

Вестник медицинского института «РЕАВИЗ» (РЕАБИЛИТАЦИЯ, ВРАЧ И ЗДОРОВЬЕ)

Научный журнал
Издаётся с января 2011 года. Выходит один раз в два месяца

В соответствии с приказом ВАК РФ от 01.12.2015 Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье включен в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

№ 4 (52) июль–август 2021 года

Главный редактор:

Шабалин В.Н., профессор, академик РАН, президент Российской ассоциации геронтологов и гериатров, доктор медицинских наук, Москва, Россия

Заместитель главного редактора:

Лысов Н.А., доктор медицинских наук, профессор, ректор Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия

Редакционная коллегия:

Брейзат А.Х., профессор, руководитель Иорданского директората по донорству органов, главный хирург Министерства здравоохранения Королевства Иордания, Стамбул, Турция;

Восканян С.Э., доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель главного врача по хирургической помощи – руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства МБУ ИНО ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, главный внештатный специалист по хирургии ФМБА России, Москва, Россия;

Гайворонский И.В., доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ», Санкт-Петербург, Россия;

Гейниц А.В., доктор медицинских наук, профессор, руководитель Клиники лазерной косметологии ESTCLINIC, вице-президент Европейской лазерной ассоциации, Москва, Россия;

Громов М.С., доктор медицинских наук, профессор, генерал-майор медицинской службы, ректор Саратовского Медицинского университета «Реавиз», Саратов, Россия;

Загайнов В.Е., доктор медицинских наук, главный специалист по хирургии ПОМЦ, заведующий кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии ПИМУ, главный внештатный трансплантолог министерства здравоохранения Нижегородской области, Нижний Новгород, Россия;

Зайцев В.В., доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и биохимии сельскохозяйственных животных, декан факультета биотехнологии и ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Самарская государственная сельскохозяйственная академия», Самара, Россия;

Каабак М.М., доктор медицинских наук, профессор, профессор курса донорства и трансплантации органов Медицинского университета «Реавиз», Москва, Россия;

Карчевская Н.А., доктор медицинских наук, врач-пульмонолог НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия;

Кастальдо К., доктор медицинских наук, доцент, Департамент общественного здравоохранения, Школа медицины, Университета Неаполя Федерико II, Неаполь, Италия;

Константинов Д.Ю., доктор медицинских наук, доцент, директор института клинической медицины Самарского государственного медицинского университета, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом эпидемиологии, Самара, Россия;

Editor in chief

Shabalin V.N., professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, President of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, Doctor of Medical Sciences, Moscow, Russia

Deputy Editor in Chief

Lysov N.A., doctor of medical sciences, professor, rector "Medical University Reaviz", Samara, Russia

Editorial Board:

Abdel Hadi Breizat, professor, Head of the Jordanian Directorate for Organ Donation, Chief Surgeon of the Ministry of Health of the Kingdom of Jordan, Istanbul, Turkey;

Voskanyan S.E., doctor of medical sciences, professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Chief for Surgical Care – Head of the Center for Surgery and Transplantation of Burnazyan Federal Medical Biological Center, Head of the Department of Surgery with courses in oncosurgery, endoscopy, surgical pathology, clinical transplantology and organ donation, Burnazyan Federal Medical Biological Center, Chief Surgeon of Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

Gayvoronskiy I.V., doctor of medical sciences, professor, head of department of normal anatomy of Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;

Geinits A.V., doctor of medical sciences, professor, Head of the Laser Cosmetology Clinic ESTCLINIC, Vice President of the European Laser Association, Moscow, Russia;

Gromov M.S., doctor of medical sciences, professor, major-general medical service, rector of "Saratov Medical University Reaviz", Saratov, Russia;

Zagaynov V.E., Doctor of Medical Sciences, Chief Surgeon of the Volga District Medical Center, Head of the Department of Faculty Surgery and Transplantation of PIMU, Chief Surgeon of the Ministry of Health of the Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod, Russia;

Zaitsev V.V., doctor of biological sciences professor, head of the department of physiology and biochemistry of agricultural animals, dean of the faculty of veterinary medicine and biotechnology, Samara State Academy of Agriculture, Samara, Russia;

Kaabak M.M., doctor of medical sciences professor, professor of Organ Donation and Transplantation Course, Medical University "Reaviz", Moscow, Russia;

Karchevskaya N.A., candidate of medical sciences, pulmonologist of the Sklifosovsky Emergency Research Institute, Moscow, Russia;

Castaldo Clotilde, doctor of medical sciences, associate professor, Department of Public Health, School of Medicine, University of Naples Federico II, Naples, Italy;

Konstantinov D.Yu., doctor of medical sciences, Associate Professor, Director of the Institute of Clinical Medicine of Samara State Medical University, Head of the Department of Infectious Diseases with an Epidemiology Course, Samara, Russia;

Лерут Ян Поль, профессор, почётный директор отделения абдоминальной трансплантации Католического университета Лёвена [UCL], вице-президент Международного общества гепатохирургов [ISLS], экс-президент RBSS - BTS - ELIAC-ET - ESOT - ILTS - iDLTG, исполнительный член UEMS-European Board Transplantation Surgery [EBTS], Лёвен, Бельгия;

Мартынов А.И., доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Московского медико-стоматологического университета, Москва, Россия;

Новрузбеков М.С., доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного отделения трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия;

Ржевская О.Н., доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки и поджелудочной железы НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия;

Супильников А.А., кандидат медицинских наук, доцент, первый проректор по научной деятельности Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия;

Хайруллин Р.М., доктор медицинских наук, профессор, ректор Университета «Реавиз», Санкт-Петербург, Россия

Цзян Гогуа, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и прикладной медицины Хэйлунцзянского университета китайской медицины и фитофармакологии, Харбин, Китай;

Юшков Ю.Я., управляющий лабораторией консервации органов отделения абдоминальной трансплантации медицинского центра Университета Хакенсака, Нью Джерси, США

Ответственный секретарь

Павлова О.Н., доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф Самарского государственного медицинского университета, профессор кафедры морфологии и патологии Медицинского университета «Реавиз», заведующая кафедрой биомедицинской безопасности на транспорте Самарского государственного университета путей сообщения, Самара, Россия

Редакция

Научный редактор **Яремин Б.И.**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры морфологии и патологии Медицинского университета «Реавиз», главный специалист отдела внешних научных связей и врач-хирург центра трансплантации печени НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ, Москва, Россия

Редактор **Самсонова Е.А.**

Медицинский иллюстратор **Кожевникова М.С.**

Адрес редакции:

443001, г. Самара, ул. Чапаевская, 227.

Тел./факс (846) 333-54-51,

<http://vestnik.reaviz.ru>

e-mail: e-mail: vestnik@reaviz.ru

Свидетельство о регистрации

ПИ № ФС77-45784 от 13 июля 2011 г.

Подписано в печать 20.08.2021 г.

Формат 60×90 1/8. Гарнитура Helvetica, Oranienbaum.

Бумага офсетная. Печать оперативная.

Усл. печ. л. 18,9. Тираж 1000 экз. Заказ 08201.

Отпечатано в типографии: ИП Гапонова И.А.,

443099, г. Самара, ул. М. Горького, 117/57.

Тел. (846) 271-16-56.

© Медицинский университет «Реавиз», 2021

Lerut Jan Paul, professor, Honorary Director, Abdominal Transplantation Department, Catholic University of Leuven [UCL], Vice President, International Society of Hepatosurgeons [ISLS], Ex-President, RBSS - BTS - ELIAC-ET - ESOT - ILTS - iDLTG, Executive, Leuven, Belgium;

Martynov A.I., doctor of medical sciences, professor, academician of the Russian Academy of Sciences, professor of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the Faculty of Medicine, Moscow University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

Novruzbekov M.S., doctor of medical sciences, professor, head of the scientific department of liver transplantation, Sklifosovsky Emergency Medicine Institute, Moscow, Russia;

Rzhevskaya O.N., doctor of medical sciences, leading researcher at the Department of Kidney and Pancreatic Transplantation, Sklifosovsky Emergency Medicine Institute, Moscow, Russia;

Supilnikov A.A., candidate of medical science, associate professor, vice-rector for scientific work, Medical University "Reaviz", Samara, Russia;

Khairullin R.M., doctor of medical sciences, professor, rector of Saint-Petersburg University "Reaviz", St. Petersburg, Russia;

Jiang Guohua, doctor of medical sciences, professor Head of the Department of Anatomy and Preclinical Medicine at the Heilongjiang University of Chinese Medicine and Pharmacology, Harbin, China;

Yushkov Yu.Ya., Organ Conservation Laboratory Manager, Abdominal Transplant Unit, University of Hackensack Medical Center, New Jersey, USA

Executive Secretary

Pavlova O.N., doctor of biological sciences, professor, Head of the Chair of Physiology with a Course of Safe Life and Disaster Medicine of Samara State Medical University, Professor of the Department of Morphology and Pathology of the Reaviz Medical University, Head of the Department of Biomedicine Transport Safety of Samara State Transport University, Samara, Russia

Edition

Scientific Editor **Yaremin B.I.**, Ph.D., Associate Professor of Morphology and Pathology Chair, Reaviz Medical University, Chief Specialist of the Department of External Scientific Relations and Surgeon of the Liver Transplantation Center of the Sklifosovsky Emergency Medicine Institute, Moscow, Russia

Editor **Samsonova E.A.**

Medical illustrator **Kozhevnikova M.S.**

Editorial Address:

443001, Samara, st. Chapaevskaya, 227.

Tel./Fax (846) 333-54-51,

<http://vestnik.reaviz.ru>

e-mail: e-mail: vestnik@reaviz.ru

Certificate of registration

PI No. FS77-45784 dated July 13, 2011

Signed in print 20.08.2021

Format 60×90 1/8. Fonts: Helvetica, Oranienbaum.

The paper is offset. Print online.

Conditional printed sheets 18.9. Circulation 1000 copies. Order 08201.

Printed in the printing house: IP Gaponov I.A.,

443099, Samara, st. M. Gorky, 117/57.

Ph. (846) 271-16-56.

© 2021 Reaviz Medical University

СОДЕРЖАНИЕ

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19

**Парабина Е.В., Константинов Д.Ю.,
Каабак М.М., Раппопорт Н.Н., Пушкин С.Ю.,
Селютин А.А., Навасардян А.С., Масликова У.В.,
Александрова В.Э., Яремин Б.И.**

Вопросы вакцинации против COVID-19
у реципиентов трансплантатов солидных органов

Нефедов И.Ю., Нефедова И.Ю., Валеева Д.Т.
Изучение приверженности фармацевтических
работников и населения иммунопрофилактике
коронавирусной инфекции

МОРФОЛОГИЯ, ПАТОЛОГИЯ

**Тороповский А.Н., Павлова О.Н., Викторов Д.А.,
Никитин А.Г.**

Молекулярно-генетические механизмы сигнального
каскада RAS-RAF-MEK-ERK, связанные с развитием
опухолевого процесса и назначением таргетных
препаратов при колоректальном раке

**Карпова И.Ю., Перетягин П.В., Орлинская Н.Ю.,
Потемина Т.Е., Паршиков В.В.**

Экспериментальное моделирование химического
ожога пищевода с помощью разных концентраций
раствора щелочи

**Магомедов М.М., Хамидов М.А.,
Магомедов Х.М., Гаджиев К.И.**

Профилактика и коррекция постдекомпрессионной
дисфункции печени при механической желтухе
у экспериментальных животных

Заргарян Б.М., Литвинов С.Д.

Способ волюметрической остеоконхопластики

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

**Белоконев В.И., Пушкин С.Ю., Грачев Б.Д.,
Жаров А.В., Бурнаева Н.С., Рыжков Р.С.**

Варианты лечения бедренной грыжи при атрофии
надкостницы лонной кости в сформированном
бедренном канале

Розенфельд И.И.

Герниопластика больших и гигантских грыж
пищеводного отверстия диафрагмы
полипропиленовым и биокarbonовым имплантатом

Переходов С.Н., Николаев Д.В., Саидов С.С.

Полипсы желчного пузыря: диагностика и лечебная
тактика (обзор литературы)

Комлев А.Е., Шитов В.Н.

Влияние селективной стимуляции правого желудочка
на электрическую и механическую диссинхронию
миокарда

CONTENTS

NOVEL CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

**Parabina E.V., Konstantinov D.Yu.,
Kaabak M.M., Rappoport N.N., Pushkin S.Yu.,
Selyutin A.A., Navasardyan A.S., Maslikova U.V.,
Alexandrova V.E., Yaremin B.I.**

COVID-19 vaccination issues in solid organ
transplant recipients

Nefedov I.Yu., Nefedova I.Yu., Valeeva D.T.
Study of adherence of pharmaceutical workers
and population to immunoprophylaxis
of coronaviral infection

MORPHOLOGY, PATHOLOGY

**Toropovsky A.N., Pavlova O.N., Viktorov D.A.,
Nikitin A.G.**

Molecular-genetic mechanisms of the signal cascade
RAS-RAF-MEK-ERK associated with the development
of the tumor process and the purpose of targeted
drugs for colorectal cancer

**Karpova I.Yu., Peretyagin P.V., Orlinskaya N.Yu.,
Potemina T.E., Parshikov V.V.**

Experimental modeling of chemical burning
of the esophagus using different concentrations
of alkali solution

**Magomedov M.M., Khamidov M.A.,
Magomedov H.M., Hajiyev K.I.**

Prevention and correction of post-decompression liver
dysfunction in obstructive jaundice in experimental
animals

Zargaryan B.M., Litvinov S.D.

Volumetric osteoconchoplasty method

CLINICAL MEDICINE

**Belokonev V.I., Pushkin S.Yu., Grachev B.D.,
Zharov A.V., Burnaeva N.S., Ryzhkov R.S.**

Options for the treatment of the femoral hernia with
atrophy of the pubic bone in the formed femoral canal

Rosenfeld I.I.

Hernioplasty of large and giant hernia
of the oesophageal opening of the diaphragm
with polypropylene and biocarbonic implant

Perekhodov S.N., Nikolaev D.V., Saidov S.S.
Gallbladder polyps: diagnosis and treatment tactics
(literature review)

Komlev A.E., Shitov V.N.

Influence of selective stimulation of the right
ventricle on electric and mechanical myocardial
disynchrony

Ходырев С.А., Самойленко В.М., Шабает Р.М. Реконструктивно-восстановительные операции в комплексном лечении рака молочной железы (10-летний опыт)	106	Khodyrev S.A., Samoilenko V.M., Shabaev R.M. Reconstructive surgery in the complex treatment of breast cancer (10 years of experience)
Шперлинг М.И., Кручинин Е.Г., Гоголевский А.С. Фармакологические аспекты лечения острой гликозидной интоксикации	120	Sperling M.I., Kruchinin E.G., Gogolevsky A.S. Pharmacological aspects of acute treatment glycoside intoxication
ВОПРОСЫ СТОМАТОЛОГИИ		DENTAL HEALTH
Дмитриев Д.И. Способ препарирования «по оси» зубов, служащих опорой под протяженные ортопедические конструкции	135	Dmitriev D.I. Method of preparation "along the axis" of teeth that serve as a support for extended orthopedic structures
Дмитриев Д.И., Нестеров А.М., Буенцов И.О. Основные принципы одонтопрепарирования под несъемные ортопедические конструкции (обзор литературы)	139	Dmitriev D.I., Nesterov A.M., Buentsov I.O. Basic principles of odontopreparation for non-removable orthopedic structures (literature review)
НЕКРОЛОГИ		OBITUARIES
Пушкин С.Ю., Николаева А.С., Александрова И.Я., Масликова У.В. Ad memoriam. Академик Валерий Григорьевич Савченко	144	Pushkin S.Yu., Nikolaeva A.S., Aleksandrova I.Ya., Maslikova U.V. Ad memoriam. Academician Valery Grigorievich Savchenko
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	147	RULES FOR AUTHORS

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19

NOVEL CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.COVID.2>

УДК 616.9-084-085.371

ВОПРОСЫ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ COVID-19 У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТОВ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ

**Е.В. Парабина¹, Д.Ю. Константинов¹, М.М. Каабак², Н.Н. Раппопорт², С.Ю. Пушкин^{1, 3},
А.А. Селютин⁴, А.С. Навасардян³, У.В. Масликова⁵, В.Э. Александрова⁶, Б.И. Яремин⁶**

¹Самарский государственный медицинский университет, Самара

²Медицинский университет «Реавиз», Самара

³Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина, Самара

⁴Городская клиническая больница № 1 города Оренбурга, Оренбург

⁵Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва

⁶Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

Резюме. Цель работы – дать основные ответы на вопросы, посвященные вакцинации реципиентов трансплантатов солидных органов на основе последних источников литературы и клинических рекомендаций. Вакцинация реципиентов трансплантатов солидных органов и лиц, находящихся с ними в постоянном контакте, является обязательным, жизненно важным мероприятием, эффективно снижающим риск смерти от COVID-19. Сомнения в меньшей эффективности в условиях иммуносупрессии или потенциальный риск развития нежелательных реакций значительно уступают риску смерти и развития тяжёлых осложнений. До появления более новых данных режим вакцинации должен строго соответствовать инструкции по медицинскому применению препарата. Перед трансплантацией пациент должен быть обследован по скрининговому протоколу, а также консультирован врачом-трансплантологом, осуществляющим его наблюдение. Возможно, что цельновирионные вакцины (КовиВак) имеют преимущество перед прочими при вакцинации реципиентов солидных органов, но клинический опыт в этом вопросе ещё не получен.

Ключевые слова: COVID-19, вакцинация, Спутник-V, КовиВак, реципиенты солидных органов.

Для цитирования: Парабина Е.В., Константинов Д.Ю., Каабак М.М., Раппопорт Н.Н., Пушкин С.Ю., Селютин А.А., Навасардян А.С., Масликова У.В., Александрова В.Э., Яремин Б.И. Вопросы вакцинации против COVID-19 у реципиентов трансплантатов солидных органов. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2021;4(52):5-14. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.COVID.2>



COVID-19 VACCINATION ISSUES IN SOLID ORGAN TRANSPLANT RECIPIENTS

E.V. Parabina¹, D.Yu. Konstantinov¹, M.M. Kaabak², N.N. Rappoport², S.Yu. Pushkin^{1, 3}, A.A. Selyutin⁴, A.S. Navasardyan³, U. V. Maslikova⁵, V.E. Alexandrova⁶ and B.I. Yaremin⁶

¹Samara State Medical University, Samara

²Medical University "Reaviz", Samara

³Samara Regional Clinical Hospital named. V.D. Seredavina, Samara

⁴City Clinical Hospital No. 1 of the city of Orenburg, Orenburg

⁵National Medical Research Center for Hematology, Moscow

⁶Scientific Research Institute of Emergency Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Moscow

Abstract. The aim of this work is to provide basic answers to questions related to the vaccination of solid organ transplant recipients based on the latest literature sources and clinical guidelines. Vaccination of solid organ transplants and persons in constant contact with them is a mandatory measure, the provision of which is a vital measure that effectively reduces the risk of death from COVID-19. Doubts about less effectiveness in conditions of immunosuppression or the potential risk of developing adverse reactions are significantly inferior to the risk of death and the development of severe complications. Until new data become available, the vaccination regimen must strictly comply with the instructions for medical use of the drug. Before transplantation, the patient should be examined according to the screening protocol, and also consulted by the transplant doctor who supervises him. It is possible that whole virion vaccines (CoviVac) have an advantage over others when vaccinating solid organ recipients, but clinical experience in this matter has not yet been obtained.

Key words: COVID-19, vaccination, Sputnik-V, KoviWak, solid organ recipients.

Cite as: Parabina E.V., Konstantinov D.Yu., Kaabak M.M., Rappoport N.N., Pushkin S.Yu., Selyutin A.A., Navasardyan A.S., Maslikova U.V., Alexandrova V.E. and Yaremin B.I. COVID-19 Vaccination Issues in Solid Organ Transplant Recipients. *Bulletin of the Medical Institute REAVIZ. Rehabilitation, Doctor and Health.* 2021;4(52):5-14. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.COVID.2>

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 продолжает оставаться катастрофой, изменившей жизнь и судьбу всего человечества. К сожалению, прогнозировать сроки конца пандемии в настоящее время не представляется возможным. Лечение COVID-19 у реципиентов трансплантатов солидных органов (PTCO), трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и реципиентов клеточной иммунотерапии может быть сложной задачей из-за наличия сопутствующих заболеваний, цитопений, связанных с трансплантатом, и необходимости хронической иммуносупрессивной терапии для предотвращения отторжения трансплантата и реакции «трансплантат против хозяина». У реципиентов трансплантатов может иметь место повышенный риск контакта с SARS-CoV-2, учитывая их частый контакт с системой здравоохранения. Поскольку иммуноде-

прессанты модулируют несколько аспектов иммунного ответа, на тяжесть COVID-19 потенциально может влиять тип и интенсивность иммунодепрессанта. У некоторых реципиентов трансплантата есть сопутствующие соматические заболевания, которые бывают связаны с более тяжелыми случаями COVID-19 и повышенным риском смерти, что затрудняет оценку влияния трансплантации на тяжесть заболевания. Кроме того, лекарства, которые используются для лечения COVID-19, могут представлять различные риски для пациентов, перенесших трансплантацию (рис. 1). На сегодня вакцины имеют решающее значение для сдерживания дальнейшего распространения пандемии. Вопросы вакцинации пациентов из уязвимых групп населения, включая реципиентов трансплантатов солидных органов (PTCO), требуют принципиального ответа.

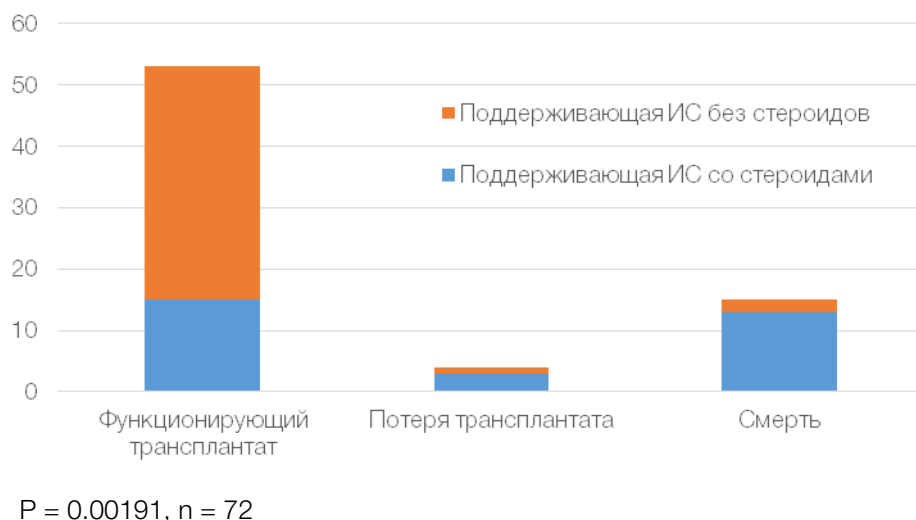


Рис. 1. Зависимость исхода течения COVID-19 от проводимой иммуносупрессивной терапии по данным научной базы <http://baza.pochka.org>, февраль 2020 – апрель 2021

Fig. 1. Dependence of the outcome of the course of COVID-19 on the ongoing immunosuppressive therapy according to the scientific base <http://baza.pochka.org>, February 2020 – April 2021

В чём специфика процесса вакцинации у РТСО?

Антительный ответ на вакцину COVID-19 у реципиентов трансплантата снижен по сравнению с населением в целом [1–14]. Тем не менее, уровень защитных антител еще не определен. Основываясь на данных, полученных в результате испытаний в общей популяции, существует корреляция между уровнем нейтрализующих антител к белку SARS-CoV-2 и симптоматичностью заболевания. Порог защиты от тяжелого COVID-19 значительно ниже, чем требуется для предотвращения развития вирусной инфекции в целом [15]. Определение защитных уровней антител затруднено из-за большого разнообразия коммерчески доступных тестов на антитела без прямых средств для сравнения результатов различных тестов. Защитные компоненты клеточных (Т-клетки и NK-Т-клетки) и гуморальных ответов (IgG/IgM против IgA) могут не быть связаны у отдельных реципиентов РТСО; возможен активный приобретенный или врожденный иммунный ответ в отсутствие антител и наоборот [3, 6, 9, 10]. Однако клинические последствия этого расхождения неизвестны и не поддаются измерению. Даже при отсутствии «защитных тит-

ров антител», вероятно, существует определенная защита от более тяжелого заболевания после вакцинации [16–18].

Так имеет ли смысл вакцинация от COVID-19 у РТСО?

