологической службы с другими специалистами не позволяла осуществлять систематическую диспансеризацию, статистический учет и планирование по оказанию помощи больным, так как ограничивалась направлением больных на консультативный прием или госпитализацию с терапевтического приема без дифференциации потока пациентов по стадиям ХБП (рис. 1). В результате поступление больных с терминальными стадиями почечной недостаточности носило в основном экстренный характер, что влияло на индивидуальный прогноз и не позволяло в целом определять потребность в ЗПТ.

С 1993 г. на базе областной больницы начинается создание ОНЦ, начало его функционированию положило создание регистра больных ХПН численностью 340 человек, выделение четырех межрайонных нефрологических приемов [1].

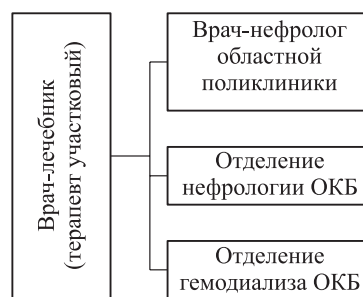


Рис. 1. Схема оказания специализированной медицинской помощи нефрологическим больным до создания ОНЦ

Fig. 1. A scheme of specialized medical care to nephrological patients before RNC establishment

В настоящее время ОНЦ – это взаимосвязанные подразделения ГНОКБ, которые тесно взаимодействуют с врачами-нефрологами межрайонных кабинетов и центрами амбулаторного гемодиализа (рис. 2). В составе центра продолжает развиваться территориальный регистр для больных с ХБП 3–5-й стадии. Сегодня территориальный регистр – это автоматизированная система мониторинга заболеваемости ХБП 3–5-й стадии, основанная на хранимых в Медицинской информационной системе (МИС) Новосибирской области (НСО) данных по каждому случаю заболевания среди жителей НСО. Включению в регистр подлежат все пациенты с впервые выявленной ХПН. Если ранее с регистром мог работать только врач-нефролог кабинета регистра, то за последний год программный продукт «Регистр ХПН» интегрирован в МИС НСО, и эта функция возложена, в первую очередь, на участковых врачей-терапевтов и врачей-нефрологов амбулаторно-поликлинической сети.



Рис. 2. Схема оказания специализированной медицинской помощи нефрологическим больным после создания ОНЦ

Fig. 2. A scheme of specialized medical care to nephrological patients following RNC establishment

За прошедшие годы многократно возросла численность, изменилась этиологическая структура больных, наблюдающихся в регистре. Если за период с 1994 по 2002 г. ХПН различной степени была диагностирована у 1407 пациентов, то к середине 2019 г. на учете в регистре состояло 7,5 тыс. человек. Таким образом, распространенность ХБП 3–5-й стадии составила 5,0 %, что совпадает с показателями в странах ЕС [9]. В структуре включенных в регистр жители сельских районов НСО составляют 52 %, жители Новосибирска – 48 %.

Самая многочисленная группа наблюдающихся в регистре – это больные гипертензивным нефроангиосклерозом. Если данная категория пациентов изначально составляла 13,5 %, то в настоящее время в структуре заболеваемости ХБП 3–5-й стадии их численность возросла почти в три раза – до 38,0 %. Число больных с сахарным диабетом, в том числе страдающих диабетом 2 типа, увеличилось с 10,9 до 14,0 %. Поэтапно уменьшалась доля больных гломерулонефритами – с 37,4–21,7 до 6,0 %. Важно отметить, что в структуре ХБП преобладают больные с 3-й стадией (61 % от общей численности). На этой стадии адекватная нефро- и кардиопротекция может замедлить прогрессирование почечной недостаточности и снизить риск сердечно-сосудистых осложнений.

Регистр позволяет не только проводить учет пациентов, но и оказывать консультативную помощь по тактике ведения больных на терапевтическом участке, осуществлять своевременную подготовку к ЗПТ, предварительно определять ее вид и место лечения.

Деятельность регистра для больных ХБП 3–5-й стадии позволила осуществить адекватное планирование и создание достаточного количества диализных мест для жителей города и НСО. В настоящее время на территории ЗПТ получает 1041 пациент (методом программного гемодиализа – 732 пациента, методом постоянного амбулаторного перитонеального диализа – 60) и 261 больной имеет функционирующий почечный аллотрансплантат (49 из них – от родственного донора). Поэтому кроме ранее существовавшего нефрологического консультативного кабинета в ОНЦ открыты и успешно работают кабинеты для потенциальных реципиентов ренального трансплантата и для пациентов с пересаженной почкой, кабинет постоянного амбулаторного перитонеального диализа. Важность выделения отдельного приема для больных на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе обусловлена как необходимостью расширения данного

вида ЗПТ на обширной территории НСО, так и целями снижения числа осложнений при проведении этого вида ЗПТ. В итоге обеспеченность пациентов всеми видами ЗПТ превышает общероссийский показатель [6].

Пересадки почки начали регулярно выполняться с 1998 г. В 2003 г. выполнена первая трансплантация почки от родственного донора. Сегодня регистр прижизненных доноров включает 113 чел. С 2011 г. внедрен метод лапароскопических мануально-ассистированных нефрэктомий у родственных доноров почек, уже выполнено 49 таких операций. В 2012 г. в отделении трансплантации ГНОКБ осуществлена первая трансплантация почки ребенку.