Текущие данные об эффективности, полученные в результате клинических испытаний у иммунокомпрометированных пациентов, уверенно демонстрируют 100 % защиту от тяжелого течения COVID-19, которое может привести к интенсивной терапии или смерти [1–5]. Данные наблюдений в реальном мире продемонстрировали значительную эффективность вакцины в снижении симптоматических заболеваний, госпитализаций и смертности от COVID-19 в разных странах в диапазоне от 88 % до 91 % [6–8]. На сегодняшний день во всем мире было введено около 1,59 миллиарда доз вакцин [9]. Общие побочные эффекты являются локальными для места инъекции и связаны с реактогенностью вакцин. Анафилаксия очень редка и колеблется между 2,47–4,7 случая на миллион доз, введенных для вакцины с мРНК; 60 % пациентов с анафилаксией имели в анамнезе аллергические реакции в анамнезе, и о связанной с этим смерти не сообщалось [10, 11]. Инду-

цированная вакциной иммунная тромбоцитопения (ВИТТ), ассоциированная с тромбозом, является редким серьезным неблагоприятным явлением, недавно выявленным при применении аденовирусных векторных вакцин, с совокупной оценкой частоты 0,73/100000 человек, вакцинированных однократной дозой [12–15]. Появляются данные об эффективности вакцины против SARS-CoV-2 у реципиентов трансплантатов, демонстрирующих серологический ответ у до 50 % реципиентов трансплантата после двух доз мРНК-вакцин [16–20]. Одно исследование у реципиентов легкого выявило Т-клеточный ответ в трети случаев, без обнаруживаемых анти-спайк-IgG [20]. Вакцины в целом демонстрируют безопасность в популяции трансплантатов, не опасаясь отторжения или других серьезных побочных эффектах в ранний период после введения [21]. Риск отторжения, вероятно, останется низким и не будет отличаться от того, который наблюдался в предыдущих исследованиях вакцины адъювантной вакцины против опоясывающего лишая или высоких доз вакцины против гриппа у реципиентов трансплантатов [22, 23].

Каков риск отторжения трансплантата или развития опасных осложнений вакцинации от COVID-19 у РТСО?

Поступил как минимум один отчет о нетяжелом отторжении после вакцинации. Данных о фатальных осложнениях вакцинации или потере трансплантата у РТСО на настоящий момент в литературе не приводится. Таким образом, риск развития осложнений COVID-19 выше, чем потенциальный риск вакцинации.

Существует ли необходимость отмены или коррекции дозировки иммуносупрессивной терапии при вакцинации РТСО от COVID-19?

В настоящее время нет данных, подтверждающих необходимость коррекции иммуносупрессии в ожидании повторной вакцинации. Несмотря на указание

в инструкциях по медицинскому применению некоторых вакцин, отмена иммуносупрессивной терапии на время вакцинации недопустима. Перед вакцинацией у РТСО необходима консультация ведущим пациентом трансплантологом на предмет нормализации иммуносупрессии и устранения избыточной супрессии, особенно за счёт препаратов цитостатического действия (микофенолаты, азатиоприн). Международные эксперты не рекомендуют изменять иммуносупрессию специально в связи с вакцинацией, так как риск отторжения может быть выше.

Каков круг лиц, подлежащих вакцинации?

Кандидаты на трансплантацию солидных органов в листах ожидания почки, поджелудочной железы должны быть привиты в обязательном порядке при отсутствии абсолютных противопоказаний. Ряд центров трансплантации почки в настоящее время не выполняет трансплантацию пациентам, не прошедшим вакцинацию от COVID-19. В листах ожидания трансплантации печени и сердца вакцинация производится с учётом тяжести состояния и должна проводиться у подавляющего большинства пациентов.

Все РТСО, не привитые ранее, в течение двух месяцев после трансплантации и далее должны быть вакцинированы против SARS-CoV-2 с использованием разрешенных на местном уровне вакцин. Все домочадцы и близкие контакты РТСО должны быть также вакцинированы против SARS-CoV-2, чтобы минимизировать риски инфицирования в окружении для реципиента. Несомненно, должны быть вакцинированы ВСЕ медицинские работники, осуществляющие профессиональный контакт с РТСО.

В какие сроки необходимо выполнение вакцинации РТСО?

Большинство авторов рекомендует отложить вакцинацию как минимум на один месяц после операции трансплантации и как

минимум на три месяца после использования агентов, истощающих Т-лимфоциты, таких как антиtimoцитарный глобулин или ритуксимаб. В случае выполнения трансплантации между введениями доз вакцины, следует отложить вторую дозу до, по крайней мере, одного месяца после операции по трансплантации, если не использовался агент, истощающий Т-клетки/В-клетки для индукции или по крайней мере через три месяца после операции по трансплантации, если для индукции использовался агент, истощающий Т-клетки/В-клетки.

Каков интервал между дозами вакцины и количество введений вакцины?

Существует клинический опыт трехкратного введения вакцин, вместо двухкратного, для достижения более эффективного иммунитета у РТСО. Однако до официальной регистрации подобных схем, необходимо строго следовать инструкциям производителей и нормативным требованиям в отношении интервала между введениями первой и второй доз.

Каковы мероприятия лабораторного контроля перед и после вакцинации?

Перед вакцинацией желательно исследование нейтрализующих антител к домену связывания рецептора спайк-белка (RBD) SARS-CoV-2 (вирус-нейтрализующих антител), но их прогностическое значение до конца остается неизвестным. Не существует общепризнанного титра, который был бы определен как защитный от инфекции SARS-CoV-2. Клеточные защитные реакции могут возникать и в отсутствие определяемых антител. Рутинное определение антител после вакцинации не рекомендуется большинством авторов, так как оно не коррелирует с протективным действием вакцины. Необходимо выполнение стандартных скрининговых исследований перед вакцинацией, которые выполняются пациенту на регулярной основе.

Каков санитарно-противоэпидемический режим РТСО после вакцинации?

Хотя варианты COVID-19 продолжают циркулировать в обществе, а степень защиты у реципиентов трансплантата все еще неизвестна, рекомендуется, чтобы кандидаты на трансплантацию и РТСО продолжали придерживаться защитных мер, включая ношения масок в общественных местах, социальное дистанцирование, частое мытье рук и избегание скопления людей внутри помещений.

Какова предпочтительная вакцина против COVID-19 при вакцинации РТСО?

Международные рекомендации не выделяют какого-либо класса из вакцин против новой коронавирусной инфекции, более предпочтительного при вакцинации реципиентов солидных органов. Единственной из зарегистрированных в настоящее время в России вакцин, упомянутой в рекомендациях AST, ISHLT, ASTS, TTS, является Гам Ковид Вак (Спутник V) с эффективностью в отношении развития заболевания 91,4 % и в отношении фатального исхода 100 %. Рекомендации признают достоверную высокую клиническую эффективность данной вакцины, в том числе при вакцинации реципиентов донорских органов. В то же время, опасения в недостаточной выработке иммунитета на фоне постоянной иммуносупрессивной терапии, позволяют предположить, что использование цельновирионной вакцины позволит достичь выработки более гармоничного иммунитета. Цельновирионные вакцины позволяют стимулировать как развитие клеточного иммунитета, так и гуморального за счёт выработки антител против нуклеопротеина, S-белка и домена RBD. В этом случае использование единственной зарегистрированной цельновирионной вакцины в нашей стране – Кови-Вак – у РТСО может являться более предпочтительным, хотя клинические данные для такого суждения ещё не получены.

Каков основной вывод о вакцинации у РТСО?

Вакцинация РТСО и лиц, находящихся с ними в постоянном контакте, является обязательным, жизненно важным мероприятием, эффективно снижающим риск смерти от COVID-19. Сомнения в меньшей эффективности в условиях иммуносупрессии или потенциальный риск развития нежелательных реакций значительно уступают риску смерти и развития тяжёлых осложнений. До появления более новых данных

режим вакцинации должен строго соответствовать инструкции по медицинскому применению препарата. Перед вакцинацией пациент должен быть обследован по скрининговому протоколу, а также консультирован врачом-трансплантологом, осуществляющим его наблюдение. Возможно, что цельновирионные вакцины (КовиВак) имеют преимущество перед прочими при вакцинации реципиентов солидных органов, но клинический опыт в этом вопросе ещё невелик.

Литература/References

- 1 Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RA, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, Garonzik-Wang JM: Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA*. 2021.
- 2 Benotmane I, Gautier-Vargas G, Cognard N, Olagne J, Heibel F, Braun-Parvez L et al. Weak anti-SARS-CoV-2 antibody response after the first injection of an mRNA COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2021.
- 3 Sattler A SE, Weber U, Potekhin A, Bachmann F, Budde K, Storz E, Proß V, Bergmann Y, Thole L, Tizian C, Hölsken O, Diefenbach A, Schrezenmeier H, Jahrsdörfer B, Zemojtel T, Jechow K, Conrad C, Lukassen S, Stauch D, Lachmann N, Choi M, Halleck F, Kotsch K. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.04.06.21254963>. Accessed 4/19/2021.
- 4 Impaired Humoral and Cellular Immunity after SARS-CoV2 BNT162b2 (Tozinameran) Prime-Boost Vaccination in Kidney Transplant Recipients. Available from: Yi SG, Knight RJ, Graviss EA, Nguyen DT, Ghobrial RM, Gaber AO et al. Kidney Transplant Recipients Rarely Show an Early Antibody Response Following the First COVID-19 Vaccine Administration. *Transplantation*. 2021.
- 5 Peled Y RE, Lavee J, Sternik L, Segev A, Wieder-Finesod A, Mandelboim M, Indenbaum V, Levy I, Raanani E, Lustig Y, Rahav G. BNT162b2 vaccination in heart transplant recipients: clinical experience and antibody response. *J Heart Lung Transplant*. 2021.
- 6 Havlin J SM, Dvorackova E et al. Immunogenicity of BNT162b2 mRNA COVID19 Vaccine and SARS-CoV-2 Infection in Lung Transplant Recipients. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2021.
- 7 Narasimhan M ML, Clark AE, Usmani A, Cao J, Raj E, Torres F, Sarode R, Kaza V, Lacelle C, Muthukumar A. Serological Response in Lung Transplant Recipients after Two Doses of SARS-CoV-2 mRNA Vaccines. *medRxiv* 2021.
- 8 Shostak Y SN, Heching M, Rosengarten D, Shtraichman O, Shitenberg D, Amor SM, Yahav D, Zvi HB, Pertzov B, Kramer MR. Early humoral response among lung transplant recipients vaccinated with BNT162b2 vaccine. *The Lancet Resp Med*. 2021. v. 5 07.13.2021
- 9 Miele M, Busa R, Russell G, Sorrentino MC, Di Bella M, Timoneri F et al. Impaired anti-SARS-CoV-2 Humoral and Cellular Immune Response induced by Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA Vaccine in Solid Organ Transplanted Patients. *Am J Transplant*. 2021.
- 10 Cucchiari D, Egri N, Bodro M, Herrera S, Del Risco-Zevallos J, Casals-Urquiza J et al. Cellular and humoral response after mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2021.
- 11 Rozen-Zvi B, Yahav D, Agur T, Zingerman B, Ben-Zvi H, Atamna A et al. Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine among kidney transplant recipients: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021.
- 12 Rabinowich L, Grupper A, Baruch R, Ben-Yehoyada M, Halperin T, Turner D et al. Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. *J Hepatol*. 2021.
- 13 Grupper A, Rabinowich L, Schwartz D, Schwartz IF, Ben-Yehoyada M, Shashar M et al. Reduced humoral response to mRNA SARS-Cov-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. *Am J Transplant*. 2021.

- 14 Itzhaki Ben Zadok O, Shaul AA, Ben-Avraham B, Yaari V, Ben Zvi H, Shostak Y et al. Immunogenicity of the BNT162b2 mRNA vaccine in heart transplant recipients – a prospective cohort study. *Eur J Heart Fail.* 2021;CHC Inc. (n.d.).
- 15 Khoury, D. S., Cromer, D., Reynaldi, A., Schlub, T. E., Wheatley, A. K., Juno, J. A., Subbarao, K., Kent, S. J., Triccas, J. A., & Davenport, M. P. (2021). Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine.* <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>
- 16 Basic-Jukic N, Jelacic I. SARS-CoV-2 infection after two doses of mRNA vaccine in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2021:e13628.
- 17 Tsalouchos A, Rossolini GM, Magg L, Mazzoni A, Annunziato F, Dattolo PC. COVID-19 in a kidney transplant recipient after mRNA-based SARS-CoV-2 vaccination. *Transpl Infect Dis.* 2021:e13649.
- 18 Tau N, Yahav D, Schneider S, Rozen-Zvi B, Abu Sneineh M, Rahamimov R. Severe consequences of COVID-19 infection among vaccinated kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2021.
- 19 CDC Director Rochelle Walensky Talks Boosters, Masks and Health Equity. Home – Community Health Center Presents Conversations on Health Care. <https://www.chcradio.com/episode/Rochelle-Walensky/579>.
- 20 U.S. Department of Health and Human Services. (2021, June 1). NIH clinical trial evaluating mixed COVID-19 vaccine schedules begins. National Institutes of Health. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-evaluating-mixed-covid-19-vaccine-schedules-begins>
- 21 Kamar, N., Abravanel, F., Marion, O., Couat, C., Izopet, J., & Del Bello, A. (2021). Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine.* <https://doi.org/10.1056/nejmc2108861>
- 22 Werbel, W. A., Boyarsky, B. J., Ou, M. T., Massie, A. B., Tobian, A. A. R., Garonzik-Wang, J. M., & Segev, D. L. (2021). Safety and Immunogenicity of a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. *Annals of Internal Medicine.* <https://doi.org/10.7326/121-0282>
- 23 Joint Statement about Vaccine Efficacy in Organ Transplant Recipients. AST. ISHLT. ASTS. TTS. TID. IPTA. ISVCA. IRT. IXA. ISODT. SPLIT. IPITA. NATCO. UNOS. CST. ESOT. AASLD. ASHI. ITNS. AOPO. PIDS. https://ishlt.org/ishlt/media/documents/ISHLT-AST_SARS-CoV-2-Vaccination_7-15-21.pdf
- 24 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Perez Marc G, Moreira ED, Zerbini C et al: Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020.
- 25 Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, Angus B, Baillie VL, Barnabas SL, Bhorat QE et al: Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2020.
- 26 Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, Spector SA, Rouphael N, Creech CB et al: Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020.
- 27 Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, Kovyshina AV, Lubenets NL, Grousova DM, Erokhova A et al: Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021;397(10275):671-681.
- 28 Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial. Accessed 3/13/2021 [<https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-893-efficacy-uk-phase-3>]
- 29 Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, Hernan MA, Lipsitch M, Reis B, Balicer RD: BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med.* 2021.
- 30 Vasileiou E, Simpson CR, Shi T, Kerr S, Agrawal U, Akbari A, Bedston S, Beggs J, Bradley D, Chuter A et al: Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. *Lancet.* 2021;397(10285):1646-1657.
- 31 Pritchard E MP, Stoesser N, Eyre DW, Gethings O, Vihta K, Jones J, House T, VanSteenHouse H, Bell I Bell JI, Newton JN, Farrar J, Diamond A, Rourke E, Studley R, Crook D, Peto T, Walker AS, Pouwels KB, Coronavirus Infection Survey team: Impact of vaccination on SARS-CoV-2 cases in the community: a population-based study using the UK's COVID-19 Infection Survey. *medRxiv* Posted April 23, 2021.
- 32 NYT Vaccinations Tracker. Accessed 3/13/21 [<https://www.nytimes.com/interactive/2021/world/covid-vaccinations-tracker.html>]
- 33 Shimabukuro TT, Cole M, Su JR: Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021. *JAMA.* 2021.

- 34 Blumenthal KG, Robinson LB, Camargo CA, Jr., Shenoy ES, Banerji A, Landman AB, Wickner P: Acute Allergic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines. *JAMA*. 2021.
- 35 Chan BT BP, Odutayo A, Pai M: Meta-Analysis of Risk of Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia Following ChAdOx1-S Recombinant Vaccine. medRxiv Posted May 8, 2021 2021.
- 36 Schultz NH, Sorvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, Wiedmann M, Aamodt AH, Skattor TH, Tjonnfjord GE et al: Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021.
- 37 Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S: Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021.
- 38 Shay DK, Gee J, Su JR, Myers TR, Marquez P, Liu R, Zhang B, Licata C, Clark TA, Shimabukuro TT: Safety Monitoring of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine -United States, March-April 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(18):680-684.
- 39 Brian J. Boyarsky WAW, Robin K. Avery, Aaron A. R. Tobian, Allan B. Massie, Dorry L. Segev, Jacqueline M. Garonzik-Wang: Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA*. 2021.
- 40 Grupper A, Rabinowich L, Schwartz D, Schwartz IF, Ben-Yehoyada M, Shashar M, Katchman E, Halperin T, Turner D, Goykhman Yet al: Reduced humoral response to mRNA SARS-Cov-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. *Am J Transplant*. 2021.
- 41 Impaired Humoral and Cellular Immunity after SARS-CoV2 BNT162b2 (Tozinameran) Prime-Boost Vaccination in Kidney Transplant Recipients.
- 42 Peled Y RE, Lavee J, Sternik L, Segev A, Wieder-Finesod A, Mandelboim M, Indenbaum V, Levy I, Raanani E, Lustig Y, Rahav G: BNT162b2 vaccination in heart transplant recipients: clinical experience and antibody response. *J Heart Lung Transplant*. 2021.
- 43 Havlin J SM, Dvorackova E et al. : Immunogenicity of BNT162b2 mRNA COVID19 Vaccine and SARS-CoV-2 Infection in Lung Transplant Recipients. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2021.
- 44 Boyarsky BJ, Ou MT, Greenberg RS, Teles AT, Werbel WA, Avery RK, Massie AB, Segev DL, Garonzik-Wang JM: Safety of the First Dose of SARS-CoV-2 Vaccination in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation*. 2021.
- 45 Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, Kim SJ, Kim SI, Zaltzman J, Ortiz F, Campistol Plana JM, Fernandez Rodriguez AM, Rebollo Rodrigo Het al: Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant ZosterVaccine in Chronically Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: A Phase 3, Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2020;70(2):181-190.
- 46 Natori Y, Shiotsuka M, Slomovic J, Hoschler K, Ferreira V, Ashton P, Rotstein C, Lilly L, Schiff J, Singer Let al: A Double-Blind, Randomized Trial of High-Dose vs Standard-Dose Influenza Vaccine in Adult Solid-Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2018;66(11):1698-1704.
- 47 Sette A, Crotty S: Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*. 2021;184(4):861-880.
- 48 SARS-CoV-2 Vaccination in Heart and Lung Transplantation, MCS and PHR Recommendations from the ISHLT COVID-19 Task Force. May 21, 2021. https://ishlt.org/ishlt/media/documents/COVID19_Vaccine-Recommendations_5-21-2021.pdf
- 49 COVID-19 Treatment Guidelines 34017. Montagud-Marrahi E, Cofan F, Torregrosa JV, et al. Preliminary data on outcomes of SARS-CoV-2 infection in a Spanish single center cohort of kidney recipients. *Am J Transplant*. 2020;20(10):2958-2959. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32368838>.
- 50 Kates OS, Haydel BM, Florman SS, et al. COVID-19 in solid organ transplant: a multi-center cohort study. *Clin Infect Dis*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32766815>.
- 51 Sharma A, Bhatt NS, St. Martin A, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study. *Lancet Haematol*. 2021;8(3):e185-e193. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33482113>.
- 52 Shah GL, DeWolf S, Lee YJ, et al. Favorable outcomes of COVID-19 in recipients of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6656-6667. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32897885>.
- 53 Aydllo T, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, et al. Shedding of viable SARS-CoV-2 after immunosuppressive therapy for cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(26):2586-2588. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33259154>.
- 54 Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32678530>.

- 55 Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv. 2021;preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1>.
- 56 Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33631065>.
- 57 American Association for the Study of Liver Diseases. Clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: AASLD expert panel consensus statement. 2021. Available at: <https://www.aasld.org/sites/default/files/2021-03/AASLD-COVID19-ExpertPanelConsensusStatement-March92021.pdf>. Accessed April 12, 2021.
- 58 Elens L, Langman LJ, Hesselink DA, et al. Pharmacologic treatment of transplant recipients infected with SARS-CoV-2: considerations regarding therapeutic drug monitoring and drug-drug interactions. *Ther Drug Monit*. 2020;42(3):360-368. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32304488>.
- 59 Special Considerations in Solid Organ Transplant, Hematopoietic Stem Cell Transplant, and Cellular Therapy Candidates, Donors, and Recipients. Section 84. COVID-19 and Special Populations. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed July 19th, 2021.

Конфликт интересов. Автор Б.И. Яремин является научным редактором журнала. В рецензировании данной работы участия не принимал.

Competing interests. Author B.I. Yaremin is the scientific editor of the journal. He did not participate in the review of this work.

Финансирование. Работа выполнена при спонсорской поддержке Научно-исследовательского центра инновационных решений в медицине, г. Москва.

Funding. The work was carried out with the sponsorship of the Research Center for Innovative Solutions in Medicine, Moscow.

Авторская справка

**Парабина Елена
Валерьевна**

заведующая нефрологическим отделением клиники факультетской терапии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
руководитель центра по оказанию амбулаторно-поликлинической медицинской помощи и рациональному назначению лекарственных средств после трансплантации органов и(или) тканей МЗ Самарской области, Самара, Россия
ORCID 0000-0003-4520-8705
Вклад в статью 10 % – дизайн работы, изучение источников литературы, анализ и подготовка текста работы

**Константинов
Дмитрий Юрьевич**

доктор медицинских наук, доцент, директор института клинической медицины, заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
ORCID 0000-0002-6177-8487
Вклад в статью 10 % – дизайн работы, изучение источников литературы, анализ и подготовка текста работы

**Каабак Михаил
Михайлович**

доктор медицинских наук, профессор, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия
ORCID 0000-0001-7566-2330
Вклад в статью 10 % – дизайн работы, изучение источников литературы, анализ и подготовка текста работы

**Раппопорт Надежда
Николаевна**

врач-хирург, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия
ORCID 0000-0002-4651-4061
Вклад в статью 10 % – дизайн работы, изучение источников литературы, анализ и подготовка текста работы

- Пушкин Сергей Юрьевич** доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургических болезней № 2, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
главный врач, Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина, Самара, Россия
ORCID 0000-0003-2206-6679
Вклад в статью 10 % – дизайн работы, изучение источников литературы, анализ и подготовка текста работы
- Селютин Александр Александрович** заведующий отделением по пересадке почки, врач-хирург, Городская клиническая больница № 1 города Оренбурга, Оренбург, Россия
ORCID 0000-0002-3949-949X
Вклад в статью 10 % – дизайн работы, изучение источников литературы, анализ и подготовка текста работы
- Навасардян Альберт Степанович** заведующий отделением диализа № 1, Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина, Самара, Россия
ORCID 0000-0003-2007-6718
Вклад в статью 10 % – дизайн работы, изучение источников литературы, анализ и подготовка текста работы
- Масликова Ульяна Владиславовна** врач-гематолог, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия
ORCID 0000-0002-3009-4744
Вклад в статью 10 % – дизайн работы, изучение источников литературы, анализ и подготовка текста работы
- Александрова Виктория Эдуардовна** младший научный сотрудник отделения анестезиологии, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия
ORCID 0000-0002-5060-7041
Вклад в статью 10 % – дизайн работы, изучение источников литературы, анализ и подготовка текста работы
- Яремин Борис Иванович** кандидат медицинских наук, доцент, главный специалист отдела внешних научных связей, врач-хирург центра трансплантации печени, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия
ORCID 0000-0001-5889-8675
Вклад в статью 10 % – дизайн работы, изучение источников литературы, анализ и подготовка текста работы

ИЗУЧЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ И НАСЕЛЕНИЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

И.Ю. Нефедов, И.Ю. Нефедова, Д.Т. Валеева

Медицинский университет «Реавиз», Самара

Резюме. Результаты данного исследования свидетельствуют о недостаточной приверженности иммунопрофилактике коронавирусной инфекции как среди опрошенных фармацевтических работников, которые одновременно являются студентами старших курсов фармацевтического факультета, так и среди населения, и о необходимости учебной, информационной и информационно-просветительской работы среди них. Тема иммунопрофилактики коронавирусной инфекции и других инфекционных болезней может быть одной из актуальных тем на курсах повышения квалификации фармацевтов и провизоров. В свою очередь информационно-просветительская работа провизора среди населения, проводимая в соответствии с трудовыми функциями профессиональных стандартов, может способствовать улучшению знаний людей об устройстве и механизмах действия вакцин от коронавируса. Всестороннее и доступное для понимания информирование населения о вакцинах с научных, медицинских, фармацевтических, этических, религиозных и других позиций может способствовать преодолению у людей внутренних антипрививочных установок и формированию приверженности иммунопрофилактике коронавирусной инфекции и других инфекционных болезней. В целом это будет способствовать принятию людьми информированного, самостоятельного и свободного решения о иммунопрофилактике.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, приверженность иммунопрофилактике, «Спутник V», информационная работа провизора, опрос фармацевтических работников и населения.

Для цитирования: Нефедов И.Ю., Нефедова И.Ю., Валеева Д.Т. Изучение приверженности фармацевтических работников и населения иммунопрофилактике коронавирусной инфекции. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врачи и Здоровье.* 2021;4(52):15-24. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.COVID.1>



STUDY OF ADHERENCE OF PHARMACEUTICAL WORKERS AND POPULATION TO IMMUNOPROPHYLAXIS OF CORONAVIRAL INFECTION

I.Yu. Nefedov, I. Yu. Nefedova, D.T. Valeeva

Medical University "Reaviz", Samara

Abstract. The results of this study indicate a lack of adherence to immunoprophylaxis of coronavirus infection both among the surveyed pharmaceutical workers, who are both senior students of the pharmaceutical faculty, and the population, and the need for educational, informational and educational work among them. The topic of immunization of coronavirus infection and other infectious diseases can be one of the topical topics in advanced training courses for pharmacists and pharmacists. In turn, the information and educational work of the pharmacist among the population, carried out in accordance with the labor functions of professional standards, can help improve people's knowledge about the device and mechanisms of action of vaccines against coronavirus. Comprehensive and understandable informing the population about vaccines, from scientific, medical, pharmaceutical, ethical, religious and other positions, can help to overcome internal anti-vaccination attitudes in people and form a commitment to immunoprophylaxis of coronavirus infection and other infectious diseases. In general, this will help people make an informed, independent and free decision about immunization.

Key words: coronavirus infection, adherence to immunization, «Sputnik V», information work of the pharmacist, survey of pharmaceutical workers and the public.

Cite as: Nefedov I.Yu., Nefedova I. Yu., Valeeva D.T. Study of adherence of pharmaceutical workers and population to immunoprophylaxis of coronaviral infection. *Bulletin of the Medical Institute REAVIZ. Rehabilitation, Doctor and Health*. 2021;4(52):15-24. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.COVID.1>

Введение

В соответствии со «Стратегией иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года», утвержденной Правительством РФ, одной из ее целей является доступность информации и повышение осведомленности населения в области иммунопрофилактики, а одной из задач – повышение приверженности населения иммунопрофилактике инфекционных болезней [1].

Свою помощь в достижении этой цели может оказать информационная работа провизора, которую специалист обязан проводить в соответствии с трудовыми функциями профессиональных стандартов «Провизор» и «Специалист в области управления фармацевтической деятельностью» [2, 3]. Провизор должен информировать о лекарственных препаратах и организовывать информационную и консультационную помощь для населения.

В соответствии с требованиями ФГОС ВО по специальности «Фармация» выпуск-

ник должен быть способен создавать и поддерживать безопасные условия жизнедеятельности, в том числе при возникновении чрезвычайных ситуаций (УК-8) [4], что стало особенно актуально в условиях коронавирусной инфекции.

Изучение мнения населения о вакцине «Спутник V» («Гам-КОВИД-Вак») может способствовать оценке информированности людей об этой вакцине и формированию приверженности их к иммунопрофилактике, а участие студентов в научной работе по этой теме – освоению обучающимися трудовых функций провизора.

Президентом России В.В. Путиным 2021 год объявлен «Годом науки и технологий» [5]. В свою очередь, на Совете ректоров Губернатор Самарской области Д.И. Азаров отмечал, что необходимо активнее вовлекать студентов, особенно младших курсов, в научную и творческую деятельность, дать возможность молодым людям реализовать себя [6].

Поэтому одной из целей этой работы стала актуализация среди студентов темы вакцинопрофилактики коронавирусной инфекции и привлечение их к участию в научной работе.

С учетом этого, студентка первого курса фармацевтического факультета Медицинского университета «Реавиз» стала соисполнителем данного исследования и соавтором этой статьи, а студенты старших курсов, работающие в аптеке и являющиеся фармацевтическими работниками (фармацевтами), стали участниками опроса.

Цель исследования: с участием студентов фармацевтического факультета изучить мнение и информированность фармацевтических работников и населения о вакцинах и иммунопрофилактике коронавирусной инфекции.

Задачи

1. Провести опрос среди фармацевтических работников (фармацевтов), работающих в аптеке и одновременно являющихся студентами старших курсов фармацевтического факультета.

2. Провести опрос среди населения разных возрастных групп.

Материалы и методы

Изучение мнения и информированности фармацевтических работников и населения проводилось посредством добровольного и анонимного анкетирования через интернет и очно. Всего было опрошено 158 человек, из них 74 человека – это студенты 4, 5 и 6 курсов фармацевтического факультета Медицинского университета «Реавиз» и 84 человека – население. Большинство из опрошенных студентов работают в аптеке фармацевтами. Опрос студентов проводился в октябре 2020 г. и в феврале 2021 г., т.е. через 2 и 5 месяцев после регистрации первой вакцины от коронавируса – «Спутник V». Опрос населения проводился в марте 2021 г., т.е. через 2 месяца

после начала массовой вакцинации в России, в следующих возрастных группах: 18–25, 26–35, 36–45, 46–59 и 60 лет и старше. Вопросы анкеты и ответы на них представлены в тексте и на рисунках данной статьи.

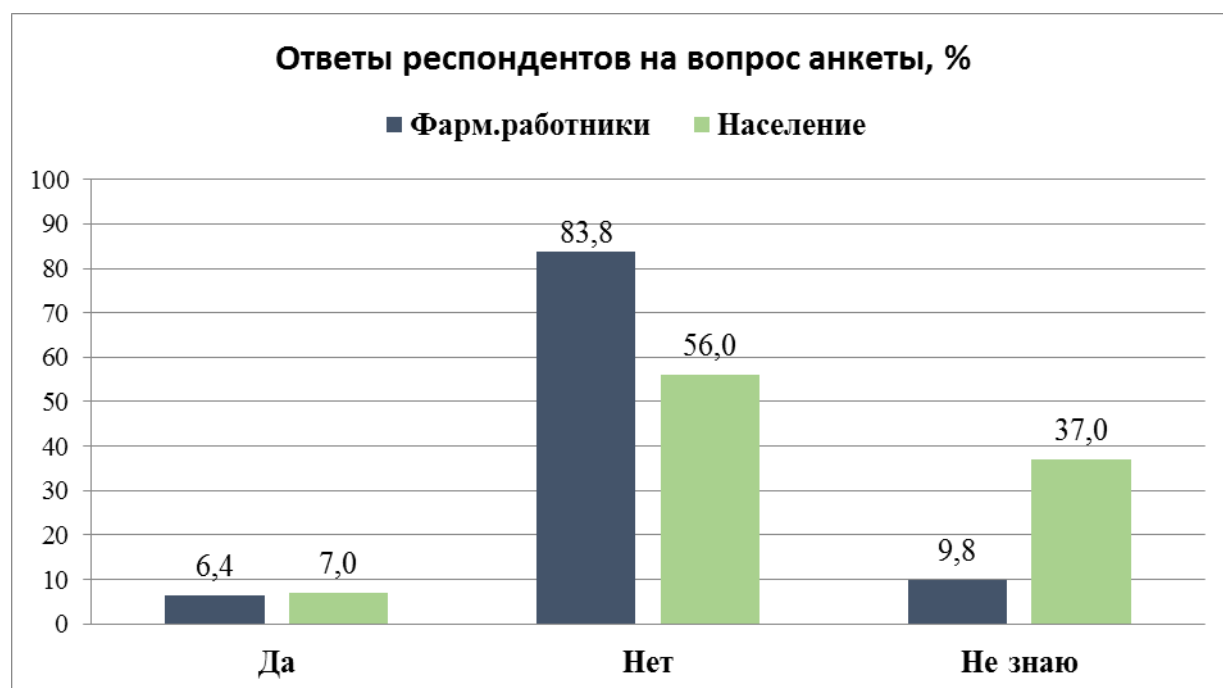
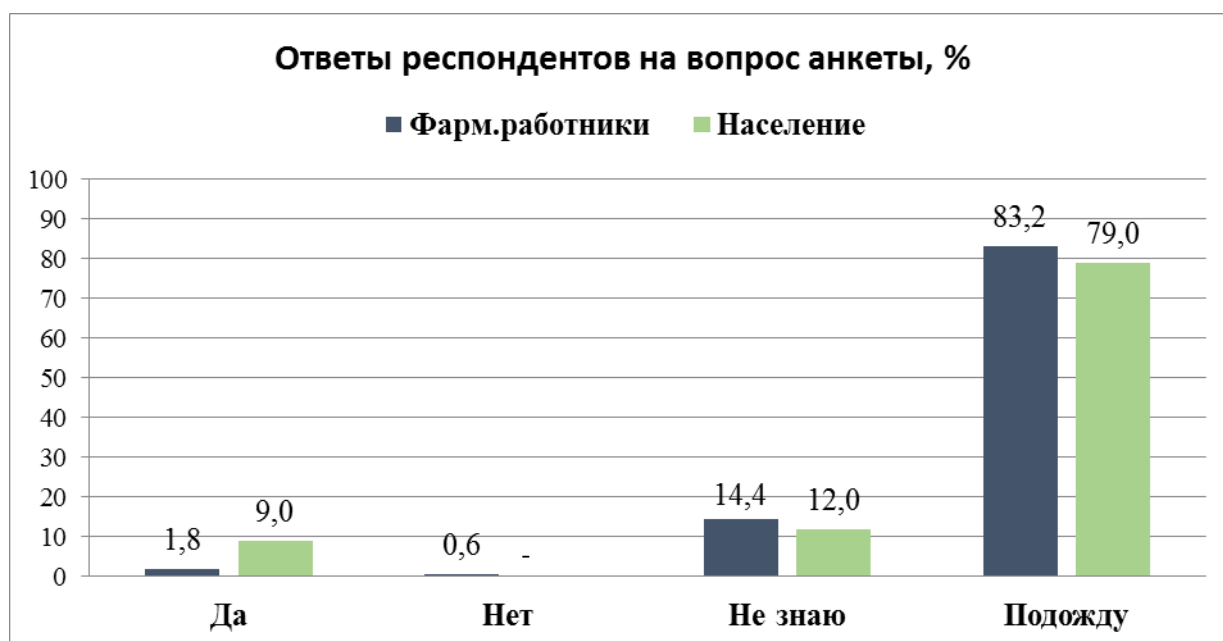
Результаты и обсуждение

Из данных, представленных на рис. 1, видно, что большинство респондентов считают вакцину «Спутник V» недостаточно клинически исследованной, при этом у фармацевтических работников этот показатель практически не изменился, независимо от того, когда был опрос, через 2 или 5 мес. после ее регистрации в Росминздраве 11 августа 2020 г. Только 6–7 % респондентов считают ее достаточно клинически исследованной.

Вероятно, в связи с этим только 9 % населения и 1,8 % фармацевтических работников будут вакцинироваться при первой возможности (рис. 2). По данным средств массовой информации к началу июня 2021 г. в среднем по России вакцинировалось около 10–12 % населения, что совпадает с этими результатами. Предпочитают подождать, а не вакцинироваться сразу 83 % фармацевтических работников и 79 % населения. Обращает на себя внимание практическое совпадение значений этого показателя как у населения, так и будущих фармацевтических специалистов.

При анализе значений ответа «Подожду» среди населения в возрастных группах 18–25, 26–35, 36–45, 46–59 и 60 лет и старше были получены следующие данные: 85 %, 100 %, 80 %, 56 % и 70 % соответственно.

Так как ко времени проведения опроса в феврале-марте 2021 г. были зарегистрированы вакцины «ЭпиВакКорона» и «КовиВак», а с момента начала массовой вакцинации в России 18 января 2021 г. прошло 1–2 мес., то респондентам был задан вопрос о том, знают ли они про другие вакцины от коронавируса (рис. 3).

**Рис. 1.** Достаточно ли клинически исследована вакцина от коронавируса «Спутник V»?**Fig. 1.** Has the coronavirus vaccine Sputnik V been clinically investigated sufficiently?**Рис. 2.** Будете ли Вы вакцинироваться от коронавируса при первой возможности?**Fig. 2.** Will you be vaccinated against coronavirus at the first opportunity?

Утвердительно ответили на этот вопрос 89 % фармацевтических работников и 59 % населения, что является недостаточным для обеих групп респондентов и определяет актуальность учебной, информационной и информационно-просветительской работы среди них.

Изучение предпочтений респондентов при выборе вакцины от коронавируса показало (рис. 4), что среди населения 65 % отдают предпочтение «Спутник V» и 5 % – «никакой», в то время как среди фармацевтических работников «никакой» из этих трех вакцин не отдали бы предпочтения 50 %

опрошенных и 25 % отдали бы предпочтение «Спутник V». Вероятно, это связано с недостаточностью клинических исследований вакцин на данный момент времени, и,

возможно, это мнение изменится при дальнейшем изучении последствий их применения, а также разработкой новых вакцин от коронавируса.

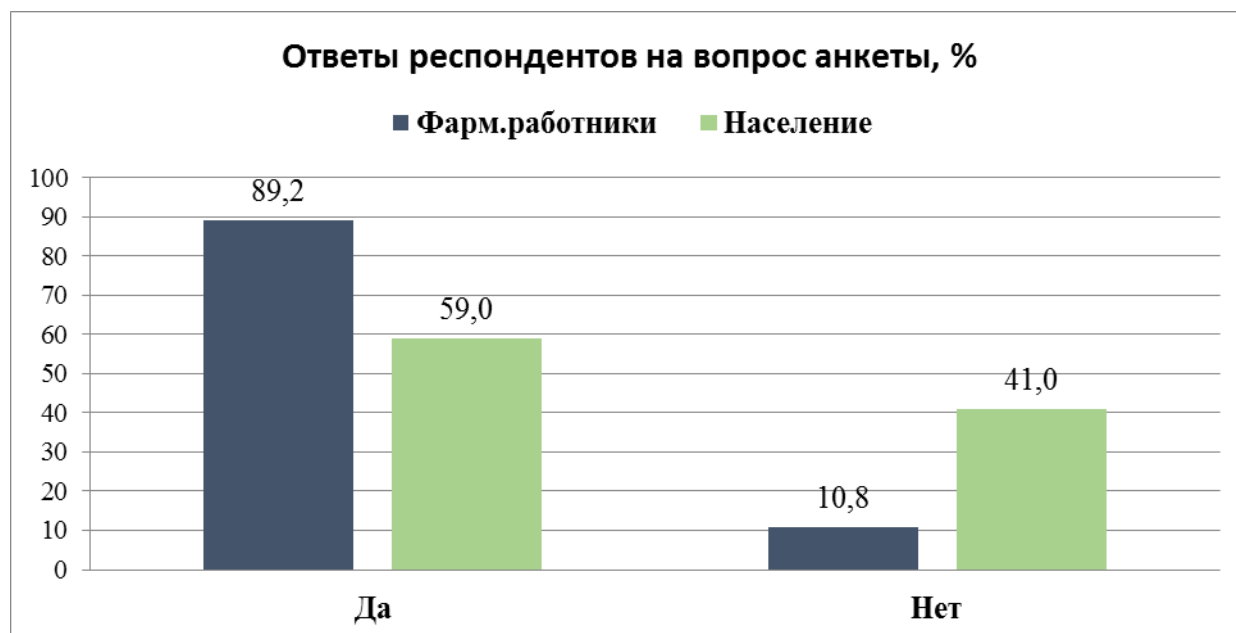


Рис. 3. Знаете ли Вы, что кроме вакцины «Спутник V» есть другие вакцины – «ЭпиВакКорона» и «КовиВак»?
Fig. 3. Did you know that there are other vaccines besides the Sputnik V vaccine – EpiVacCorona and Covi-Vac?

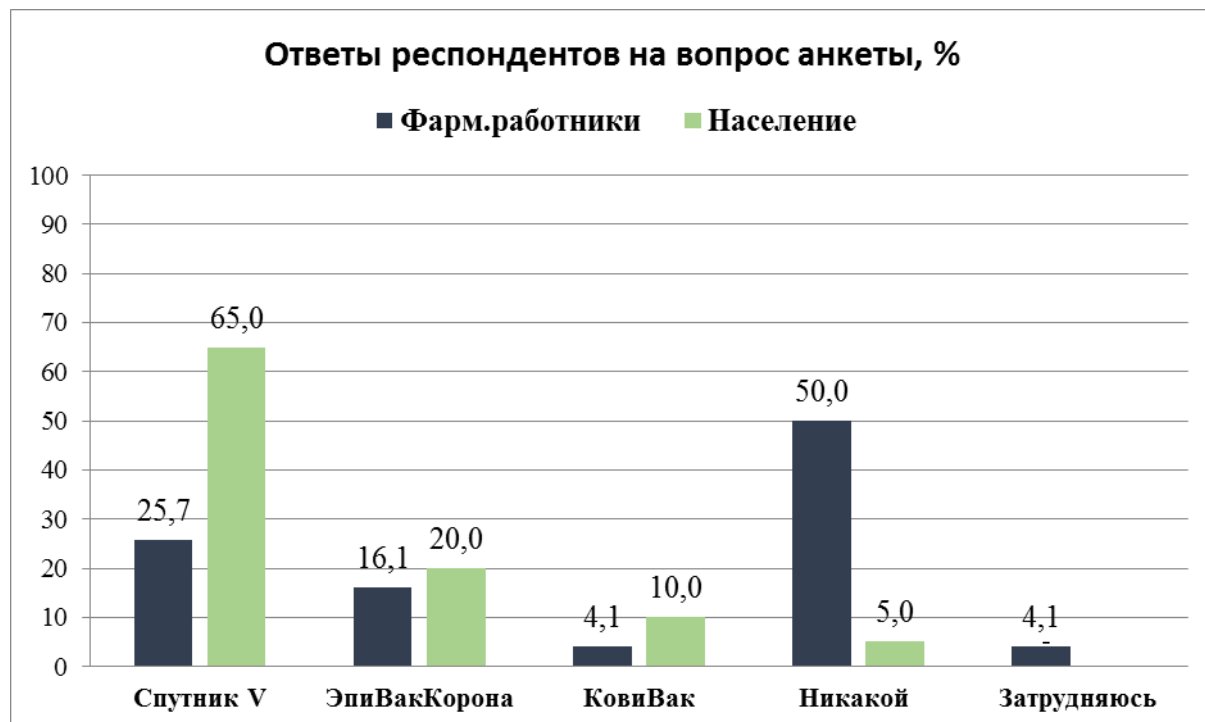


Рис. 4. Какой из вакцин Вы отдали бы предпочтение: «Спутник V», «ЭпиВакКорона», «КовиВак»?
Fig. 4. Which vaccine would you prefer: Sputnik V, EpiVacCorona, CoviVac?

Информированность фармацевтических работников и населения о вакцинах неразрывно связана с их информированностью о правовых аспектах иммунопрофилактики. Опрос показал, что только 44 % населения знают о существовании ФЗ РФ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней». При этом только 23 % населения и 47 % фармацевтических работников, знакомы с содержанием этого закона (рис. 5). Следует отметить, что среди опрошенного населения 64 % респондентов имели высшее и 17 % неоконченное высшее образование. Это определяет актуальность соответствующей информационно-просветительской работы среди населения и информационной, учебной работы среди фармацевтических работников и студентов. На вопрос «Как Вы считаете, нужны ли «ковид-паспорта»? отрицательно ответили 91,9 % фармацевтических работников и 82 % населения.

В целом, полученные результаты свидетельствуют о недостаточной приверженности к вакцинации как фармацевтических работников, так и населения. Понимание причин этого может способствовать преодолению нежелания людьми вакцинироваться и формированию их приверженности к иммунопрофилактике.

Возможно, что респонденты, считающие вакцину «Спутник V» («Гам-КОВИД-Вак») недостаточно клинически исследованной, могут опасаться непосредственного и отдаленного побочного действия препарата, которое не было выявлено «на основании ограниченного объема клинических данных» и в связи с применением процедуры регистрации в условиях «угрозы возникновения и ликвидации чрезвычайных ситуаций», о чем было указано в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата «Гам-КОВИД-Вак» от 11.08.20 г. на сайте Госреестра лекарственных средств Росминздрава. Однако в этой же инструкции отмечается, что эти данные будут пополняться по мере их поступления, и информирование об этом фармацевтических работников и населения может способствовать преодолению недоверия к этой вакцине.

Кроме этого, у людей могут быть этические, религиозные препятствия к вакцинации, т.к., например, при производстве вакцины «Спутник V» используется клеточная линия НЕК 293, которая была получена более сорока лет назад из абортированного эмбриона человека. Об этом указано в описании изобретения к патенту RU 2 731 342 C1 (с. 21-22) [7] на эту вакцину.

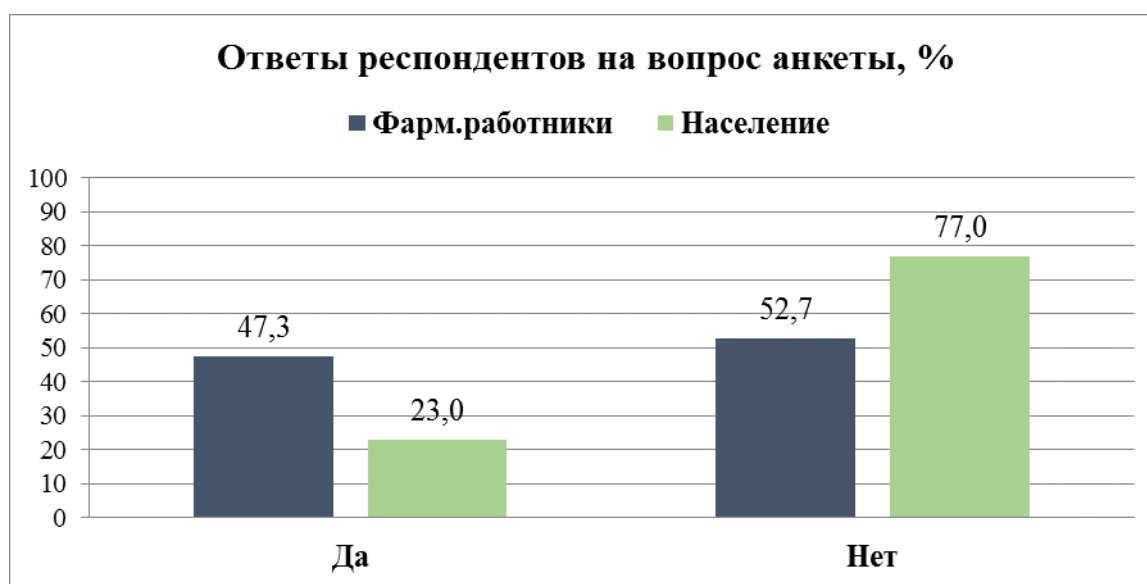


Рис. 5. Знакомились ли Вы с содержанием ФЗ РФ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней»?

Fig. 5. Are you familiar with the contents of the Federal Law of the Russian Federation "On Immunoprophylaxis of Infectious Diseases"?

В связи с этим при опросе фармацевтическим работникам был задан соответствующий вопрос (рис. 7), из ответа на который видно, что более чем для трети опрошенных это является этическим препятствием для применения вакцины «Спутник V». Люди могут быть согласны вакцинироваться, но не этой вакциной. Для решения этой ситуации в пользу приверженности к иммунопрофилактике нужно предоставить людям возможность выбора вакцины с учетом их этических, религиозных предпочтений, а не только по медицинским показаниям. В ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» сказано, что медицинская помощь оказывается «с соблюдением по возможности культурных и религиозных традиций пациента» (ст. 6).

Информационное развитие общества и интернет-технологий порождают проблему

информационной безопасности населения, когда жизненно важным становится умение человека отличить достоверную информацию от ложной, следствием чего может быть его действие или бездействие во благо или во вред самому себе. Так как в интернет-среде есть достоверная и ложная информация о вакцинах и вакцинации, то фармацевтическим работникам был задан следующий вопрос: «Как Вы считаете, достоверна ли информация о том, что вакцина может содержать в себе чип?». Положительно ответили 29,2 % респондентов, при этом 95,7 % опрошенных не стали бы применять такую вакцину на себе. Т.е. у третьей части респондентов это может быть препятствием для вакцинации, и нужно привести значимые для них источники информации, которые могли бы способствовать формированию приверженности иммунопрофилактике коронавирусной инфекции.



Рис. 6. При производстве вакцины «Спутник V» используется линия клеток, полученных от абортированного эмбриона человека более сорока лет назад, но эти клетки не входят в состав препарата. Является ли это для Вас этическим препятствием для применения этой вакцины?

Fig. 6. The Sputnik V vaccine uses a cell line derived from an aborted human embryo more than forty years ago, but these cells are not part of the vaccine. Is this an ethical impediment for you to use this vaccine?