Число операций, выживаемость реципиентов и трансплантатов почки в НСО не уступает, а по ряду позиций опережает аналогичные общероссийские показатели. В среднем по Российской Федерации на 31.12.2015 число больных с функционирующим почечным трансплантатом составило 57,6 на 1 млн населения, в НСО – 77,5 на 1 млн населения [6]. В настоящее время пожизненное наблюдение после трансплантации почки осуществляется у 261 взрослого пациента, что составляет 93,2 на 1 млн жителей НСО.

Деятельность ОНЦ не замыкается в узких рамках лечебного учреждения. Отработаны многолетние плодотворные связи с профильными круглосуточными стационарами, консультативными кабинетами нефрологического приема, а также с амбулаторными диализными центрами Новосибирска и НСО, организованными на основе государственно-частного партнерства.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нефрологическая служба НСО прошла определенные этапы формирования: организация специализированного нефрологического отделения, отделения хронического гемодиализа и трансплантации почки, межрайонных консультативных нефрологических кабинетов, организации Регистра больных ХБП 3–5-й стадии, создания центров амбулаторного гемодиализа (государственно-частное партнерство). Функционирующая в НСО модель нефрологической службы повысила выявляемость ХБП, эффективность оказания специализированной медицинской помощи этой категории больных, в том числе на терминальной стадии заболевания. Областной нефрологический центр многопрофильной больницы обеспечивает учет и диспансеризацию больных с ХБП 3–5-й стадий, является основой для улучшения результатов лечения методами ЗПТ.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дуничева О.В., Мовчан Е.А., Дюбанова Г.А. Организационные и информационные основы деятельности регистра хронической почечной недостаточности в Новосибирской области. *Нефрология и диализ*. 2007; 9 (3): 257.

Dunicheva O.V., Movchan E.A., Dyubanova G.A. The structural and informational basis of the chronic renal failure register в Новосибирской области. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis*. 2007; 9 (3): 257. [In Russian].

2. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Боровкова Н.Ю., Шутов А.М., Ничик Т.Е., Сафуанова Г.Ш. от имени исследователей программы ХРОНОГРАФ. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ. *Кардиология*. 2017; 57 (10): 39–34. doi: 10.18087/cardio.2017.10.10041

Kobalava Zh.D., Villevalde S.V., Borovkova N.Yu., Shutov A.M., Nichik T.E., Safuanova G.Sh. on behalf of the study participants. Prevalence of chronic kidney disease markers in patients with arterial hypertension: results of epidemiological trial CHRONOGRAF. *Kardiologiya = Cardiology*. 2017; 57 (10): 39–44. doi: 10.18087/cardio.2017.10.10041. [In Russian].

3. Национальный проект «Здравоохранение». ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. *Вестн. ВШОУЗ*. 2018; (3): 7–20.

National Project «Healthcare». *ORGZDRAV: novosti, mneniya, obucheniye. Vestnik VSHOUZ = Healthcare Management: News, Views, Education. Bul. VSHOUZ*. 2018; (3): 7–20. [In Russian].

4. Панферова Р.Д. О совершенствовании оказания медицинской помощи населению г. Иркутска. *Сиб. мед. журн. (Иркутск)*. 2006; (7): 83–86.

Panferova R.D. About perfection of the organization of rendering of the nephrological help to the population of Irkutsk. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2006; (7): 83–86. [In Russian].

5. Рыбальченко И.Е. Развитие системы высокотехнологичной медицинской помощи в России. *Менеджер здравоохранения*. 2011; (2): 6–17.

Rybalchenko I.E. The evolution of national high tech medical care in Russia. *Menedzher zdavookhraneniya = Manager of Health Care*. 2011; (2): 6–17. [In Russian].

6. Томилина Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. *Нефрология и диализ*. 2017; 19 (4, Прил.) 2–94. doi: 10.28996/1680-4422-2017-4Suppl-1-95

Tomilina N.A., Andrushev A.M., Peregudova N.G., Shinkarev M.B. Renal replacement therapy for end stage renal disease in Russian Federation, 2010–2015. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis*. 2017; 19 (4, Suppl.) 2–94. [In Russian]. doi: 10.28996/1680-4422-2017-4Suppl-1-95

7. Crews D.C., Bello A.K., Saadi G. Burden, access, and disparities in kidney disease. *Kidney Dis*. 2019; 5: 126–133. doi: 10.1159/000494897

8. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., Hirst J.A., O'Callaghan Ch.A., Lasserson D.S., Hobbs F.D.R. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11 (7): e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765

9. Otero A., de Francisco A., Gayoso P., Garcia F.; EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia*. 2010; 30 (1): 78–86. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2009.Dic.5732

## Сведения об авторах:

Мовчан Е.А., д.м.н., e-mail: eamovchan@gmail.com

Тов Н.Л., д.м.н., проф., e-mail: nikita.tov@gmail.com

Дуничева О.В., к.м.н., e-mail: oxalun@mail.ru

Галкина Е.В., e-mail: galkina@oblmed.nsk.ru

Быков А.Ю., e-mail: Aklbykov@yandex.ru

## Information about authors:

Movchan E.A., doctor of medical sciences, e-mail: eamovchan@gmail.com

Tov N.L., doctor of medical sciences, professor, e-mail: nikita.tov@gmail.com

Dunicheva O.V., candidate of medical sciences, e-mail: oxalun@mail.ru

Galkina E.V., e-mail: galkina@oblmed.nsk.ru

Bykov A.Yu., e-mail: Aklbykov@yandex.ru