Так как около 70 % россиян считают себя православными, то ответ для них на поставленный вопрос был дан в итоговом документе круглого стола «Вакцинация: этические аспекты в свете православного вероучения», прошедшего в Сретенской духовной академии (г. Москва) 20 мая 2021 г.: «При этом участники круглого стола считают недопустимым и греховным распространение ложных учений, отождествляющих вакцинацию с «принятием печати антихриста», равно как и конспирологических утверждений о якобы производимом посредством вакцинации тайном чипировании человечества» [8].

В этом же документе отмечается, что «православный человек, использующий вакцину от этой болезни, созданную или тестируемую с применением эмбриональной человеческой клеточной культуры, не сопричастен греху аборта, в результате которого была создана эта клеточная культура. При возможности выбора между подобной вакциной и вакциной, разработанной без использования эмбриональных человеческих клеточных культур, участники круглого стола высказываются в пользу применения последних вакцин, как этически более приемлемых». Такая этическая рекомендация обусловлена тем, что в «Социальной концепции Русской Православной Церкви» считается недопустимым «изъятие и использование тканей и органов человеческих зародышей, абортированных на разных стадиях развития, для попыток лечения различных заболеваний» (XII.7) [9].

Таким образом, честное, открытое и доступное для понимания информирование населения о вакцинах с научных, медицинских, фармацевтических, этических, религиозных и других позиций может способствовать преодолению у людей внутренних антипрививочных установок и формированию приверженности иммунопрофилактике коронавирусной инфекции и других инфекционных болезней.

Заключение

В целом результаты данного исследования свидетельствуют о недостаточной приверженности иммунопрофилактике коронавирусной инфекции как среди опрошенных фармацевтических работников, которые одновременно являются студентами старших курсов фармацевтического факультета, так и среди населения, и о необходимости учебной, информационной и информационно-просветительской работы среди них.

Тема иммунопрофилактики коронавирусной инфекции и других инфекционных болезней может быть одной из актуальных тем на курсах повышения квалификации фармацевтов и провизоров.

В свою очередь информационно-просветительская работа провизора среди населения, проводимая в соответствии с трудовыми функциями профессиональных стандартов, может способствовать улучшению знаний людей об устройстве и механизмах действия вакцин от коронавируса.

В целом это будет способствовать принятию людьми информированного, самостоятельного и свободного решения о иммунопрофилактике.

Выводы

1. Участие студентов в данном исследовании в качестве исполнителей и респондентов позволило актуализировать в учебном процессе тему иммунопрофилактики коронавирусной инфекции и вовлечь их в научную работу.

2. Исследование показало недостаточную приверженность иммунопрофилактике коронавирусной инфекции как фармацевтических работников, которые одновременно являются студентами старших курсов фармацевтического факультета, так и населения.

3. Большинство респондентов среди фармацевтических работников и населения считают вакцину «Спутник V» недостаточно клинически исследованной и предпочитают

подождать, а не вакцинироваться при первой возможности.

При этом половина из опрошенных фармацевтических работников не стала бы вакцинироваться ни одной из трех зарегистрированных вакцин – «Спутник V», «ЭпиВакКорона», «КовиВак».

4. Большинство из опрошенных фармацевтических работников и населения недостаточно информированы о правовых аспектах иммунопрофилактики, и большинство населения о самих вакцинах. Подавляющее большинство респондентов (80–90 %) считают ненужными «ковид-паспорта».

5. Обучение студентов в вузе и фармацевтических работников на курсах повышения квалификации, а также информацион-

но-просветительская работа провизоров среди населения может способствовать формированию у людей приверженности иммунопрофилактике коронавирусной инфекции.

Основные результаты данного исследования были доложены соавтором этой статьи, студенткой 1-го курса фармацевтического факультета Медицинского университета «Реавиз» Д.Т. Валеевой на XI межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, посвященной 10-летию Саратовского медицинского университета «Реавиз» «Научная весна 2021», с присуждением ей почетной грамоты второй степени.

Литература/References

- 1 Rasporyazheniye Pravitel'stva RF ot 18 sentyabrya 2020 g. № 2390-r «Ob utverzhdenii Strategii razvitiya immunoprofilaktiki infektsionnykh bolezney na period do 2035 goda». (In Russ).
- 2 Professional'nyy standart «Provizor». Utverzhden prikazom Ministerstva truda i sotsial'noy zashchity RF ot 9 marta 2016 g. N 91n. (In Russ).
- 3 Professional'nyy standart «Spetsialist v oblasti upravleniya farmatsevticheskoy deyatel'nost'yu». Utverzhden prikazom Ministerstva truda i sotsial'noy zashchity RF ot 22 maya 2017 g. № 428n. (In Russ).
- 4 Federal'nyy gosudarstvennyy obrazovatel'nyy standart vysshego obrazovaniya – spetsialitet po spetsial'nosti 33.05.01 Farmatsiya. Utverzhden prikazom Ministerstva obrazovaniya i nauki RF ot 27 marta 2018 g. N 219. (In Russ).
- 5 Ukaz Prezidenta Rossiyskoy Federatsii «O provedenii v Rossiyskoy Federatsii Goda nauki tekhnologii» Moskva, Kreml' 25 dekabrya 2020 goda № 812. URL: <http://kremlin.ru/acts/news/64749> (In Russ).
- 6 «Dmitriy Azarov prizval Sovet rektorov Samarskoy oblasti aktivneye uchastvovat' v razvitii NOTS. URL: https://www.samregion.ru/press_center/news/dmitrij-azarov-prizval-sovet-rektorov-samarskoj-oblasti-aktivnee-uchastvovat-v-razvitii-nocz (In Russ).
- 7 «Farmatsevticheskoye sredstvo i sposob yego ispol'zovaniya dlya induktsii spetsificheskogo immuniteta protiv virusa tyazhelogo ostrogo respiratornogo sindroma SARS-CoV-2 (varianty)» Opisaniye izobreteniya k patentu RU 2 731 342 S1. (In Russ).
- 8 Itogovyy dokument kruglogo stola «Vaktsinatsiya: eticheskiye aspekty v svete pravoslavnogo veroucheniya». URL: <http://www.patriarchia.ru/db/text/5811676.html> (In Russ).
- 9 Sotsial'naya kontseptsiya Russkoy Pravoslavnoy Tserkvi. Moscow: Izd-vo Danilovskiy Blagovestnik. 2000: 189 s. (In Russ).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторская справка

**Нефедов Игорь
Юрьевич**

доктор биологических наук, профессор кафедры фармации, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия
e-mail: i.nefedova2011@yandex.ru

**Нефедова Ирина
Юрьевна**

кандидат биологических наук, доцент кафедры фармации, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия
e-mail: i.nefedova2011@yandex.ru

**Валеева Дарья
Тимуровна**

студентка 1 курса фармацевтического факультета, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия
e-mail: nyashi97@mail.ru

Статья поступила 03.06.2021
Одобрена после рецензирования 01.07.2021
Принята в печать 05.07.2021

Received June, 3rd 2021
Approved after reviewing July, 1st 2021
Accepted for publication July, 5th 2021

МОРФОЛОГИЯ, ПАТОЛОГИЯ

MORPHOLOGY, PATHOLOGY

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.MORPH.3>

УДК 616-006.446.8

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СИГНАЛЬНОГО КАСКАДА RAS-RAF-MEK-ERK, СВЯЗАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА И НАЗНАЧЕНИЕМ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

А.Н. Тороповский¹, О.Н. Павлова^{2,3}, Д.А. Виктор¹, А.Г. Никитин¹

¹Инновационная компания ООО «ТестГен», Ульяновск

²Самарский государственный медицинский университет, Самара

³Медицинский университет «Реавиз», Самара

Резюме. Колоректальный рак занимает одну из лидирующих позиций в мире в структуре онкологической заболеваемости. Процессы жизнедеятельности раковых клеток во многом зависят от продукции ростовых факторов и их рецепторов. Одним из таковых является эпидермальный фактор роста (EGFR), представляющий собой тирозин-киназный рецептор мембран клеток. В норме связывание лигандов EGFR и трансформирующего фактора роста альфа (TGF α) индуцирует активацию рецепторов, что запускает ERK и PI3K сигнальные пути, контролируемые клеточную пролиферацию, миграцию, инвазию и множество других процессов. Установлено, что в 80 % случаев колоректальный рак возникает в результате гиперэкспрессии EGFR, которая приводит к усиленному росту и делению клеток опухоли вследствие гиперактивации RAS-RAF-MEK-ERK сигнального каскада. Каскад RAS-RAF-MEK-ERK является путем, который регулирует клеточную пролиферацию, клеточный цикл и миграцию клетки. При развитии рака у человека мутации семейства RAS/RAF наиболее часто являются причиной нарушения регуляции трансдукции сигнала через этот путь. Согласно современным данным около трети всех злокачественных новообразований ассоциированы с мутациями в генах семейства RAS, которые включают в себя HRAS, KRAS, NRAS, RRAS и другие гомологичные белки. Белки семейства RAS принимают участие в активации сигнальных путей тирозин-киназы, что приводит к мутации генов. Этот процесс определяет пролиферативную активность, способность к дифференцировке, метастазирование, уход от апоптоза, индукцию ангиогенеза. Постоянная активация RAS ведет к злокачественному перерождению клеток. Таким образом, экспрессия и мутация гена EGFR связаны с различными вариантами прогрессирования опухоли и неблагоприятным прогнозом при злокачественных новообразованиях различных локализаций. За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в лечении метастатического колоректального рака. Однако расширение спектра эффективных противоопухолевых препаратов формирует и ряд сложностей при выборе оптимальных схем лекарственной терапии у пациентов с метастазами колоректального рака.

Ключевые слова: колоректальный рак, рак толстой и прямой кишки, метастазированный колоректальный рак, EGFR, HRAS, KRAS, NRAS, RRAS, RAS-RAF-MEK-ERK сигнальный каскад.

Для цитирования: Тороповский А.Н., Павлова О.Н., Виктор Д.А., Никитин А.Г. Молекулярно-генетические механизмы сигнального каскада RAS-RAF-MEK-ERK, связанные с развитием опухолевого процесса и назначением таргетных препаратов при колоректальном раке. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2021;4(52):25-35. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.MORPH.3>



MOLECULAR-GENETIC MECHANISMS OF THE SIGNAL CASCADE RAS-RAF-MEK-ERK ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF THE TUMOR PROCESS AND THE PURPOSE OF TARGETED DRUGS FOR COLORECTAL CANCER

A.N. Toropovsky¹, O.N. Pavlova^{2,3}, D.A. Viktorov¹, A.G. Nikitin¹

¹Innovation company TestGen LLC, Ulyanovsk

²Samara State Medical University, Samara

³Medical University "Reaviz", Samara

Abstract. Colorectal cancer occupies one of the leading positions in the world in the structure of cancer incidence. The vital processes of cancer cells largely depend on the production of growth factors and their receptors. One of these is epidermal growth factor (EGFR), which is a tyrosine kinase receptor for cell membranes. Normally, binding of EGFR ligands and transforming growth factor alpha (TGF α) induces receptor activation, which triggers ERK and PI3K signaling pathways that control cell proliferation, migration, invasion, and many other processes. It was found that in 80% of cases, colorectal cancer occurs as a result of EGFR overexpression, which leads to increased growth and division of tumor cells due to hyperactivation of the RAS-RAF-MEK-ERK signaling cascade. The RAS-RAF-MEK-ERK cascade is a pathway that regulates cell proliferation, cell cycle, and cell migration. In the development of human cancer, mutations of the RAS/RAF family are most often the cause of dysregulation of signal transduction through this pathway. According to current data, about a third of all malignant neoplasms are associated with mutations in the genes of the RAS family, which include HRAS, KRAS, NRAS, RRAS, and other homologous proteins. Proteins of the RAS family are involved in the activation of tyrosine kinase signaling pathways, which leads to gene mutations. This process determines proliferative activity, ability to differentiate, metastasis, avoidance of apoptosis, induction of angiogenesis. Permanent RAS activation leads to malignant cell degeneration. Thus, the expression and mutation of the EGFR gene are associated with various variants of tumor progression and poor prognosis in malignant neoplasms of various localizations. Over the past decades, significant advances have been made in the treatment of metastatic colorectal cancer. However, the expansion of the spectrum of effective anticancer drugs also creates a number of difficulties in choosing the optimal drug therapy regimens in patients with metastases of colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, colon and rectal cancer, metastatic colorectal cancer, EGFR, HRAS, KRAS, NRAS, RRAS, RAS-RAF-MEK-ERK signal stage.

Cite as: Toropovsky A.N., Pavlova O.N., Viktorov D.A., Nikitin A.G. Molecular-genetic mechanisms of the signal cascade RAS-RAF-MEK-ERK associated with the development of the tumor process and the purpose of targeted drugs for colorectal cancer. *Bulletin of the Medical Institute REAVIZ. Rehabilitation, Doctor and Health*. 2021;4(52):25-35. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.MORPH.3>

Рак толстой и прямой кишки (РТПК) или колоректальный рак (КРР) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований у человека. В России отмечается неуклонный рост заболеваемости и смертности от КРР. По данным В.П. Земляного ежегодно в мире регистрируется около 800 000 пациентов с колоректальным раком и 440 000 смертей от этого заболевания [1]. По статистическим данным на 2015 год в России диагностировали КРР у более чем 68 000 человек, а смертность составила – более 42 000 случаев [2]. Таким

образом, КРР занимает 3-е место по заболеваемости как у мужчин, так и у женщин и 3-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний у мужчин и 2-е – у женщин [3]. Причем среди вариантов колоректального рака наиболее встречаемым и смертоносным является рак толстой кишки (РТК), так как это заболевание может значительное время протекать бессимптомно и, как следствие, у каждого третьего больного на момент установления диагноза отмечается генерализация опухолевого процесса. Высокая смертность при РТК объ-

ясняется частым метастазированием опухоли, в основном в печень и легкие, нередко даже на первых стадиях заболевания [4].

Основой многих онкологических заболеваний являются нарушения в регуляции клеточного цикла, которые приводят к безудержному росту клеток и формированию опухолей. Причины нарушений клеточного деления заключаются чаще всего в соматических мутациях – изменениях исходной генетической информации соматических клеток. Нарушение экспрессии генов и различные хромосомные перестройки (транслокации, делеции, инверсии и амплификации) могут возникнуть в структуре протоонкогенов, генах ростовых факторов, клеточных рецепторов и других биологически активных генах. Данные нарушения приводят к потере контроля над работой протоонкогенов в составе нормального генома и запускают процессы злокачественной трансформации. Нарушения экспрессии белков, контролирующих процессы апоптоза, пролиферации и ангиогенеза, эпигенетические изменения ДНК белков, контролирующих жизнедеятельность опухолевых клеток, влияют на клиническое течение опухолевого процесса. Доказано, что различия в экспрессии определенных белковых маркеров могут объяснить, почему сравнимые по стадии, гистологической структуре и степени злокачественности опухоли различаются по течению заболевания. Раннюю диагностику рака толстой кишки до настоящего времени нельзя считать удовлетворительной, так как выявляемость опухоли на ранних стадиях низкая [5].

Проведенный анализ литературы показывает, что пусковым механизмом онкогенеза большинства новообразований толстой кишки являются нарушения генетического аппарата клетки. В то же время существует значительный разрыв между научно-обоснованными данными в области молекулярной генетики канцерогенеза и практическим применением их в работе врачей [6].

Рак толстой кишки (РТК) представляет собой гетерогенную группу опухолей, отличающихся как механизмами канцерогенеза и, следовательно, молекулярными изменениями, так и прогнозом течения болезни, и особенностями терапии. Уже сейчас для выбора тактики лечения необходимо учитывать не только клинические факторы, такие как распространение опухоли, функциональный статус пациента, но и молекулярный профиль заболевания.

Одна из основных причин, влияющих на развитие этого заболевания, – эпигенетические нарушения регуляции генов. Определение этих нарушений имеет большое значение для ранней диагностики раковых заболеваний, так как нарушенная регуляция генов вследствие aberrантного метилирования ДНК является ключевой стадией в развитии опухоли. При этом, метилированная ДНК является достаточно информативным биомаркером и может быть легко измерена в образцах крови или плазмы. Метилирование обширных регионов CpG-островков – основное эпигенетическое изменение, характерное для процессов канцерогенеза при КРР [7].

Важно отметить, что маркерные молекулы для диагностики заболеваний не всегда лежат в основе развития заболеваний. Данное утверждение в особенности справедливо для маркеров метилирования. В ряде работ было показано отсутствие прямой корреляции между aberrантным метилированием и выраженностью экспрессии генов [8, 9].

В патогенезе КРР главным является пролиферация эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника. Ранее было показано, что в 80 % случаев РТК есть гиперэкспрессия EGFR, которая приводит к усиленному росту и делению клеток опухоли вследствие гиперактивации RAS-RAF-MEK-ERK сигнального каскада [10].

RAS-RAF-MEK-ERK сигнальный путь представляет собой цепь последовательно взаимодействующих белков, которые передают сигнал с поверхности клетки от кле-

точного рецептора внутрь ядра клетки к ДНК. Этот сигнальный путь включает в себя много белков, в том числе MEK (Mitogen-activated protein kinase). Участники сигнального пути взаимодействуют между собой с помощью фосфорилирования и дефосфорилирования. Эти процессы и являются механизмами активации и деактивации белков сигнального каскада.

Началом сигнального пути является внеклеточный домен рецептора эпидермального фактора роста (EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor), связанный с тирозинкиназой, которая при связывании лиганда с рецептором активирует фосфорилирование тирозиновых остатков внутриклеточного домена рецептора EGFR (рис. 1). Кроме EGFR, в качестве рецептора могут выступать рецептор тирозинкиназы Trk A/B, рецептор фактора роста фибробластов FGFR (Fibroblast Growth Factor Receptor) и рецептор тромбоцитарного фактора роста PDGFR (Platelet-18 Derived Growth Factor receptors). С фосфорилированными тирозиновыми остатками рецептора взаимодействует белок GRB2 (Growth factor receptor-bound protein 2) посредством домена SH2 (Src Homology 2) [11].

Далее GRB2 взаимодействует посредством домена SH3 с белком SOS (Son of Sevenless) из семейства GEF (Guanine nucleotide Exchange Factor). Комплекс GRB2 и SOS приводят к активации последнего [12]. Активированный SOS способствует диссоциации ГДФ от белков семейства Ras, в том числе KRAS. К семейству RAS относятся четыре белка, кодируемые тремя генами: NRAS, HRAS, KRAS (4A и 4B). Далее RAS, являясь ГТФазой, связывает ГТФ и принимает активную форму. Активированный RAS затем активирует белок серин-треониновую киназу RAF (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma), в том числе BRAF [13]. RAF киназа фосфорилирует и активирует киназу MEK (Mitogen-activated protein kinase), которая в свою очередь активирует MAPK. MAPK может фосфорилировать и активировать многих последующих посредников передачи сигнала. Например,

MAPK активирует RSK (40S ribosomal protein S6 kinase), регулируя трансляцию мРНК, или активирует факторы транскрипции, такие как c-Myc, CREB (cAMP response element-binding protein). Все эти процессы в итоге запускают клеточную пролиферацию, ангиогенез и выживание клеток.

RAS – малая ГТФаза, которая присутствует во всех клетках организма. Состоит из шести β -цепей и пяти α -спиралей, имеет G-домен, состоящий из 166 аминокислот и принимающий непосредственное участие в связывании ГТФ и ГДФ; и C-домен, имеющий сродство к мембране. Этот компонент RAS-RAF-MEK-ERK сигнального пути выполняет функцию «переключателя» сигнального каскада, переходя из неактивной формы в активную и обратно. Этот переход сопровождается гидролизом ГТФ (активная форма) – ГДФ (не активная форма). Однако сам по себе RAS имеет очень низкую ГТФазную активность и нуждается в катализаторе, которым является белок GAP, значительно увеличивающий гидролиз ГТФ. Этот белок имеет петлю, в составе которой находится аминокислота Arg789, которая и взаимодействует с β -фосфатом ГТФ, ускоряя гидролиз. Важное значение в процессе гидролиза имеют аминокислотные остатки Gly12, Gly13 и Gln61 белка RAS. Gly12 и Gly13 на прямую не принимают участие в гидролизе, но атом водорода R-группы этих аминокислотных остатков занимают положение около каталитической петли GAP белка. И если в результате мутации происходит замена аминокислоты, то это приводит к стерическим затруднениям, вследствие которых каталитическая петля GAP белка не может занять нужную позицию. Это приводит к снижению скорости гидролиза ГТФ, вследствие чего белок RAS дольше остается связанным с ГТФ в активированном состоянии. Аминокислота белка RAS Gln61 хотя и находится далеко от места связывания ГТФ, но исполняет функцию активации молекулы воды как первичного нуклеофила [14–17]. Таким образом, мутации аминокислотных остатков в позиции 12, 13 и 61 приводят к снижению ГТФазной активности RAS [18].

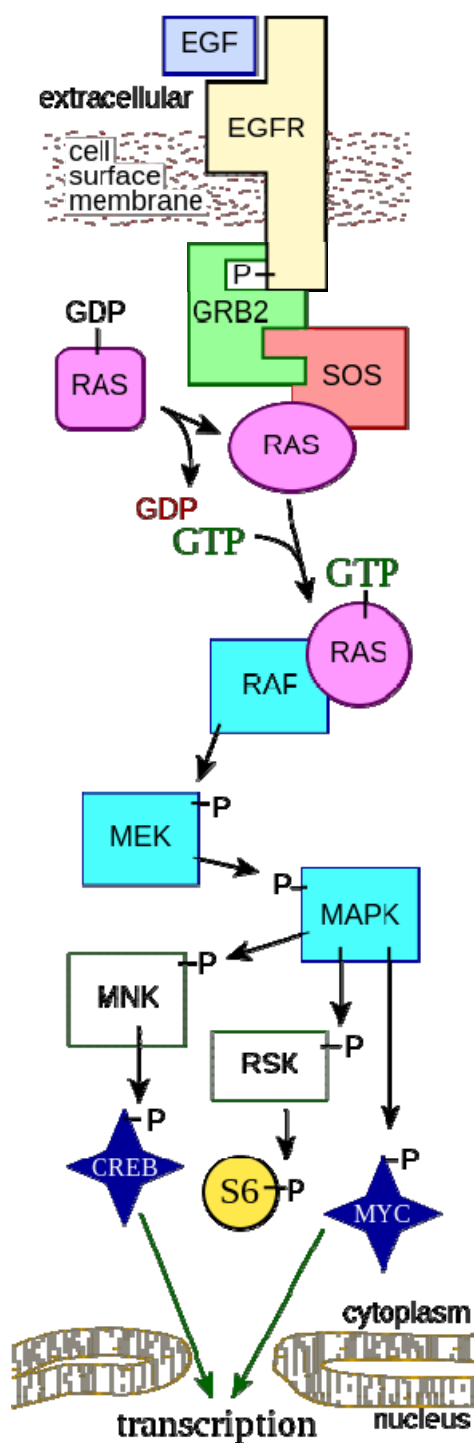


Рис. 1. Схема RAS-RAF-MEK-ERK сигнального пути. P обозначает фосфорилирование, www.en.wikipedia.org/wiki/MAPK/ERK_pathway

Fig. 1. Scheme of the RAS-RAF-MEK-ERK signaling pathway. P stands for phosphorylation, www.en.wikipedia.org/wiki/MAPK/ERK_pathway

Семейство RAF белков представляет собой три серин-треониновые протеинкиназы: A-RAF, B-RAF, RAF-1. Киназа BRAF состоит из 766 аминокислот, образующих три консервативных домена: CR1, CR2, CR3 (Conserved Region). Домен CR3 являет-

ся каталитическим центром, домен CR1 является аутоингибитором CR3 [19], а домен CR2 связывает их между собой. CR3 состоит из аминокислотных остатков 457-717, из которых формируются 2 участка: N-участок, связывающий АТФ, и С-участок,

связывающий субстратные белки и состоящий из аминокислотных остатков 535-717 [20]. N-участок в своем составе имеет Р-петлю, которая стабилизирует фосфатную группу АТФ при его связывании. С-участок содержит активационную петлю, состоящую из аминокислотных остатков 596-600, функция которой заключается в блокировании киназы в неактивном состоянии, пока Р-петля вновь не свяжет молекулу АТФ [21]. Большинство из обнаруженных на сегодняшний день более 30 мутаций RAF, в том числе мутации 600 кодона гена BRAF, сосредоточены в области Р-петли, N-участка и фланкирующих районах [21]. Эти мутации нарушают взаимодействие Р-петли и активационной петли С-участка и, как следствие, приводят к отсутствию «блокировки» RAF киназы в неактивном состоянии и поэтому происходит постоянная активация этого белка. В целом EGFR представляет собой трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 170 кДа, состоящий из внеклеточного домена с двумя богатыми цистеином областями, трансмембранного домена и внутриклеточного домена, обладающего тирозинкиназной активностью [22].

В роли лигандов EGFR наиболее часто выступают ростовые факторы EGF и фактор некроза опухоли-α (TGF-α), а также амфирегулин, эпирегулин, HB-EGF и b-целлюлин. Они взаимодействуют с рецептором, вызывая его гомодимеризацию (связывание лигандом двух идентичных рецепторов) или гетеродимеризацию (связывание мономера EGFR с другим представителем семейства, например, HER2 или HER3) [23–25]. В результате происходит активация тирозинкиназы во внутриклеточном домене с последующим аутофосфорилированием рецептора и инициацией каскадов сигнальной трансдукции RAS-RAF-MEK-ERK сигнального пути, участвующего в процессе пролиферации и опухолевой прогрессии (активация инвазии, метастазирования, включение антиапоптозных механизмов) [10].

Таким образом, каскад (RAS-RAF-MEK-ERK путь) является путем, который регулирует клеточную пролиферацию, клеточный цикл и миграцию клетки. При развитии рака у человека мутации семейства RAS/RAF наиболее часто являются причиной нарушения регуляции трансдукции сигнала через этот путь. Согласно современным данным около трети всех злокачественных новообразований ассоциированы с мутациями в генах семейства RAS. Однако частоты мутаций этих генов значительно варьируют в зависимости от определенного типа рака: активирующие мутации KRAS часто обнаруживаются при немелкоклеточном раке легкого (15–20 %), раке толстой кишки (40 %) и аденокарциноме поджелудочной железы (95 %); NRAS-мутации выявляются с высокой частотой в гематологических злокачественных новообразованиях (20–30 %) [26].

Гены семейства RAS (HRAS, KRAS и NRAS) являются клеточными протоонкогенами, кодирующими белки с молекулярной массой 21kDa [27], которые принадлежат к суперсемейству малых гуанозинтрифосфатаз (ГТФаз). На уровне аминокислотной последовательности белки семейства RAS имеют высокую степень гомологии (приблизительно 80 %) и обладают способностью связывать и осуществлять гидролиз гуаниловых нуклеотидов [28]. Эти белки принимают сигналы с поверхности клеток и передают их внутрь клеток, регулируя клеточный ответ на внешние стимулы посредством активации сигнальных путей, включая RAF-MAPK, PI3K и Ral-GEF (Ral-GDS) [29].

Сигнальные пути, активируемые белками RAS, участвуют в регуляции таких клеточных процессов, как пролиферация, рост, дифференцировка, миграция, апоптоз и выживание [30].

Установлено, что соматические точковые мутации генов RAS, приводящие к замене аминокислот в 12-й, 13-й или 61-й позициях, присутствуют в 20–30 % злокачественных опухолей человека [31]. Такие молекулярные изменения обуславливают нарушение ГТФазной активности белка

RAS, что проявляется в его конститутивном активном состоянии. Последнее в свою очередь ведет к активации нисходящих сигнальных каскадов даже в отсутствие внеклеточных стимулов и, как следствие, к злокачественной трансформации клеток.

При анализе генома пациентов с КРР очень часто выявляются мутации (частота до 40 %) [32]. KRAS является геном, кодирующим один из белков, играющих важную роль в сигнальной системе рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), а также регулирует белки, находящиеся далее в сигнальной системе EGFR, которые связаны с выживаемостью опухоли, ангиогенезом, пролиферацией и метастазированием [33].

При метастатическом колоректальном раке почти 60 % пациентов имеют нормальную сигнальную систему EGFR и дикий тип гена KRAS; остальные 40 % имеют мутантный тип гена [32].

NRAS также относится к семейству онкогенов RAS, ген которого расположен на первой хромосоме [29]. NRAS отличается от KRAS концевым участком белковой молекулы, что определяет его отличие в транспортировке, во внутриклеточном расположении и функции [34]. Мутация гена NRAS встречается в 3–5 % случаях КРР, чаще в кодоне 61. Мутации KRAS и NRAS взаимоисключающие [34, 35]. Наличие мутации в гене NRAS определяет наличие резистентности к анти-EGFR-терапии КРР [35–37].

Мутации в гене KRAS в опухолях толстой кишки встречаются в 30–60 % случаев. Наиболее часто мутации KRAS определяются в экзоне 2, кодонах 12 и 13. Однако описаны мутации в экзоне 3, кодоне 61 и в экзоне 4, кодонах 117 и 146. Мутации в гене NRAS (в идентичных экзонах и кодонах) при КРР составляют до 5 % [38].

Хирургическое лечение КРР играет главную роль в излечении больных, однако пациенты с III стадией рака нуждаются в адъювантной химиотерапии (АХТ), что было продемонстрировано во множестве рандомизированных исследований. Таргетная терапия,

по сравнению с конвенциональной химиотерапией, имеет ряд преимуществ: индивидуализация назначения, более низкая токсичность, таблетированные формы большинства препаратов исключают необходимость госпитализации и позволяют больным радикально не менять образ жизни.

В качестве основных мишеней целенаправленной терапии могут выступать многочисленные элементы сигнальных путей, связанные с регуляцией клеточного цикла и апоптоза, нарушение которых ассоциировано со злокачественным ростом. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), или HER1, – трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 170 kD, обладающий тирозинкиназной активностью, является наиболее хорошо изученной мишенью.

Основные механизмы активации EGFR-зависимых сигнальных путей в опухолевых клетках обеспечиваются: мутацией тирозинкиназного домена гена EGFR и, как следствие этого, его аутоактивацией при отсутствии факторов роста, приводящей к неконтролируемой пролиферации; гиперэкспрессией EGFR; избыточной продукцией факторов роста – лигандов EGFR (TGF-α, EGF) [38].

Существует несколько вариантов блокирования онкогенного эффекта, реализуемого через активированный EGFR: 1) использование низкомолекулярных ингибиторов, способных воздействовать на внутриклеточный, несущий мутацию, домен EGFR, и прерывать процесс тирозинкиназного фосфорилирования; 2) применение рекомбинантных пептидных лигандов EGF и/или TGF-α, конъюгированных с проникающими внутрь клетки цитотоксинами; 3) использование моноклональных антител, связывающих экстрацеллюлярный участок рецептора или образующих неактивный комплекс с его лигандами EGF и TGF-α. В настоящее время к клиническому применению разрешены девять ингибиторов передачи сигнала в клетки (иматиниб, сунитиниб, сорафениб, лапатиниб, gefitinib, эрлотиниб, дазатиниб, нилотиниб, пазопаниб) и пять моноклональных

антител (трастузумаб, ритуксимаб, бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб) [39].

Таким образом, для лечения больных КРР успешно применяются препараты на основе моноклональных антител к EGFR, которые, связываясь с ним на поверхности клетки, блокируют запуск сигнального каскада и таким образом препятствуют росту и развитию опухоли [40]. Эффективность лечения этими препаратами зависит от молекулярно-генетических изменений в опухоли: статуса EGFR, наличия мутаций в других участниках сигнального каскада – онкогенах KRAS и BRAF – и некоторых других факторов. При отсутствии мутаций в гене KRAS эффективность лечения РТПК очень высока, увеличивается средняя продолжительность жизни, уменьшается количество рецидивов. В то же время при наличии в клетках опухоли активирующих мутаций в гене KRAS использование анти-EGFR антител не приводит к положительным результатам [41]. В 30–40 % случаев РТПК выявляются следующие мутации в 12 и 13 кодонах KRAS (85–90 %), которые коррелируют с резистентностью опухолей к анти-EGFR терапии: G12C, G12S, G12R, G12A, G12V, G12D, G13D. Значительно реже выявляются мутации в кодонах 61 (5 %) и 146 (5 %) [41, 42]. Таким образом, тест на наличие мутации гена KRAS необходим пациентам с РТПК для оценки возможности применения таргетной терапии анти-EGFR антителами [41, 42].

Активирующие мутации BRAF встречаются, по разным данным, в 5–15 % случаев РТПК, в 95 % случаев это мутация V600E

[43–46]. Существуют противоречивые данные о предсказательной роли мутации BRAF V600E в отношении ответа опухоли на анти-EGFR терапию и прогностической значимости в отношении прогрессирования заболевания [47, 48]. В настоящее время имеются немногочисленные исследования частоты мутаций в гене KRAS и одно исследование мутаций в гене BRAF при РТПК у российских пациентов [43–46].

Доказано, что активация генов семейства RAS, за счет мутаций сводит на нет эффект ингибирования EGFR моноклональными антителами при терапии метастазированного колоректального рака (МКРР) [49–52].

Таким образом, эффективность таргетной терапии при КРР зависит от статуса EGFR, наличия мутаций в онкогене KRAS и некоторых других факторов. При отсутствии мутаций в гене KRAS замедляется прогрессия заболевания (9,6 против 8,0 мес.) и увеличивается общая продолжительность жизни больного (23,9 против 19,7 мес.) [53]. В тоже время, в случае наличия активирующих мутаций в гене KRAS в клетках опухоли больного, использование анти-EGFR антител не приводит к положительным результатам [41, 42].

Таким образом, современные возможности ранней диагностики РТК, прогнозирования течения заболевания, определения чувствительности/резистентности к лекарственным препаратам основаны на индивидуальных наследственных и соматических молекулярно-генетических характеристиках.

Литература/References

- 1 Zemlyanoy VP, Trofimova TN, Nepomniachtchi SL, Dementieva TV. *Practical Oncology*. 2005;6(2):71-81.
- 2 Gorbunova V.A. Research data for CRAS- and RAS-unmutated (wild) type of colorectal cancer. *Oncological coloproctology*. 2015;1:26-35.
- 3 Davydov M.I., Aksel E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and the CIS countries in 2012. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina = Bulletin of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center* 2014. (In Russ).
- 4 Pospekhova N.I., Shubin V.P., Tsukanov A.S., Frolov S.A., Shelygin Yu.A. Molecular genetic markers in oncocoloproctology: assistance in diagnosis, prognosis, treatment. *Clinical laboratory diagnostics*. 2014;9:46-47. (In Russ).
- 5 Starinsky V.V., Petrova G.V., Chissov V.I. The incidence of malignant neoplasms in the population of Russia in 2000. *Ros Onkol Zhurn*. 2002;3:39-44. (In Russ).
- 6 Pasevich D.M., Sushkov S.A., Semenov V.M. Molecular genetic aspects of malignant neoplasms of the colon. *News of surgery*. 2016;24(2):184-192.

- 7 Brovkina O.I., Gordiev M.G., Khodyrev D.S., Nikitin A.G., Averyanov A.V. Use of aberrantly methylated SEPT9 and VIM genes for clinical diagnosis of colorectal cancer *Clinical practice* No. 4, 2016.
- 8 Schneider K.U., Dietrich D., Fleischhacker M. et al. Correlation of SHOX2 Gene Amplification and DNA Methylation in Lung Cancer Tumors. *BMC Cancer*. 2011 Mar 22;11:102. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-102>.
- 9 Mikeska T., Craig J.M. DNA Methylation Biomarkers: Cancer and Beyond. *Genes*. 2014;5:821-864.
- 10 Porebska I., Harlozińska A., Bojarowski T. Expression of the tyrosine kinase activity growth factor receptors (EGFR, ERB B2, ERB B3) in colorectal adenocarcinomas and adenomas. *Tumour Biol*. 2000;21(2):105-115.
- 11 Chulze, W.X., Deng, L., Mann, M. Phosphotyrosine interactome of the ErbB-receptor kinase family. *Molecular systems biology*. 2005;1(1):2005-2008.
- 12 Zarich, N., Oliva, J.L., Martínez, N., Jorge, R., Ballester, A., Gutiérrez-Eisman, S., García-Vargas, S., Rojas, J.M. Grb2 is a negative modulator of the intrinsic Ras-GEF activity of hSos1. *Molecular Biology of the Cell*. 2006;17(8):3591-3597.
- 13 Avruch, J., Khokhlatchev, A., Kyriakis, J.M., Luo, Z., Tzivion, G., Vavvas, D., Zhang, X.F. Ras activation of the Raf kinase: tyrosine kinase recruitment of the MAP kinase cascade. *Recent Progress in Hormone Research*. 2001;56(1):127-155.
- 14 Fraser, J.S. van den Bedem, H., Samelson, AJ, Lang, PT, Holton, JM, Echols, N., Alber, T. Accessing protein conformational ensembles using room-temperature X-ray crystallography. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2011;108(39):16247-16252.
- 15 Frech, M., Darden, TA, Pedersen, LG, Foley, CK, Charifson, PS, Anderson, MW, Wittinghofer, A. Role of glutamine-61 in the hydrolysis of GTP by p21H-ras: an experimental and theoretical study. *Biochemistry*. 1994;33(11):3237-3244.
- 16 Ghosh, A., Praefcke, G.J., Renault, L., Wittinghofer, A., Herrmann, C. How guanylate-binding proteins achieve assembly-stimulated processive cleavage of GTP to GMP. *Nat Cell Biol*. 2006;440(7080):101-104.
- 17 Goitre, L., Trapani, E., Trabalzini, L., Retta, S.F. The Ras superfamily of small GTPases: the unlocked secrets. *Methods Mol Biol*. 2014;1120:1-18.
- 18 Stolze, B., Reinhart, S., Bullinger, L., Fröhling, S., Scholl, C. Comparative analysis of KRAS codon 12, 13, 18, 61, and 117 mutations using human MCF10A iso-genic cell lines. *Sci Rep*. 2015;5:8535.
- 19 Cutler, R.E. Jr, Stephens, R.M., Saracino, M.R., Morrison, D.K. Autoregulation of the Raf-1 serine / threonine kinase. *PNAS*. 1998;95(16):9214-9219.
- 20 Hanks, S.K., Hunter, T. Protein kinases 6. The eukaryotic protein kinase superfamily: kinase (catalytic) domain structure and classification. *FASEB J*. 1995;9(8):576-596.
- 21 Wan, PT, Garnett, MJ, Roe, SM, Lee, S., Niculescu-Duvaz, D., Good, VM, Jones, CM, Marshall, CJ, Springer, CJ, Barford, D., Marais, R Cancer Genome Project. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by onco-genic mutations of B-RAF. *Cell*. 2004;116(6):855-867.
- 22 Downward, J., Parker, P., Waterfield, M.D. Autophosphorylation sites on the epidermal growth factor receptor. *Nature*. 1984;311:483-485.
- 23 Coffey, R.J. Jr, Goustin, A.S., Soderquist, A.M., Shipley, G.D., Wolfshohl, J., Carpenter, G., Moses, H.L. Transforming growth factor alpha and beta expression in human colon cancer lines: implications for an autocrine model. *Cancer*. 1987;47:4590-4594.
- 24 Carpenter, G., Cohen, S. Epidermal growth factor. *J Biol Chem*. 1990;265:7709-7712.
- 25 Messa C., Russo F., Caruso M.G., Di Leo A. EGF, TGF- α , and EGFR in human colorectal adenocarcinoma. *Acta Oncol*. 1998;37:285-289.
- 26 Grant, S., Qiao, L., Dent, P. Roles of erbB family receptor tyrosine kinases, and downstream signaling pathways, in the control of cell growth and survival. *Front Biosci*. 2002;7:376-389.
- 27 Smal M.P., Rolevich A.I., Nabebina T.I., Krasny S.A., Goncharova R.I. Opposite associations of HRAS and KRAS gene mutations with clinical parameters of bladder cancer. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2015;19(5):638-646.
- 28 Yan Z., Chen M., Perucho M., Friedman E. Oncogenic Ki-ras but not oncogenic Ha-ras blocks integrin beta1-chain maturation in colon epithelial cells. *Biol. Chem*. 1997;272(49):30928-30936. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.49.30928>
- 29 Castellano E, Santos E. Functional specificity of Ras isoforms: so similar but so different. *Genes Cancer*. 2011;2(3):216-231. <https://doi.org/10.1177/194760191140808>

- 30 Malumbres M., Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat. Rev. Cancer*. 2003;3(6):459-465. <https://doi.org/10.1038/nrc1097>
- 31 Pollard C., Smith S.C., Theodorescu D. Molecular genesis of non-muscle-invasive urothelial carcinoma (NMIBC). *Expert. Rev. Mol. Med*. 2010;12:e10. <https://doi.org/10.1017/S1462399410001407>
- 32 Forbes SA, Beare D., Gunasekaran P., Leung K., Bindal N., Boutselakis H., Ding M., Bamford S., Cole C., Ward S., Kok CY, Jia M., De T., Teague JW, Stratton MR, McDermott U., Campbell PJ COSMIC: exploring the world's knowledge of somatic mutations in human cancer *Nuc. Acids Res*. 2015;43:D805-811. <https://doi.org/10.1093/nar/gku1075>
- 33 Linardou H., Briassoulis E., Dahabreh I. J., et al. All about KRAS for clinical oncology practice: gene profile, clinical implications and laboratory recommendations for somatic mutational testing in colorectal cancer. *Cancer Treat. Rev*. 2011;37:221-233.
- 34 Ying H.-Q., Wang F., He B.-S., et al. The involvement of Kras gene 3'-UTR polymorphisms in risk of cancer and influence on patient response to anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *OncoTargets Ther*. 2014;7:1487-1496.
- 35 Haigis K. M., Kendall K. R., Wang Y. et al. Differential effects of oncogenic K-Ras and N-Ras on proliferation, differentiation and tumor progression in the colon. *Nat Genet*. 2008;40:600-8.
- 36 De Roock W., Claes B., Bernasconi D. et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol*. 2010;11:753-62.
- 37 Seymour M.T., Brown S.R., Richman S. et al. Addition of panitumumab to irinotecan: results of PICCOLO, a randomized controlled trial in advanced colorectal cancer (aCRC). *J Clin Oncol*. 2011;29 (Suppl.) [Abstract 3523].
- 38 Oliner K., Peeters M., Siena S. et al. Evaluation of the gene mutations beyond KRAS as predictive biomarkers or response to panitumumab in a randomized, phase III monotherapy study of metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol*. 2011;29 (Suppl.) [Abstract 3530].
- 39 Gervas P.A., Litvyakov N.V., Popova N.O. et al. Cherdyntseva Problems and prospects of improving molecular genetic diagnostics for the appointment of targeted drugs in oncology. *Siberian Journal of Oncology*. 2014;2(62):46-55.
- 40 Protsenko S.A. Targeted therapy for melanoma, gastrointestinal stromal tumors, protuberance dermatofibrosarcoma. *Practical Oncology*. 2010;11(3):162-170.
- 41 Jean G.W., Shah S.R. Epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Pharmacotherapy*. 2008;28(6):742-754. <https://doi.org/10.1592/phco.28.6.742>
- 42 Lièvre A., Bachet JB, Le Corre D. et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res*. 2006;66(8):3992-3995.
- 43 Van Krieken JH, Jung A., Kirchner T. et al. KRAS mutation testing for predicting response to anti-EGFR therapy for colorectal carcinoma: proposal for an European quality assurance program. *Virchows Arch*. 2008;453(5):417-431. <https://doi.org/10.1007/s00428-008-0665-y>
- 44 Kit O.I., Vodolazhsky D.I., Dvadnenko K.V. et al. Frequency of mutations in the KRAS gene in various clinical groups of patients with colorectal cancer in the south of Russia. *Medical genetics*. 2014;12(150):35-41.
- 45 Mazurenko N.N., Gagarin I.M., Tsyganova I.V. et al. Frequency and spectrum of KRAS mutations in metastatic colorectal cancer. *Problems of Oncology*. 2013;59(6):751-755.
- 46 Shubin V.P., Pospekhova N.I., Tsukanov A.S. et al. Frequency and spectrum of mutations in the KRAS gene in colon cancer of different localization and cancer of the anal canal. *Medical Genetics*. 2014;5(143):31-35.
- 47 Yanus GA, Belyaeva AV, Ivantsov AO et al. Pattern of clinically relevant mutations in consecutive series of Russian colorectal cancer patients. *Med. Oncol*. 2013;30(3):686. <https://doi.org/10.1007/s12032-013-0686-5>.
- 48 Di Nicolantonio F., Martini M., Molinari F. et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol*. 2008;26(35):5705-5712. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.0786>
- 49 Laurent-Puig P., Cayre A., Manceau G. et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J. Clin. Oncol*. 2009;27(35):5924-5930. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.6796>
- 50 Imyaninov E.N. Clinical and molecular aspects of colorectal cancer: etiopathogenesis, prevention, individualization of treatment. *Practical Oncology*. 2005;6(2):65-68.

- 51 De Roock W., Jonker DJ, Di Nicolantonio F. et al. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA*. 2010; 304(16):1812-1820. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1535>
- 52 Roth AD, Tejpar S., Delorenzi M. et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60 -00 trial. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(3):466-474. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.3452>
- 53 Tie J., Lipton L., Desai J. et al. KRAS mutation is associated with lung metastasis in patients with curatively resected colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.* 2011;17(5):1122-1130. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-1720>
- 54 Douillard J.Y., Zemelka T., Fountzilas G. et al. FOLFOX4 with cetuximab vs. UFOX with cetuximab as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: The randomized phase II FUTURE study. *Clin Colorectal Cancer*. 2014;13(1):14-26.

Конфликт интересов. Автор О.Н. Павлова является ответственным секретарем журнала. В рецензировании данной работы участия не принимала.

Competing interests. Author O.N. Pavlova is the executive secretary of the journal. She did not participate in the review of this work.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Авторская справка

Тороповский Андрей Николаевич кандидат медицинских наук, генеральный директор, ООО «ТестГен», Ульяновск, Россия

e-mail: director@testgen.ru, тел.: 7(499)705-03-75

ORCID 0000-0001-9779-5708

Вклад в статью 25 % – работа с литературой, обобщение клинических данных, подготовка выводов

Павлова Ольга Николаевна

доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

профессор кафедры морфологии и патологии, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

ORCID 0000-0002-8055-1958

Вклад в статью 25 % – работа с литературой, обобщение клинических данных, подготовка выводов

Викторов Денис Александрович

кандидат биологических наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией, ООО «ТестГен», Ульяновск, Россия

e-mail: viktorov@testgen.ru, тел.: 8(908)477-55-73

ORCID 0000-0002-4012-875X

Вклад в статью 25 % – работа с литературой, обобщение клинических данных, подготовка выводов

Никитин Алексей Георгиевич

кандидат биологических наук, заведующий лабораторией генетики, ООО «ТестГен», Ульяновск, Россия

e-mail: nsg@testgen.ru, тел.: 7(499)705-03-75

ORCID 0000-0001-9762-3383

Вклад в статью 25 % – работа с литературой, обобщение клинических данных, подготовка выводов

Статья поступила 20.06.2021

Одобрена после рецензирования 24.07.2021

Принята в печать 28.07.2021

Received June, 20th 2021

Approved after reviewing July, 24th 2021

Accepted for publication July, 28th 2021

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ХИМИЧЕСКОГО ОЖОГА ПИЩЕВОДА С ПОМОЩЬЮ РАЗНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ РАСТВОРА ЩЕЛОЧИ

И.Ю. Карпова, П.В. Перетягин, Н.Ю. Орлинская,
Т.Е. Потеемина, В.В. Паршиков

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород

Резюме. *Цель и задачи исследования:* создание экспериментальной модели химического ожога пищевода щелочью для изучения патологической трансформации тканей верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Материалы и методы.* На базе отделения экспериментальной медицины с виварием Приволжского исследовательского медицинского университета исследование химического ожога пищевода проводили на 15 половозрелых крысах-самцах линии Wistar. Ожог моделировали путем экспозиции едкого натра (NaOH) с концентрацией 20 %, 15 %, 10 % и 5 % в объеме 1 мл. В рамках морфологического исследования экспериментальный материал фиксировался в 10 % формалине. После фиксации препараты отправляли в стандартную гистологическую проводку на аппарате «Excelsior ES» (Thermo Scientific). Заливка в парафиновые блоки с использованием заливочной станции «HistoStar» (Thermo Scientific), окраска гематоксилином и эозином. Для морфометрической обработки и создания видеоархива полученного материала использовался микроскоп Leica 2500, объектив $\times 4$, $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$, окуляр $\times 10$ на базе отдела морфологии НИИТО ПИМУ. *Результаты.* Затравка 20 % раствором щелочи для животных оказалась несовместимой с жизнью, так как через сутки после введения вещества три крысы погибли, две находились в агональном состоянии. При морфологическом исследовании обнаружен тотальный некроз (100 %) эпителиальной выстилки до мышечного слоя и частично в мышечном слое. При ожоге 15 % раствором NaOH самцы пребывали в очень тяжелом состоянии, из пяти затравленных в двух случаях отмечен летальный исход на первые сутки. Гистологическое исследование констатировало массивный некроз (70 %) эпителиальной выстилки. Влияние 10 % щелочи на общее состояние животных не демонстрировало выраженную тяжесть травмы. На 15 % площади эпителиальной выстилки диагностирован некроз. Ожог 5 % раствором едкого натра не спровоцировал тяжесть, несовместимую с жизнью. При данном состоянии выявили очаговые некрозы, занимающие около 5 % площади органа. *Заключение.* Затравки 10 % и 5 % растворами каустика являются актуальными для дальнейшего экспериментального исследования, так как дают возможность апробировать разные методы диагностики, лечения и профилактики рубцевания при различной глубине и морфологических особенностях повреждения.

Ключевые слова: экспериментальная модель, крысы, химический ожог, раствор щелочи, пищевод, желудок.

Для цитирования: Карпова И.Ю., Перетягин П.В., Орлинская Н.Ю., Потеемина Т.Е., Паршиков В.В. Экспериментальное моделирование химического ожога пищевода с помощью разных концентраций раствора щелочи. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2021;4(52):36-44. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.MORPH.1>



EXPERIMENTAL MODELING OF CHEMICAL BURNING OF THE ESOPHAGUS USING DIFFERENT CONCENTRATIONS OF ALKALI SOLUTION

I.Yu. Karpova, P.V. Peretyagin, N.Yu. Orlinskaya,
T.E. Potemina, V.V. Parshikov

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Abstract. *The purpose and objectives of the study:* is to create an experimental model of a chemical burn of the esophagus with alkali to study the pathological transformation of the tissues of the upper gastrointestinal tract. *Materials and methods.* On the basis of the Department of Experimental Medicine with a vivarium of the Privolzhsky Research Medical University, the study of a chemical burn of the esophagus was carried out on 15 sexually mature male Wistar rats. The burn was simulated by exposure to caustic soda (NaOH) with a concentration of 20 %, 15 %, 10 % and 5 % in a volume of 1 ml. As part of the morphological study, the experimental material was fixed in 10 % formalin. After fixation, the preparations were sent to a standard histological wiring using an Excelsior ES apparatus (Thermo Scientific). Pouring into paraffin blocks using the "HistoStar" filling station (Thermo Scientific), staining with hematoxylin and eosin. For morphometric processing and creation of a video archive of the obtained material, a Leica 2500 microscope, $\times 4$, $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$, objective, $\times 10$ eyepiece based on the morphology department of NIITO PIMU was used. *Results.* Seeding with a 20 % alkali solution for animals turned out to be incompatible with life, since a day after the injection of the substance, 3 rats died, 2 were in an agonal state. Morphological examination revealed total necrosis (100 %) of the epithelial lining up to the muscle layer and partially in the muscle layer. When burned with a 15 % NaOH solution, the males were in a very serious condition, out of 5 inoculated in 2 cases, a lethal outcome was noted on the 1st day. Histological examination revealed massive necrosis (70 %) of the epithelial lining. The effect of 10 % alkali on the general condition of the animals did not show a pronounced severity of injury. Necrosis was diagnosed on 15 % of the area of the epithelial lining. A burn with 5 % sodium hydroxide solution did not provoke a severity incompatible with life. In this condition, focal necrosis was revealed, occupying about 5 % of the organ area. *Conclusion.* Seeds with 10 % and 5 % caustic solutions are relevant for further experimental research, since they make it possible to test different methods of diagnostics, treatment and prevention of scarring at different depths and morphological features of damage.

Key words: experimental model, rats, chemical burn, alkali solution, esophagus, stomach.

Cite as: Karpova I.Yu., Peretyagin P.V., Orlinskaya N.Yu., Potemina T.E., Parshikov V.V. Experimental modeling of chemical burning of the esophagus using different concentrations of alkali solution. *Bulletin of the Medical Institute REAVIZ. Rehabilitation, Doctor and Health.* 2021;4(52):36-44. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.MORPH.1>

Цель и задачи исследования – создание экспериментальной модели химического ожога пищевода щелочью для изучения патологической трансформации тканей верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Введение

Химические ожоги верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются одной из самых частых причин госпитализации детей в стационар. Данный вид химической травмы в России занимает 3-е место и составляет от 8,5 до 42,5 % [1–4]. Ре-

зультатами ожогов являются стенозы, гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), приводящие к длительному комплексному лечению в течение 2–3 лет [3–4]. По данным литературы отмечен высокий риск развития злокачественных новообразований пищевода и желудка как следствие послеожоговой травмы [5].

Поэтому поиск методов лечения этой патологии требует создания экспериментальной модели ожога пищевода, позволяющей разработать патогенетически обоснованное лечение в зависимости от глубины и стадии поражения.

Экспериментальные модели химического ожога пищевода (ХОП) щелочами мало изучены и не имеют четкого морфологического подтверждения. На современном этапе одной из основных проблем при выполнении эксперимента является сложность дозировки химического агента и, как следствие, большой процент гибели животных на этапе нанесения травмы [6–8].

Щелочные растворы, применяемые в качестве прижигающих жидкостей, в основном, являются сильными электролитами. Для этих растворов характерен узкий интервал концентраций, при которых возможно осуществить эксперимент с необходимым по глубине поражением стенки пищевода и минимальной гибелью животных на ранней стадии [9, 10].

Наряду с огромным опытом в лечении химических ожогов у детей, остается неизученной гистоархитектоника стенки пищевода и желудка при ожогах щелочью, зачастую лечение не имеет четкой патогенетической обоснованности. Не разработан способ прогнозирования послеожоговой малигнизации в зависимости от возраста, в котором была получена травма. Особенности детского возраста диктуют необходимость дальнейшего изучения способов профилактики рубцов пищевода, которые бы отличались высокой эффективностью и малой травматичностью [11–13].

Из-за различий в патогенезе ожогов пищевода щелочными растворами и растворами кислот до настоящего времени не создана оптимальная модель локального ожога пищевода, позволяющая снизить гибель животных на ранних этапах эксперимента. Также отсутствуют данные о процессах репарации стенки пищевода после ожогов щелочами и кислотами на основании современных методов морфологических и биохимических исследований.

Материалы и методы

На базе отделения экспериментальной медицины с виварием Приволжского исследовательского медицинского университета

исследование химического ожога пищевода проводили на 15 половозрелых крысах-самцах линии Wistar весом 150–200 г, полученных из филиала «Андреевка» Федерального Государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий».

Всех животных содержали в стандартных условиях вивария в клетках при свободном доступе к пище и воде.

Условия работы соответствовали принципам биологической этики, требованиям «Международной Хельсинской конвенции о гуманном отношении к животным» (1972), правилам Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях ET/S 129 (Страсбург, 18 марта 1986) и приказу Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Протокол заседания Комитета по Этике ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России № 7 от 07.04.2021 г.

Ожог моделировали путем экспозиции едкого натра (NaOH) с концентрацией 20 %, 15 %, 10 % и 5 % в объеме 1 мл. Для этого под общей анестезией (внутримышечно раствор Золетила 100, (60 мг/кг) в сочетании с раствором Ксила, (6 мг/кг)) расширяли ротовую полость крысы, вводили зонд диаметром 1,3 мм, имеющий 6 боковых отверстий диаметром 1 мм около слепо заканчивающегося конца. Длина зонда, введенного в пищевод, составляла 8 см., что соответствует уровню нижней трети пищевода крысы (рис. 1).

В ходе эксперимента через 24–72 часа был произведен забор органокомплекса – пищевод-желудок. Экспериментальный материал фиксировался в 10 % формалине. После фиксации препараты отправляли в стандартную гистологическую проводку на аппарате «Excelsior ES» (Thermo Scientific). Заливка в парафиновые блоки с использованием заливочной станции «HistoStar» (Thermo Scientific), окраска гематоксилином и эозином. Для морфометрической обра-

ботки и создания видеоархива полученного материала использовался микроскоп Leica 2500, объектив $\times 4$, $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$, окуляр $\times 10$ на базе отдела морфологии НИИТО ПИМУ.

Результаты и обсуждения

Щелочные растворы, используемые в качестве прижигающих жидкостей, являются сильными электролитами. Тяжелая химическая травма сопровождается изменением кислородного баланса организма. В результате чего нарушается как транспорт, так и утилизация кислорода. Данные изменения клинически проявляются развитием тканевой гипоксии.

В отличие от кислот, щелочи воздействуют гидроксильными ионами (OH^-), которые при взаимодействии с тканевыми белками образуют хорошо растворимые в воде альбуминаты, вследствие чего щелочи способны глубоко проникать в ткани, вызывая их резкую гидратацию и набухание (колликвационный некроз). Данная группа веществ вызывает омыление тканей с зоной некроза без образования струпа. Результатом ожога щелочью является глубокое поражение стенки органа, что способствует более частому, чем при поражении кислотой, развитию внеорганных осложнений. Прием щелочей происходит значи-

тельно реже, они приводят к наиболее тяжелым по глубине и протяженности ожогам пищевода. Следствиями химического поражения пищевода являются перфорации органа с более высокой частотой летальных исходов.

Затравка 20 % раствором щелочи для животных оказалась несовместимой с жизнью, так как через сутки после введения вещества три крысы погибли, две находились в агональном состоянии. На вскрытии и аутопсии обращал на себя внимание резкий зловонный запах. Отмечены распространенные некрозы стенки пищевода, пенетрирующие язвы желудка в печень, выраженный отек тканей тонкой кишки с кровоизлияниями в органах брюшной полости (рис. 2, 3).

При ожоге 15 % раствором NaOH самцы пребывали в очень тяжелом состоянии, из пяти затравленных в двух случаях отмечен летальный исход на первые сутки. Вскрытие выявило грубые инфильтративные изменения в верхних отделах ЖКТ с зонами ишемии в дне и пилорическом отделе желудка. Макроскопически были констатированы множественные геморрагии, локусы отека и воспаления во всех внутренних органах грудной и абдоминальной полостей, что подтверждало прогрессирование полиорганной недостаточности.



Рис. 1. Проведение затравки наркотизированных животных

Fig. 1. Carrying out the inoculation of anesthetized animals

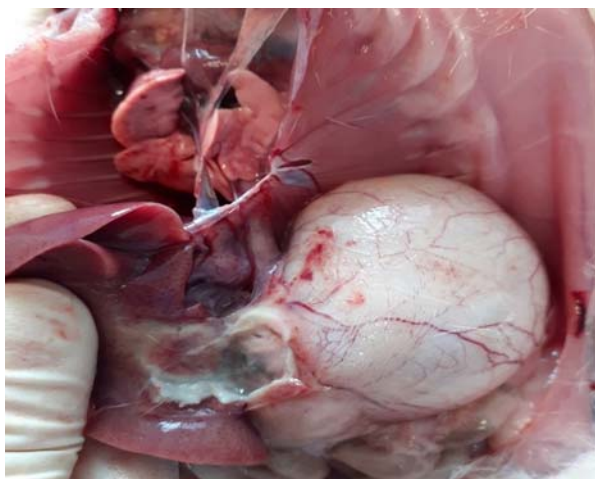


Рис. 2. Пенетрирующая язва желудка в печень, тотальная ишемия желудка

Fig. 2. Penetrating stomach ulcer into the liver, total ischemia of the stomach

Влияние 10 % щелочи на общее состояние животных не демонстрировало выраженную тяжесть травмы. Однако воздействие ожога вызывало у самцов вялость, отсутствие интереса к пище в течение первых суток. В данной группе летальных исходов не было.

Ожог 5 % раствором едкого натра не спровоцировал тяжесть, несовместимую с жизнью. Животные вели себя активно, передвигались по клетке. Через 2 часа после затравки начинали пробовать корм и воду.

В брюшной полости наблюдали инфильтративные изменения с участками ишемии. Стенки кишечника оставались интактными.

Морфологическое исследование образцов взятых тканей показало, что при ожоге пищевода 20 % раствором NaOH обнаружен тотальный некроз (100 %) эпителиальной выстилки до мышечного слоя и частично в мышечном слое, выраженная воспалительная инфильтрация, кровоизлияния и полнокровие сосудов. В просвете органа некротические массы (рис. 4).



Рис. 3. Зона ишемии в желудке, граничащая с некрозом

Fig. 3. Zone of ischemia in the stomach, bordering on necrosis

Ожоговая травма 15 % раствором NaOH привела к массивному некрозу (70 %) эпителиальной выстилки, что сопровождалось выраженной воспалительной инфильтрацией, кровоизлияниями и полнокровием сосудов (рис. 5).

При воздействии 10 % раствором каустика наблюдали умеренно выраженный некроз эпителиальной выстилки, выраженное расплавление ороговевающего слоя, умеренная воспалительная инфильтрация. Площадь некроза составляла 15 % (рис. 6).

При моделировании ожога пищевода 5 % NaOH обнаружены очаговые некрозы, занимающие около 5 % площади, и мелкие кровоизлияния эпителия, полнокровие сосудов мышечного слоя. Воспалительная инфильтрация и нарушения кровообращения в окружающих тканях отсутствовали (рис. 7).

Площадь некроза и изменения сосудисто-воспалительного характера рассчитывали, как среднее значение в 10 полях зрения на увеличении X400 (табл. 1).

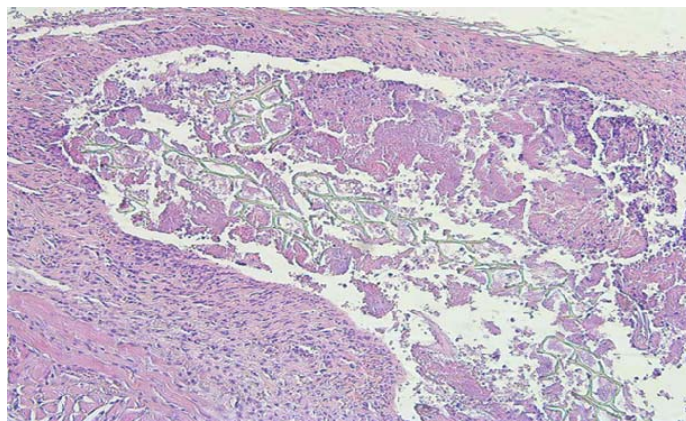


Рис. 4. Окраска гематоксилином и эозином. ×100 Поперечный срез пищевода. Тотальный некроз эпителия до мышечного слоя и частично в мышечном слое, выраженная воспалительная инфильтрация, кровоизлияния и полнокровие сосудов, некротические массы в просвете

Fig. 4. Staining with hematoxylin and eosin. ×100 Cross section of the esophagus. Total necrosis of the epithelium to the muscle layer and partially in the muscle layer, pronounced inflammatory infiltration, hemorrhage and vascular congestion, necrotic masses in the lumen

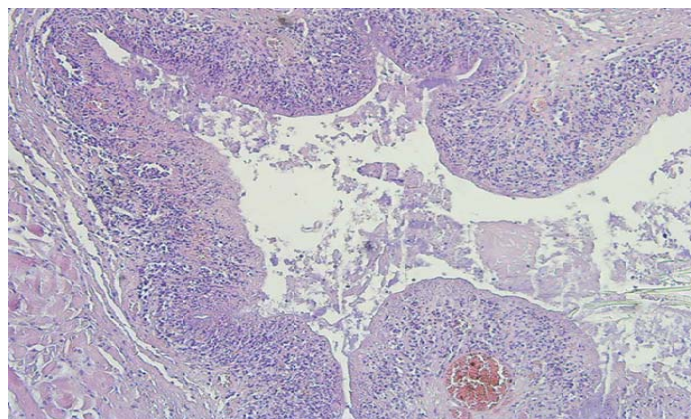


Рис. 5. Окраска гематоксилином и эозином. ×100 Поперечный срез пищевода. Массивный некроз эпителия, выраженная воспалительная инфильтрация, кровоизлияния и полнокровие сосудов

Fig. 5. Staining with hematoxylin and eosin. ×100 Cross section of the esophagus. Massive epithelial necrosis, severe inflammatory infiltration, hemorrhage and vascular congestion

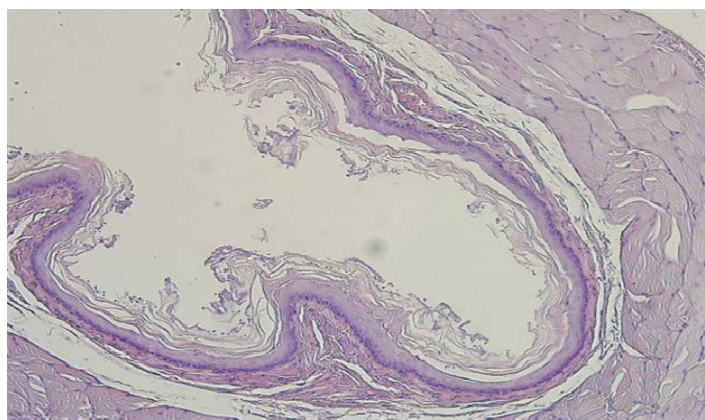


Рис. 6. Окраска гематоксилином и эозином. ×100 Поперечный срез пищевода. Умеренный некроз эпителиальной выстилки, расплавление рогового слоя, признаки воспалительной инфильтрации

Fig. 6. Staining with hematoxylin and eosin. ×100 Cross section of the esophagus. Moderate necrosis of the epithelial lining, melting of the stratum corneum, signs of inflammatory infiltration

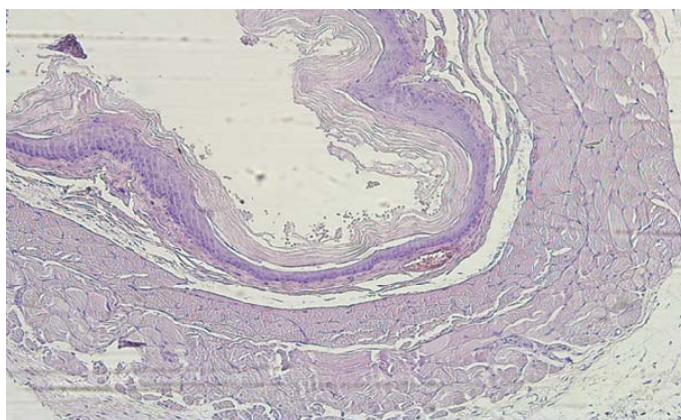


Рис. 7. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$ Поперечный срез пищевода. Очаговые некрозы и мелкие кровоизлияния эпителия, полнокровие сосудов мышечного слоя

Fig. 7. Staining with hematoxylin and eosin. $\times 100$ Cross section of the esophagus. Focal necrosis and small hemorrhages of the epithelium, plethora of the vessels of the muscle layer

Таблица 1. Морфометрическое исследование состояния эпителия пищевода при различных концентрациях раствора NaOH

Table 1. Morphometric study of the state of the esophageal epithelium at various concentrations of NaOH solution

Концентрация раствора NaOH	Площадь некроза	Воспалительная инфильтрация	Нарушения кровообращения
5 %	5 %	-	+
10 %	15 %	+	+
15 %	70 %	+++	++
20 %	100 %	++	++

Выводы

Таким образом, затравка 20 % раствором щелочи в 100 % случаев является несовместимой с жизнью, что исключает дальнейшую разработку новых методов диагностики, лечения и профилактики патологии. При воздействии 15 % раствором каустика на организм животных приводит к 50 % летальности. Вскрытие выживших самцов на вторые сутки выявило грубую трансформацию не только в желудочно-

кишечном тракте, но и в других паренхиматозных органах грудной и абдоминальной полостей, подтверждая системность поражения. Затравки 10 % и 5 % растворами NaOH являются актуальными для дальнейшего экспериментального исследования, так как дают возможность апробировать разные методы диагностики, лечения и профилактики рубцевания при различной глубине и морфологических особенностях повреждения.

Литература/References

- 1 Balderas A.B., Aceves M.R., Ramirez P.C., Rodriguez E.G., Marin J.A.B. Endoscopic findings of the digestive tract secondary to caustic ingestion in children seen at the Emergency Department. *Archivos argentinos de pediatria*. 2018;116(6):409-414. <https://doi.org/10.5546/aap.2018.eng.409>
- 2 Meena B.L., Narayan K.S., Goyal G., Sultania S., Nijhawan S. Corrosive Injuries of the Upper Gastrointestinal Tract. *Journal of digestive endoscopy*. 2017;8(4):165-169. https://doi.org/10.4103/jde.JDE_24_16.
- 3 Razumovskij A.YU., Geras'kin A.V., Obydenнова R.V., Kulikova N.V. Lechenie himicheskikh ozhogov pi-shchevoda u detej. *Hirurgiya*. 2012;1:43-47. (In Russ).

- 4 Bocharnikov E.S., Ponomarev V.I., Shevchuk V.I., Romanchuk O.V. Okazanie medicinskoj pomoshchi de-tyam s himicheskimi ozhogami pishchevoda i ih posledstviyami. *Rossijskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2011;1:48-50. (In Russ).
- 5 Hatanbaatar G., Bajkov V.V. Etiologiya i faktory riska raka pishchevoda. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2011;7:8-11. (In Russ).
- 6 Muacevic A., Adler J. R. Clinico-epidemiological Characteristics of Corrosive Ingestion: A Cross-sectional Study at a Tertiary Care Hospital of Multan, South-Punjab Pakistan. *Cureus*. 2018 May;10(5):e2704. <https://doi.org/10.7759/cureus.2704>
- 7 Marcuz de Souza C.A., Bucarechi F., Rodrigues Fernandes L.C., Borrascas Fernandes C. et al. Toxic exposures in children involving legally and illegally commercialized household sanitizers. *Rev Paul Pediatr*. 2017 Jan-Mar;35(1):11-17. <https://doi.org/10.1590/1984-0462;2017;35;1;00010>
- 8 Kucuk G., Gollu G., Ates U., Cakmak Z.A. et al. Evaluation of esophageal injuries secondary to ingestion of unlabeled corrosive substances: pediatric case series. *Archivos argentinos de pediatria*. 2017;115(2):E85-E88. <https://doi.org/10.5546/aap.2017.eng.e85>
- 9 Ku çu K.A., Topaloglu N, Yildirim S, Tekin M, Erbas M, Kiraz HA, Erdem H, Özkan A. Protective effects of ursodeoxycholic acid in experimental corrosive esophagitis injury in rats. *Ann Ital Chir*. 2017;88:82-86. <https://doi.org/10.4172/2167-065X.1000128>
- 10 Ozbayoglu A, Sonmez K, Karabulut R, Turkyilmaz Z, Poyraz A, Gulbahar O, Basaklar AC. Effect of polaprezinc on experimental corrosive esophageal burns in rats. *Dis Esophagus*. 2017 Nov 1;30(11):1-6. <https://doi.org/10.1093/dote/dox104>
- 11 Bakan V, Ciralik H, Kartal S. A corrosive oesophageal burn model in rats: Double-lumen central venous catheter usage. *Afr J Paediatr Surg*. 2015;12(4):247-250. <https://doi.org/10.4103/0189-6725.172560>
- 12 Fang Q., Guo S, Zhou H, Han R, Wu P, Han C. Astaxanthin protects against early burn-wound progression in rats by attenuating oxidative stress-induced inflammation and mitochondria-related apoptosis. *Sci Rep*. 2017;27(7):41440. <https://doi.org/10.1038/srep41440>
- 13 Ozbayoglu A, Sonmez K, Karabulut R, Turkyilmaz Z, Poyraz A, Gulbahar O, Basaklar AC.. The role of dimethyl sulfoxide (DMSO) in ex-vivo examination of human skin burn injury treatment. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2018;196:344-352. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.02.035>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторская справка

**Карпова Ирина
Юрьевна**

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры детской хирургии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия
e.mail: ikarpova73@mail.ru
ORCID 0000-0002-7964-6132

**Перетягин Петр
Владимирович**

младший научный сотрудник отделения экспериментальной медицины с виварием, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия
ORCID 0000-0003-0707892X

- Орлинская Наталья Юрьевна** доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия
ORCID 0000-0003-2896-2968
- Потемина Татьяна Евгеньевна** доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия
ORCID 0000-0001-7228-344X
- Паршиков Вячеслав Владимирович** доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия
ORCID 0000-0002-9827-6763

ПРОФИЛАКТИКА И КОРРЕКЦИЯ ПОСТДЕКОМПРЕССИОННОЙ ДИСФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

М.М. Магомедов, М.А. Хамидов, Х.М. Магомедов, К.И. Гаджиев

Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала

Резюме. Механическая желтуха является достаточно сложной патологией, которая существенно усложняет проведение хирургических вмешательств и сопровождается рядом негативных последствий. В связи с опасностью механической желтухи весьма важно своевременно выявить степень тяжести данного состояния и предпринять соответствующие меры лечения пациента. На сегодняшний день активно разрабатываются способы прогнозирования риска послеоперационных осложнений при механической желтухе, а также разрабатываются методы лечения этой патологии. В данном исследовании изучались биохимические показатели функционального состояния печени собак с моделированной механической желтухой при разных схемах лечения. Было сформировано три экспериментальных группы. Собаки контрольной группы не получали лечения. У собак второй группы проводилась декомпрессия желчных путей без контроля темпа оттока желчи. У животных третьей группы осуществлялась декомпрессия желчных путей и контролировался темп оттока желчи. В качестве терапии собаки данной экспериментальной группы получали цитофлавин (0,28 мл/кг массы тела) и сулодексид (1 мл/кг массы тела) в условиях умеренной гипотермии. У всех животных была произведена лапаротомия с пункцией желчного пузыря и последующее введение катетера через пузырный проток в холедох. Кровь из воротной вены и лимфа из грудного лимфатического протока были взяты для анализа следующих биохимических показателей: прямого билирубина, С-реактивного белка, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы и глюкозы. Концентрация перечисленных показателей функционального состояния печени оценивалась в разные сроки после моделирования механической желтухи. Результаты исследования показали, что у собак всех групп через сутки после моделирования механической желтухи биохимические показатели существенно возрастают как в крови воротной вены, так и в лимфе грудного лимфатического протока, что связано с нарушением функционального состояния печени. У животных, у которых не контролировался темп оттока желчи, биохимические показатели сохранялись на высоком уровне, что отражало развитие печеночной недостаточности и реперфузионного синдрома. После введения цитофлавина и сулодексида при умеренной гипотермии собаки демонстрировали снижение концентрации биохимических показателей до контрольного уровня, что характеризует нормализацию функционального состояния печени. В целом, предложенная схема лечения показала высокую эффективность и может применяться для коррекции постдекомпрессионной дисфункции печени у собак с механической желтухой. Результаты исследования представляют ценность для разработки методов лечения пациентов с механической желтухой и предупреждения развития послеоперационных осложнений. Данная статья может быть информативна для специалистов в области хирургии и анестезиологии, которые занимаются вопросами коррекции послеоперационных осложнений у пациентов с механической желтухой.

Ключевые слова: механическая желтуха, воротная вена, грудной лимфатический проток, гипотермия, цитофлавин, сулодексид.

Для цитирования: Магомедов М.М., Хамидов М.А., Магомедов Х.М., Гаджиев К.И. Профилактика и коррекция постдекомпрессионной дисфункции печени при механической желтухе у экспериментальных животных. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2021;4(52):45-58. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.MORPH.2>



PREVENTION AND CORRECTION OF POST-DECOMPRESSION LIVER DYSFUNCTION IN OBSTRUCTIVE JAUNDICE IN EXPERIMENTAL ANIMALS

M.M. Magomedov, M.A. Khamidov, H.M. Magomedov, K.I. Hajiyeu

Dagestan State Medical University, Makhachkala

Abstract. Obstructive jaundice is a complex pathology that significantly complicates surgical interventions and is accompanied by a number of negative consequences. In connection with the danger of obstructive jaundice, it is very important to timely identify the severity of this condition and take appropriate measures to treat the patient. To date, methods for predicting the risk of postoperative complications in obstructive jaundice are being actively developed, and methods for treating this pathology are being developed. In this study, we studied the biochemical parameters of the functional state of the liver of dogs with simulated obstructive jaundice with different treatment regimens. 3 experimental groups were formed. Control dogs received no treatment. The dogs of the second group underwent decompression of the biliary tract without control of the rate of bile outflow. In animals of the third group, decompression of the biliary tract was carried out and the rate of bile outflow was controlled. As therapy, dogs of this experimental group received Cytoflavin (0.28 ml / kg body weight) and sulodexide (1 ml / kg body weight) under conditions of moderate hypothermia. All animals underwent laparotomy with puncture of the gallbladder and subsequent introduction of a catheter through the cystic duct into the common bile duct. Blood from the portal vein and lymph from the main lymphatic were taken for the analysis of the following biochemical parameters: direct bilirubin, C-reactive protein, alanine aminotransferase, gamma-glutamyl transferase and glucose. The concentration of the listed indicators of the functional state of the liver was assessed at different times after the simulation of obstructive jaundice. The results of the study showed that in dogs of all groups, one day after modeling obstructive jaundice, biochemical parameters significantly increase both in the blood of the portal vein and in the lymph of the thoracic lymphatic duct, which is associated with a violation of the functional state of the liver. In animals in which the rate of bile outflow was not controlled, biochemical parameters remained at a high level, which reflected the development of liver failure and reperfusion syndrome. After administration of cytoflavin and sulodexide in moderate hypothermia, dogs showed a decrease in the concentration of biochemical parameters to the control level, which characterizes the normalization of the functional state of the liver. In general, the proposed treatment regimen has shown high efficiency and can be used to correct post-decompression liver dysfunction in dogs with obstructive jaundice. The results of the study are valuable for the development of methods for treating patients with obstructive jaundice and preventing the development of postoperative complications. This article can be informative for specialists in the field of surgery and anesthesiology who are involved in the correction of postoperative complications in patients with obstructive jaundice.

Key words: obstructive jaundice, portal vein, thoracic lymphatic duct, hypothermia, cytoflavin, sulodexide.

Cite as: Magomedov M.M., Khamidov M.A., Magomedov H.M., Hajiyeu K.I. Prevention and correction of post-decompression liver dysfunction in obstructive jaundice in experimental animals. *Bulletin of the Medical Institute REAVIZ. Rehabilitation, Doctor and Health*. 2021;4(52):45-58. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.MORPH.2>

Введение

Механическая, или обтурационная желтуха является одним из наиболее сложных типов желтухи. Причины механической желтухи (МЖ) разнообразны, но чаще всего развитие данной патологии связано с холедохолитиазом (наличием камней в желчных протоках), доброкачественными стриктурами желчевыводящих путей и злокачественными опухолями поджелудочной железы. У

пациентов с МЖ как опухолевого, так и неопухолевого генеза часто имеют место послеоперационные осложнения и высокая летальность [6]. Подобные последствия возникают из-за высокой концентрации билирубина, желчных кислот в крови, низкого нутритивного статуса, а также системной и/или портальной эндотоксемии, что приводит к развитию почечной и полиорганной недостаточности [34].

Среди факторов, усложняющих выбор методов хирургического лечения пациентов с МЖ и причин неудовлетворительных результатов, а также высокой частоты послеоперационных осложнений ведущее место занимают постдекомпрессионные дисфункции печени разной степени декомпенсации. Данные патологии отображают морфофункциональные изменения в печени, возникающие в результате билиарной декомпрессии [3, 5, 30].

При билиарной декомпрессии имеет место механическое сдавливание междольковых артерий, вен и лимфатических сосудов расширенными желчными протоками и окклюзия русла капилляров [2, 18]. При полной обтурации билиарного дерева происходит расширение всей системы желчевыводящих протоков, образование тромбов, набухание выстилки синусоидов, пролиферация эпителия ворсинок желчных протоков, что приводит к развитию оксидативного стресса и деструкции эндотелия сосудов с последующим развитием ишемии – реперфузионного синдрома [4, 21, 37, 38]. А реперфузионный синдром, в свою очередь, выступает фактором развития печеночной недостаточности после восстановления проходимости желчных протоков [7, 26].

МЖ представляет собой серьезную проблему в современной анестезиологии и хирургии. Однако соответствующая предоперационная оценка и оптимизация могут в значительной мере способствовать благоприятному исходу для пациентов с данной патологией. На сегодняшний день нет единой классификации МЖ, которая бы позволила определить степень тяжести и выбрать метод лечения данной патологии. В качестве прогностического признака развития осложнений при МЖ в первую очередь принято учитывать концентрацию билирубина [14]. Несмотря на то, что билирубин является важным маркером патологий печени, только этого показателя недостаточно для оценки осложнений, которые

возникают вследствие нарушения прохождения желчи [19].

Одним из удобных подходов для оценки результатов хирургических вмешательств у пациентов с МЖ является шкала Э.И. Гальперина, в основе которой лежат биохимические показатели: общий билирубин и общий белок. При определенных значениях данных показателей у больных с МЖ увеличивалась частота послеоперационных осложнений. Так, была предложена трехбалльная шкала оценки уровня данных показателей (табл. 1). Также данная шкала учитывает осложнения МЖ, которые усиливают тяжесть данной патологии: холангит, почечную и печеночную недостаточность, энцефалопатию, желудочно-кишечное кровотечение, сепсис. Перечисленные осложнения МЖ следует оценивать по сравнению с концентрацией билирубина с коэффициентом 2, то есть наличие двух и более осложнений удваивает или пропорционально увеличивает количество баллов. После подсчета баллов формируются классы тяжести МЖ: класс А – легкая степень (менее 5 баллов), класс В – средняя степень (6–15 баллов), класс С – тяжелая степень (более 16 баллов) [1].

До начала операции необходимо полностью оценить и устранить последствия, вызванные МЖ, включая коагулопатию, почечную дисфункцию, сердечно-сосудистые патологии и другие нежелательные явления. От оценки риска развития осложнений на фоне МЖ зависит выбор дозы анестезиологических препаратов для конкретного пациента. Также следует соблюдать рекомендации по периоперационному ведению пациентов с МЖ, включая предоперационный дренаж желчевыводящих путей, дезинфекцию, нутритивную поддержку, обратную коагуляцию, оценку сердечно-сосудистой системы, периоперационную инфузионную терапию и оптимизацию гемодинамики [35].

Таблица 1. Оценка тяжести послеоперационных осложнений у пациентов с механической желтухой [1]
Table 1. Assessment of the severity of postoperative complications in patients with obstructive jaundice [1]

Количество баллов	Концентрация общего билирубина	Концентрация общего белка
1	< 60 мкмоль/л	≥ 65 г/л
2	60–200 мкмоль/л	64–55 г/л
3	≥ 200 мкмоль/л	< 55 г/л

Итак, при механической желтухе оперативное лечение сопровождается значительными рисками осложнений и высокой смертностью. В частности, в результате декомпрессии желчных путей может возникнуть реперфузия паренхимы печени, что отображается на морфофункциональном состоянии органа. В связи с актуальностью проблемы возникновения послеоперационных осложнений при механической желтухе и необходимости своевременного предупреждения негативных последствий целью данного исследования была оценка изменений биохимических показателей у животных после введения лекарственных препаратов для профилактики данного состояния. В соответствии с целью данного исследования были поставлены следующие задачи:

1. Изучить концентрацию прямого билирубина в крови воротной вены и лимфе грудного лимфатического протока у собак с моделированной механической желтухой после декомпрессии желчных протоков без контроля темпа оттока желчи, а также с контролем темпа оттока желчи посредством введения цитофлавина и сулодексида в условиях умеренной гипотермии.

2. Исследовать концентрацию аланинаминотрансферазы в крови воротной вены печени и лимфе грудного лимфатического протока у собак с механической желтухой вследствие декомпрессии желчных протоков без контроля темпа оттока желчи, а также с контролем темпа оттока желчи при введении цитофлавина и сулодексида в условиях гипотермии.

3. Оценить концентрацию гамма-глутамилтрансферазы в крови воротной вены и лимфе грудного лимфатического протока у собак с моделированной механи-

ческой желтухой вследствие декомпрессии желчных протоков без контроля темпа оттока желчи, а также с контролем темпа оттока желчи при помощи цитофлавина и сулодексида, а также умеренной гипотермии.

4. Охарактеризовать концентрацию С-реактивного белка в крови воротной вены и лимфе грудного лимфатического протока у собак с моделированной механической желтухой после декомпрессии желчных протоков без контроля темпа оттока желчи, а также с контролем темпа оттока желчи при лечении цитофлавином и сулодексидом на фоне умеренной гипотермии.

5. Измерить концентрацию глюкозы в крови воротной вены печени и лимфе грудного лимфатического протока у собак с механической желтухой вследствие декомпрессии желчных протоков без контроля темпа оттока желчи, а также с контролем темпа оттока желчи за счет введения цитофлавина и сулодексида при умеренной гипотермии.

Материалы и методы

Данное исследование было проведено на 16 беспородных собаках с массой тела 10–14 кг. В качестве премедикации за 15–20 минут до проведения операции все животные получали подкожно атропина сульфат в дозе 0,02 мг/кг массы тела и внутривенно димедрол в дозе 0,05 мг/кг массы тела. Атропин применяется для уменьшения тонуса блуждающего нерва, устранения брадикардии, а также снижения секреции слюнных желез и желез дыхательных путей [23]. Димедрол, в свою очередь, оказывает седативный и снотворный эффекты [16]. Общую анестезию производили при помощи внутривенного введения тиопентала натрия в дозе 3 мг/кг массы те-

ла. Данный анестетик широко используется при проведении операций, в том числе на собаках [31]. Все манипуляции с животными в данном исследовании проводились согласно правилам, установленным Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (принята 18.03.1986 и подтверждена 15.06.2006 в Страсбурге), которые используются для экспериментальных и других научных целей [25].

Все собаки были разделены на три группы. Контрольная группа (3 собаки) состояла из животных с моделированной механической желтухой, которые не получали лечения. Во вторую группу (6 собак) входили животные с механической желтухой, которая развилась после декомпрессии желчных путей. У собак данной группы не контролировался темп оттока желчи, животных лечили по стандартной схеме. Третью группу (7 собак) составили животные с моделированной механической желтухой после декомпрессии желчных путей, которым с целью контроля оттока желчи ежедневно в течение 5–6 суток вводили в воротную вену печени цитофлавин в дозе 0,28 мл/кг массы тела и сулодексид в дозе 1 мл/кг массы тела при гипотермии (табл. 2). Цитофлавин и сулодексид обладают рядом терапевтических эффектов, в том числе гепатопротекторным действием [13, 33].

Всем животным была произведена лапаротомия с пункцией желчного пузыря, после чего через пузырный проток в холедох был установлен катетер по Робсону –

Вишневскому [12] с раздувной манжетой. Воздуховод для надувания последней расположили внутри основного катетера на 2–2,5 см выше пузырного протока и зафиксировали на стенке манжеты. Через канал воздуховода при помощи шприца ввели заранее определенный объем воздуха, что позволило достичь герметичной изоляции холедоха. После этого дренаж прикрыли на 5–7 суток. В конце операции проводили дренирование грудного лимфатического протока (ГЛП) при помощи катетера диаметра 0,3 мм для получения лимфы из грудного лимфатического протока и устанавливали катетер на воротную вену для забора крови по ходу исследования. Кровь и лимфу у животных забирали до момента введения цитофлавина и сулодексида. После моделирования механической желтухи исследовали биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние печени, в крови воротной вены и лимфе ГЛП. На втором этапе исследований с целью защиты печени животным 3-й группы через 5 минут после открытия дренажа для оттока желчи вводили цитофлавин и сулодексид в воротную вену на фоне гипотермии. Через катетер вводили в холедох 15 мл 0,06 % раствора гипохлорита натрия при температуре 28–29 °С в течении 20–25 минут. Гипохлорит натрия в хирургической практике используется для промывания [15], а в данном исследовании этот раствор использовался для создания условий гипотермии.

Таблица 2. Характеристика экспериментальных групп животных

Table 2. Characteristics of experimental groups of animals

Группа	Количество животных	Характеристика группы
1. Контроль	3	Собаки с механической желтухой. Без лечения
2. Без контроля темпа оттока желчи	6	Собаки с механической желтухой после декомпрессии желчных протоков без контроля темпа оттока желчи. Стандартная схема лечения
3. С контролем темпа оттока желчи	7	Собаки с механической желтухой после декомпрессии желчных протоков с контролем темпа оттока желчи. Лечение посредством введения цитофлавина (0,28 мл/кг массы тела) и сулодексида (1 мл/кг массы тела) при умеренной гипотермии

После центрифугирования крови из воротной вены и лимфы ГЛП с помощью стандартного набора реагентов на автоматическом биохимическом анализаторе модели BS – 200 E (Mindray, Китай) определяли концентрацию прямого билирубина, С-реактивного белка (СРБ), а также активность ферментов: аланинаминотрансферазы (АЛТ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ). Перечисленные показатели служат для оценки функционального состояния печени [36]. АЛТ синтезируется клетками печени и принимает участие в трансформации аланина. Данный фермент широко применяется в качестве маркера повреждения печени. ГГТ принимает участие в обмене аминокислот и медиаторов воспаления. Этот показатель информативен при оценке функционального состояния печени и желчевыводящих путей [22]. Билирубин является желчным пигментом, который образуется вследствие распада гемоглобина. При повышенных концентрациях билирубина возникает желтуха. Данный показатель применяется для оценки функционального состояния ферментной системы печени [14]. СРБ синтезируется в печени и является маркером острой фазы воспалительного процесса, поэтому данный показатель информативен при оценке функционального состояния печени [20]. Поскольку одной из функций печени является депонирование гликогена и участие в глюконеогенезе, также осуществлялось измерение концентрации глюкозы [32].

Полученные результаты исследования были обработаны при помощи методов статистического анализа. Данные в выборках оценивались на нормальность распределения по методу Шапиро – Уилкса. В случае нормального распределения и подтверждения равенства дисперсии определение статистической значимости различий осуществлялось с помощью t-теста Стьюдента. Описательная статистика для учетных признаков представлена в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, а m – ошибка сред-

него арифметического. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [24].

Результаты и обсуждение

У собак изначальная концентрация прямого билирубина в крови воротной вены печени составляла 201 мкмоль/л, а в лимфе грудного лимфатического протока – 280 мкмоль/л. После оттока желчи в результате дренирования у собак возросла концентрация билирубина в крови воротной вены в 32 раза ($p < 0,05$), а в лимфе ГЛП – в 48 раз ($p < 0,05$) при сравнении с контрольными значениями. У животных, у которых контролировался темп оттока желчи, через сутки отмечалось снижение уровня билирубина, однако данный показатель по-прежнему превышал контрольный уровень в 3 раза ($p < 0,05$), а на вторые сутки – в 2 раза ($p < 0,05$). Так, у собак имел место повышенный уровень билирубина, что связано с препятствиями оттока желчи в тонкий кишечник и ее накоплением в желчных протоках, из-за чего в последних повышается давление и увеличивается проницаемость стенок. В результате билирубин попадает обратно в кровоток, что способствует развитию механической желтухи [34].

Через трое суток у собак 2-й группы, у которых не осуществлялся контроль темпа оттока желчи, также имела место повышенная концентрация прямого билирубина, что связано с развитием печеночно-клеточной недостаточности и реперфузионного синдрома. Дозированный отток желчи, а также введение цитофлавина и сулодексида на фоне гипотермии поспособствовали улучшению показателей концентрации прямого билирубина в крови воротной вены на 20 % ($p < 0,05$) по сравнению с показателями у собак 2-й группы, у которых не контролировался темп оттока желчи.

По истечении трех суток у собак 3-й группы после введения цитофлавина и сулодексида при гипотермии уровень прямого билирубина снизился в воротной вене на 24 % ($p < 0,05$), а в лимфе ГЛП – на 19 %

($p < 0,05$) по сравнению со значениями во 2-й группе животных. У собак 2-й группы, в которой не осуществлялся контроль темпа оттока желчи, динамика изменения уровня прямого билирубина свидетельствовала о наличии печеночно-клеточной недостаточности. На четвертые сутки эксперимента у животных, которые получали цитофлавин и сулодексид на фоне гипотермии, уровень прямого билирубина снижался как в воротной вене, так и в ГЛП, что отображает уменьшение степени выраженности печеночно-клеточной недостаточности и восстановление функциональной активности органа. Таким образом, схема лечения, включающая введение цитофлавина и сулодексида при гипотермии, способствует снижению концентрации прямого билирубина в крови воротной вены и лимфе ГЛП, что свидетельствует о нормализации функционального состояния печени у собак с моделированной механической желтухой.

Были получены следующие данные относительно концентрации С-реактивного белка. У животных всех экспериментальных групп через 1–2 суток после моделирования механической желтухи имело место увеличение уровня СРБ в воротной вене на 50 % ($p < 0,05$) и в лимфе ГЛП – на 57 % ($p < 0,05$). Через 24 и 48 часов после разблокирования холедоха концентрация СРБ существенно снижалась как в крови, так и в лимфе. При лечении животных цитофлавином и сулодексидом на фоне гипотермии через 12 часов после разблокирования холедоха имело место некоторое снижение уровня СРБ, однако данный показатель все же был повышен относительно контрольного уровня в воротной вене на 30 % ($p < 0,05$). Итак, у животных с механической желтухой имело место повышение уровня СРБ, что отображает наличие воспалительного процесса в организме [36]. Введение животным цитофлавина и сулодексида при гипотермии способствовало снижению воспалительного процесса через 12 часов.

В другом исследовании отмечается, что СРБ участвует в аномальном формиро-

вании сосудов при заболевании печени, поэтому он также может быть полезным диагностическим маркером заболевания печени. Целью исследования было определение влияния уровней СРБ на ангиогенез на крысиной модели дисфункции печени, вызванной лигированием желчных протоков. Оценивались уровни экспрессии ангиогенных факторов, альбумина и СРБ при помощи ПЦР в реальном времени и вестерн-блоттинга. Для подтверждения действия СРБ на ангиогенез в эндотелиальных клетках пупочной вены человека применялась литохолевая кислота и siRNA-CRP. Диаметр печеночной вены анализировали в тканях печени крыс с помощью окрашивания гематоксилином и эозином. Результаты исследования показали, что диаметр воротной вены печени значительно увеличивался по мере прогрессирования цирроза. Уровни экспрессии ангиогенных факторов были увеличены в цирротической печени. Напротив, уровни экспрессии альбумина и СРБ были значительно ниже в ткани печени, полученной у крыс с лигированием желчных протоков, нежели в нормальной печени. Уровень СРБ коррелировал с экспрессией альбумина в гепатоцитах, обработанных литохолевой кислотой и siRNA-CRP. Было сделано заключение, что СРБ имеет роль в аномальном формировании сосудов при патологиях печени, поэтому данный показатель может быть использован в качестве маркера печеночной дисфункции [20].

Также есть сведения о том, что уровни экспрессии СРБ связаны с такими заболеваниями печени, как гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и фиброз. СРБ также считается прогностическим фактором НАЖБП, поскольку повышение его уровня в сыворотке крови коррелирует с уровнем инсулинорезистентности [10].

При исследовании активности АЛТ были получены следующие результаты. У экспериментальных животных с моделированной МЖ через 12 часов наблюдалось возрастание концентрации АЛТ в крови воротной ве-

ны в 1,8 раз ($p < 0,05$) и в лимфе ГЛП – в 2,5 раза; а через 24 часа – в 1,4 раза ($p < 0,05$) и в 1,8 раз ($p < 0,05$) соответственно. Повышение концентрации АЛТ отображает наличие повреждения мембран гепатоцитов, что согласуется с данными другого исследования [22]. Во 2-й группе животных, у которых имел место резкий отток желчи, через трое суток наблюдалось резкое повышение уровня АЛТ в крови воротной вены в 4 раза ($p < 0,05$) и в лимфе ГЛП – в 6 раз ($p < 0,05$). Данные результаты характеризуют начало развития реперфузионного синдрома с быстрым оттоком желчи [17]. У собак после введения цитофлавина и сулодексида на фоне гипотермии через трое суток после разблокирования холедоха имело место снижение концентрации АЛТ в воротной вене на 35 % ($p < 0,05$), а в лимфе ГЛП – на 64 % ($p < 0,05$) по сравнению с показателями 2-й группы животных, в которой не контролировался темп оттока желчи. Таким образом, введение цитофлавина и сулодексида при гипотермии способствовало снижению уровня АЛТ как в крови воротной вены, так и в лимфе ГЛП, у собак с механической желтухой, что связано с нормализацией функции клеток печени.

Результаты изучения концентрации ГГТ следующие. Во всех группах собак отмечалось резкое повышение активности данного фермента в течение первых суток эксперимента. По сравнению с контрольным уровнем концентрация ГГТ в воротной вене была выше в 5 раз ($p < 0,05$) и в лимфе ГЛП также в 5 раз ($p < 0,05$). У животных, у которых не контролировался темп оттока желчи, через трое суток после разблокирования холедоха возрастала концентрация ГГТ в воротной вене в 3 раза ($p < 0,05$) и в лимфе ГЛП – в 5 раз ($p < 0,05$). А по истечении четырех суток уровень данного фермента в лимфе ГЛП был в 4 раза выше ($p < 0,05$), чем в контроле. Резкое увеличение активности ГГТ через сутки после разблокирования холедоха у животных, у которых не контролировался темп оттока желчи, связано со стремительным вовлече-

нием печени в патологический процесс, а также развитием печеночной недостаточности и эндотоксикоза [8].

У животных, которым вводили цитофлавин и сулодексид на фоне гипотермии, через двое суток после начала лечения имело место некоторое снижение уровня ГГТ по сравнению с таковыми показателями у животных 2-й группы, у которых не осуществлялся контроль темпа оттока желчи. Однако, при сравнении с контролем уровень ГГТ у собак после введения лекарственных препаратов при гипотермии был выше в крови воротной вены на 29 % ($p < 0,05$) и в лимфе ГЛП – на 32 % ($p < 0,05$). Активность данного фермента через 48 часов после начала лечения цитофлавином и сулодексидом при гипотермии в воротной вене была ниже в 5 раз ($p < 0,05$) и в лимфе ГЛП – в 2,5 раза ($p < 0,05$), нежели у собак 2-й группы (без контроля темпа оттока желчи). На четвертые сутки после разблокирования холедоха у животных данной группы, у которых осуществлялся дозированный отток желчи, активность ГГТ резко снижалась по сравнению со значениями на третьи сутки, однако по-прежнему превышала контрольные значения в воротной вене на 25 % ($p < 0,05$) и в лимфе ГЛП – на 29 % ($p < 0,05$).

Таким образом, введение цитофлавина и сулодексида на фоне гипотермии в некоторой мере снизило уровень ГГТ у животных с механической желтухой, что позволяет отметить нормализацию функционального состояния печени в результате применения данной схемы лечения.

Также стоит отметить, что у собак, которым вводили цитофлавин и сулодексид при гипотермии, активность ферментов снижалась плавно, в отличие от животных 2-й группы, в которой не контролировался темп оттока желчи. Пик активности ферментов имел место на первые сутки эксперимента. На основе полученных данных у собак можно констатировать развитие реперфузионного синдрома при быстром оттоке желчи.

Относительно концентрации глюкозы были получены следующие данные. У собак через 12 часов после разблокирования холедоха концентрация глюкозы была повышена. Зато данный показатель существенно снизился по истечении трех суток: в воротной вене имело место снижение на 52 % ($p < 0,05$), а в лимфе ГЛП – на 60 % ($p < 0,05$). Повышение данного показателя обусловлено нарушением углеводного обмена и снижением потребления глюкозы клетками всего организма. Через сутки после начала лечения собак посредством введения цитофлавина и сулодексида на фоне гипотермии уровень глюкозы не отличался от контроля. Однако через 48 часов имело место уменьшение концентрации данного показателя относительно контроля на 35 % ($p < 0,05$) в воротной вене и на 28 % ($p < 0,05$) в лимфе ГЛП. При этом концентрация глюкозы в воротной вене была существенно выше, чем в лимфе ГЛП – на 11 % ($p < 0,05$). В целом, данные изменения в концентрации глюкозы обусловлены нормализацией процессов глюконеогенеза. По истечении 72 часов уровень глюкозы был ниже данного показателя в контрольной группе в воротной вене на 20 % ($p < 0,05$) и лимфе ГЛП на 18 % ($p < 0,05$). Также концентрация глюкозы у собак, которые получали цитофлавин и сулодексид на фоне гипотермии, была ниже, чем у животных 2-й группы, у которых не контролировался темп оттока желчи: в крови воротной вены – на 27 % ($p < 0,05$) и в лимфе ГЛП – на 25 % ($p < 0,05$). Итак, введение цитофлавина и сулодексида с проведением гипотермии отображалось на снижении уровня глюкозы в крови воротной вены и лимфе ГЛП у собак, что свидетельствует о восстановлении функционального состояния печени, в частности, участия органа в процессах глюконеогенеза [28]. При данной схеме лечения эффект проявляется через 48 часов после начала введения препаратов и сохраняется через 72 часа.

В целом, у животных, которым вводили цитофлавин, сулодексид и проводили уме-

ренную гипотермию 0,06 % раствором гипохлорита натрия, наблюдалось снижение активности биохимических показателей в крови воротной вены печени и лимфы ГЛП на 57 % ($p < 0,05$) через двое суток по сравнению с таковыми показателями у собак 2-й группы, у которых не контролировался темп оттока желчи. Однако, при сравнении полученных значений с данными собак контрольной группы биохимические показатели были повышены как в крови воротной вены, так и в лимфе ГЛП. Итак, введение фармпрепаратов на фоне гипотермии способствовало некоторому восстановлению функционального состояния печени.

Каждый из препаратов в предложенной комплексной схеме лечения оказывал свое действие. Так, цитофлавин проявил мембранопротекторное и антиоксидантное действие. Данные эффекты цитофлавина, наряду со снижением повреждения гепатоцитов, были отмечены и в другой работе [5]. Цитофлавин способствовал снижению частоты инфекционных осложнений у пациентов с острой хирургической патологией брюшной полости на 5 %. Кроме того, данный препарат обладает гепатопротекторным действием при ятрогенных заболеваниях печени [33].

Сулодексид оказывал антикоагуляционный эффект, что не противоречит данным другого исследования [29]. Также отмечается, что имеет значение способ введения сулодексида. При пероральном приеме данный препарат проявляет новые биологические свойства, такие как способность регулировать взаимодействие эндотелия с клетками крови. Также сулодексид противодействует воспалительным и пролиферативным изменениям в сосудах, способствует защите и восстановлению поврежденного эндотелия. При этом препарат сохраняет в умеренной степени присущий ему антитромботический и профибринолитический эффекты, которые преобладают после парентерального введения. Клинические доказательства эффективно-

сти сулодексида при пероральном введении были получены при лечении хронических заболеваниях вен, инфаркта миокарда; облегчении перемежающейся хромоты у пациентов с заболеванием периферических артерий; снижении протеинурии при диабетической нефропатии [11].

Проведение гипотермии в данном исследовании позволило снизить оксидативный стресс. Отмечается, что легкая или умеренная гипотермия (от 35 °C до 32 °C) полезна для предотвращения повреждения тканей и защиты клеток [9]. В другом исследовании оценивали влияние гипотермической терапии на печень на крысиной модели остановки сердца при асфиксии. Крыс подвергали 5-минутной остановке сердца при асфиксии с последующим восстановлением спонтанного кровообращения. Температуру тела контролировали на уровне 33 °C ± 0,5 °C или 37 °C ± 0,5 °C в течение 4 часов после восстановления спонтанного кровообращения в группе гипотермии и группе нормотермии соответственно. Ткани печени в каждой группе отбирали через 6 часов, 12 часов, 1 день и 2 дня после восстановления спонтанного кровообращения. Для исследования воспаления печени тучные клетки окрашивали толуидиновым синим. Оценивали продукцию супероксид-анион-радикала, а также экспрессию эндогенных антиоксидантов (супероксиддисмутазы 1 – SOD1 и супероксиддисмутазы 2 – SOD2). Результаты исследования показали, что в печени крыс группы нормотермии с остановкой сердца при асфиксии было значительно больше тучных клеток, чем в группе гипотермии. Постепенное увеличение продукции супероксидных анион-радикалов было обнаружено в группе нормотермии, но их продукция была значительно подавлена в группе гипотермии по сравнению с группой нормотермии. Уровни SOD1 и SOD2 были выше в группе гипотермии, чем в группе нормотермии. В целом, экспериментальное гипотермическое лечение после остановки сердца при асфиксии значительно снижало воспаление и про-

дукцию супероксидных анион-радикалов в печени крыс, указывая на то, что это лечение усиливало или поддерживало экспрессию антиоксидантов. Полученные результаты показывают, что гипотермическая терапия способна уменьшить воспаление, опосредованное тучными клетками, за счет регуляции окислительного стресса и экспрессии антиоксидантов в печени [27].

Таким образом, предложенная схема коррекции постдекомпрессионных дисфункций печени у собак с механической желтухой показала высокую эффективность. Введение цитофлавина в дозе 0,28 мл/кг массы тела и сулодексида в дозе 1 мл/кг массы тела в условиях умеренной гипотермии способствовало нормализации печеночной функции у животных после моделирования механической желтухи, что отобразилось в снижении концентрации следующих биохимических показателей: прямого билирубина, С-реактивного белка, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы и глюкозы.

Выводы

При исследовании биохимических показателей в сыворотке крови воротной вены печени и лимфы грудного лимфатического протока, характеризующих функциональное состояние печени, у собак с механической желтухой при лечении цитофлавином и сулодексидом на фоне умеренной гипотермии были получены следующие результаты.

Показано, что у собак всех экспериментальных групп после моделирования механической желтухи имеет место высокий уровень прямого билирубина. У животных, у которых не контролировался темп оттока желчи, сохранялся высокий уровень билирубина, и на третьи сутки возникла печеночно-клеточная недостаточность и реперфузионный синдром. Собаки, которым вводили цитофлавин и сулодексид на фоне гипотермии, продемонстрировали снижение концентрации билирубина на четвертые сутки, что связано с корректирующим эф-

фектом данных фармацевтических препаратов на печеночно-клеточную недостаточность и восстановлением функционального состояния печени.

Установлено, что у животных с механической желтухой на 1–2 сутки после моделирования данной патологии происходит повышение концентрации СРБ как в крови воротной вены, так и в лимфе ГЛП. У собак после разблокирования холедоха через 24 и 48 часов уровень СРБ снижается. При введении цитофлавина и сулодексида в условиях гипотермии у собак через 12 часов после разблокирования холедоха отмечается снижение уровня СРБ, что связано с уменьшением воспалительной реакции в организме.

При исследовании динамики активности АЛТ были получены следующие результаты. У собак с моделированной МЖ через 12 и 24 часа отмечается повышение уровня АЛТ в крови воротной вены и лимфе ГЛП, что связано с повреждением мембраны гепатоцитов. Животные, у которых не контролировался темп оттока желчи, через трое суток после моделирования МЖ показали увеличение концентрации АЛТ, что отображает развитие реперфузионного синдрома при быстром оттоке желчи. После введения цитофлавина и сулодексида при гипотермии по истечении трех суток у собак наблюдался спад уровня АЛТ, что характеризует нормализацию гепатоцитарной функции.

Было показано, что у собак имеет место 5-кратное повышение концентрации ГГТ как в крови воротной вены, так и в лимфе ГЛП через сутки после моделирования МЖ. Резкое повышение концентрации данного фермента связано с быстрым вовлечением печени в патологический процесс, а также развитием печеночной недостаточности и эндотоксикоза. У животных, у которых не контролировался темп оттока желчи, по истечении трех и четырех суток после разблокирования холедоха имело место увеличение уровня ГГТ. После введения цитофлавина и сулодексида в усло-

виях гипотермии у собак через двое и четверо суток отмечалось постепенное снижение уровня ГГТ в крови воротной вены и лимфе ГЛП, однако данные показатели не достигли контрольного уровня. Полученные результаты демонстрируют способность используемых фармацевтических препаратов к коррекции патологических состояний печени при данной схеме лечения.

В результате изучения показателей углеводного обмена у собак с моделированной МЖ через 12 часов после разблокирования холедоха было отмечено повышение уровня глюкозы, что характеризует нарушение обмена углеводов и снижение уровня потребления глюкозы клетками организма. Через трое суток у собак, у которых не контролировался темп оттока желчи, данный показатель снизился как в крови воротной вены, так и в лимфе ГЛП. А у животных, которые получали цитофлавин и сулодексид при гипотермии, через сутки концентрация глюкозы сохранялась на контрольном уровне, а через двое суток снизилась до показателя, ниже контрольного. Данные результаты свидетельствуют о восстановлении функции печени, в частности, нормализации процессов глюконеогенеза.

В целом, после моделирования механической желтухи у собак в течение трех суток проявлялись признаки печеночной недостаточности, что подтверждалось изменением биохимических показателей в крови воротной вены печени и лимфе грудного лимфатического протока. Раннее повышение концентрации АЛТ и ГГТ, а также изменение уровня прямого билирубина и СРБ в большей мере наблюдалось в лимфе, нежели в крови животных с механической желтухой. При декомпрессии желчных путей с дозированным оттоком желчи у животных, которым вводили цитофлавин и сулодексид на фоне умеренной гипотермии, имело место снижение гиперферментемии и стабилизация обменных процессов в печени. Так, введенные фармацевтические препараты оказали антигипоксический, мембраностабилизирующий, антиок-

сидантный и антикоагулянтный эффекты на печень собак с моделированной механической желтухой. Таким образом, исследованная схема лечения оказывает гепатопротекторный эффект и способствует снижению билиарной гипертензии. Для про-

филактики развития нежелательных последствий механической желтухи необходимо обеспечение медленного оттока желчи из холедоха наряду с введением цитофлавина и солудексиды на фоне умеренной гипотермии.

Литература/References

- 1 Galperin E.R., Momukova I.R. Classification of the severity of obstructive jaundice. *Surgery. Journal named after N.I. Pirogov*. 2014;1:5-9. (In Russ).
- 2 Kulezneva Yu.V., Melekhina O.V., Kurmanseitova L.I. et al. Antegrade biliary excretion: analysis of complications and methods of their prevention. *Annals of Surgical Hepatology*. 2018;23(3):37-46. (In Russ).
- 3 Markevich P.S., Danilenko S.Yu., Yankin A.V. Priority areas of cytoflavin use. *Bulletin of the Buryat State University*. 2010;12:264-267. (In Russ).
- 4 Romashchenko P.N., Maistrenko N.A., Kuznetsov A.I. et al. Obstructive jaundice of tumor genesis: substantiation of the choice of a method for decompression of the bile ducts. *Annals of Surgical Hepatology*. 2020;25(2):124-136. (In Russ).
- 5 Tupikin K.A., Kovalenko Yu.A., Vishnevsky V.A. New possibilities for predicting post-resection hepatic failure. *Annals of Surgical Hepatology*. 2016;21(3):70-74. (In Russ).
- 6 Khoronko Yu.V., Korobka V.L., Groshilin V.S. et al. "Rapid" biliary decompression syndrome in the treatment of obstructive jaundice. *Annals of Surgical Hepatology*. 2019;24(4):123-124. (In Russ).
- 7 Tsyganenko A.Ya., Zhukov V.I., Myasoedov V.V., Zavgorodniy I.V. *Clinical Biochemistry*. Moscow: Triada-X, 2002. 504 p. (In Russ).
- 8 Aitbayeva A.M., Kashibadze K., Zhakiyev B.S. Differentiated approach to surgical treatment of cholelithiasis complicated by choleducholithiasis and obstructive jaundice. *Journal of Global Pharma Technology*. 2019;11(8):12-19. (In Russ).
- 9 Alva N., Palomeque J., Carbonell T. Oxidative stress and antioxidant activity in hypothermia and rewarming: can RONS modulate the beneficial effects of therapeutic hypothermia? *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2013, 957054. <https://doi.org/10.1155/2013/957054>
- 10 Chunming L., Jianhui S., Hongguang Z. et al. The development of a clinical score for the prediction of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease using routine parameters. *Turk. J. Gastroenterol*. 2015;26(5):408-416.
- 11 Coccheri S., Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug design, development and therapy*. 2013;8:49-65.
- 12 Constantinescu G., Ilie M., Sandru V. et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the common bile duct presenting as obstructive jaundice: A case report. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2018;53(4):608-611.
- 13 Dobias L., Petrova M., Vojtko R., Ulicna O. Effect of Sulodexide on Vascular Responses and Liver Mitochondrial Function in Diabetic Rats. *Physiological research. Academia Scientiarum Bohemoslovaca*. 2015;64(4):497-505.
- 14 Fargo M.V., Grogan S.P., Saguil A. Evaluation of Jaundice in Adults. *Am. Fam. Physician*. 2017;95(3):164-168.
- 15 Farook S., Shah V., Lenouvel D. et al. Guidelines for management of sodium hypochlorite extrusion injuries. *Br. Dent. J*. 2014;217:679-684.
- 16 Geiger T. L., Howard S.C. Acetaminophen and Diphenhydramine Premedication for Allergic and Febrile Nonhemolytic Transfusion Reactions: Good Prophylaxis or Bad Practice? *Transfusion Medicine Reviews*. 2007;21(1):1-12.
- 17 Hide D., Ortega-Ribera M., Garcia-Pagan JC. et al. Effects of warm ischemia and reperfusion on the liver microcirculatory phenotype of rats: underlying mechanisms and pharmacological therapy. *Sci. Rep*. 2016; 6:22107. <https://doi.org/10.1038/srep22107>
- 18 Hofer S., Brenner T., Bopp C. Cell death biomarkers are early predictors for survival patients with hepatic dysfunction. *Critical Care*. 2009;13(4):173-177.

- 19 Hung O.L., Kwon N.S., Cole A.E. et al. Evaluation of the physician's ability to recognize the presence or absence of anemia, fever, and jaundice. *Acad. Emerg. Med.* 2000;7(2):146-156.
- 20 Jun J. H., Choi J.H., Bae S.H., Oh S.H., Kim G.J. Decreased C-reactive protein induces abnormal vascular structure in a rat model of liver dysfunction induced by bile duct ligation. *Clinical and molecular hepatology.* 2016;22(3):372-381.
- 21 Luo W.-W., Zhou X.-L., Wang Q.-Q. et al. The application of compont gel in chronic obstructive jaundice rats model. *Acta Cirurgica Brasileira.* 2019;34(5):e201900504.
- 22 McGill M.R. The past and present of serum aminotransferases and the future of liver injury biomarkers. *EXCLI journal.* 2016;15:817-828.
- 23 McLendon K., Preuss C.V. (2021) Atropine. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470551/>
- 24 Mishra P., Singh U., Pandey C.M., Mishra P., Pandey G. Application of student's t-test, analysis of variance, and covariance. *Ann. Card. Anaesth.* 2019;22(4):407-411.
- 25 Olsson I. A. S., da Silva S.P., Townend D., Sandoe P. Protecting Animals and Enabling Research in the European Union: An Overview of Development and Implementation of Directive 2010/63/EU. *ILAR Journal.* 2016;57(3):347-357.
- 26 Palvidi E.T., Palvidis T.E. Pathophysiological consequences of obstructive management. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International.* 2018;17(1):17-21.
- 27 Park Y., Ahn J.H., Lee T.K. et al. Therapeutic hypothermia reduces inflammation and oxidative stress in the liver after asphyxial cardiac arrest in rats. *Acute and critical care.* 2020;35(4):286-295.
- 28 Petersen M.C., Vatner D.F., Shulman G.I. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nature reviews. Endocrinology.* 2017;13(10):572-587.
- 29 Pompilio G., Integlia D., Raffetto J., Palareti G. Comparative Efficacy and Safety of Sulodexide and Other Extended Anticoagulation Treatments for Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: A Bayesian Network Meta-analysis. *TH open: companion journal to thrombosis and haemostasis.* 2020;4(2):80-93.
- 30 Savoliuk S.I. Critical moments of the postoperative period, postdecompression liver dysfunction in surgery for non-tumor obstructive jaundice. *International journal of endocrinology (Ukraine).* 2020;16(1):19-24.
- 31 Shaaban M., Kassem M., Elkammar M., Korittum A. Clinical Evaluation of Intravenous Propofol Alone or in Combination With Diazepam, Ketamine Hcl and Thiopental Sodium to Induce General Anaesthesia in Dogs. *Alexandria Journal of Veterinary Sciences.* 2018;57:106-114.
- 32 Sriussadaporn S., Sriussadaporn S., Pak-Art R. et al. Outcomes of pancreaticoduodenectomy in patients with obstructive jaundice with and without preoperative biliary drainage: A retrospective observational study. *Asian Biomedicine.* 2019;12(5):237-241.
- 33 Suslina Z.A., Romantsov M.G., Kovalenko A.L. et al. Therapeutic efficiency of cytoflavine solution for infusion in emergency conditions. *Clinical Medicine.* 2010;88(4):61-67.
- 34 Vagholkar K. Obstructive Jaundice: Understanding the pathophysiology. *International Journal of Surgery and Medicine.* 2020;6(4):26-31.
- 35 Wang L., Yu W.-F. Obstructive jaundice and perioperative management. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica,* 2014;52(1):22-29.
- 36 Yoon K.C., Kwon H.D., Jo H.S. et al. Explorative study of serum biomarkers of liver failure after liver resection. *Sci. Rep.* 2020;10:9960. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66947-1>
- 37 Zhang C., Ma Y.-F., Yang Y.-L. Jaundice caused by protrusion of a hepatic cyst into common bile duct that was resolved by choledochoscopic needle-knife electrotomy: A case report. *BMC Gastroenterology.* 2018;18 (1):90.
- 38 Zhang L., Gan L., Liu Q. et al. Obstructive jaundice in a patient with polycystic liver disease complicated with polycystic kidney and polycystic lung: A case report. *Medicine (United States).* 2020;99(14):e19511. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7220720/>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторская справка

**Магомедов Мухума
Магомедович**

кафедра хирургии с курсом эндохирургии, Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Российская Федерация
ORCID 0000-0002-3335-525x
Вклад в статью 25 % – разработка дизайна исследования, работа с литературой

**Хамидов Магомед
Ахмедович**

кафедра хирургии с курсом эндохирургии, Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Российская Федерация
ORCID 0000-0002-2581-215
Вклад в статью 25 % – выполнение экспериментального раздела работы, анализ полученных данных

**Магомедов Хасай
Магомедалиевич**

кафедра хирургии с курсом эндохирургии, Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Российская Федерация
ORCID 0000-0001-7320-7932
Вклад в статью 25 % – выполнение экспериментального раздела работы, анализ полученных данных

**Гаджиев Камиль
Идрисович**

кафедра госпитальной хирургии, Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Российская Федерация
ORCID 0000-0001-7320-8459
Вклад в статью 25 % – анализ полученных данных, подготовка выводов работы

Статья поступила 12.06.2021

Одобрена после рецензирования 10.07.2021

Принята в печать 14.07.2021

Received June, 12th 2021

Approved after reviewing July, 10th 2021

Accepted for publication July, 14th 2021

СПОСОБ ВОЛЮМЕТРИЧЕСКОЙ ОСТЕОКОНХОПЛАСТИКИ

Б.М. Заргарян¹, С.Д. Литвинов²

¹Городская больница, отделение оториноларингологии, Рустави, Грузия

²Медицинский университет «Реавиз», Самара

Резюме. *Введение.* Патология нижних носовых раковин (ННР) обнаружена у 76,1 % пациентов с затруднением носового дыхания. Если восстановить носовое дыхание консервативными мерами не удается, методом выбора становится хирургическое вмешательство. *Материалы и методы.* Под местной инфильтрационной анестезией ННР надламывается и отводится медиально (медиализация). В переднем отделе ННР производится вертикальный разрез длиной 0,5 см до кости, через который распатор-отсосом отслаивается слизистая оболочка (СО) от костной основы раковины и создается небольшой туннель длиной от 2 до 3 см. После этого шейвером резецируется необходимого размера костная пластинка, внутренний субэпителиальный слой обеих поверхностей раковины и небольшой участок СО латеральной поверхности ННР и латеральной стенки полости носа. После введения в созданный туннель необходимого размера пластинки «спредер-имплантата», обработанного тонким слоем клея «ЛТК», раковина слегка прижимается введенным в ННХ самораздувным латекс-поролоновым тампоном на 10–15 мин. В завершение операции после удаления тампона производится обработка краев разреза клеем «ЛТК». *Результаты.* Результаты исследования демонстрируют эффективность разработанного метода быстрого восстановления носового дыхания после ринохирургических вмешательств. Мы используем данную методику в подавляющем большинстве случаев фиброзной и костной форм гипертрофии ННР. В случаях кавернозной формы производим субмукозную конхотомию шейвером, который дает возможность очень точно удалить именно ту часть раковины, которая нарушает проходимость полости носа. Во всех случаях считаем обязательным осуществление латеропозиции ННР по нашей методике, которая существенно улучшает результат операции. Поверхность раковины остается полностью покрытой СО, и в результате сопоставления краев разреза раневая поверхность отсутствует. При этом после операции раковина остается полноценной анатомически и функционально, т.е. состоит из костного скелета и соответствующего ему объема мягких тканей. *Заключение.* На вопрос о том, как прогнозировать в отдаленном послеоперационном периоде нормальный размер отмоделированной ННР, по-видимому, в настоящее время нет ответа даже у высококвалифицированных ринохирургов. В связи с этим сохраняется потребность в поиске новых технологий лечения пациентов с хроническим гипертрофическим ринитом (ХГР).

Ключевые слова: остеоконхопластика, хронический гипертрофический ринит, спредер-имплантат, биоконформный материал «ЛитАр», клей «ЛТК».

Для цитирования: Заргарян Б.М., Литвинов С.Д. Способ волюметрической остеоконхопластики. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2021;4(52):59-70. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.MORPH.4>



VOLUMETRIC OSTEOCONCHOPLASTY METHOD

B.M. Zargaryan¹, S.D. Litvinov²¹Municipal Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Rustavi, Georgia²Medical University "Reaviz", Samara

Abstract. *Introduction.* Pathology of the inferior turbinates (IT) was found in 76.1% of patients with difficulty in nasal breathing. If nasal breathing cannot be restored with conservative measures, surgical intervention becomes the method of choice. *Materials and methods.* Under local infiltration anesthesia, the IT is fractured and retracted medially (medialization). In the anterior section of the HHP, a vertical incision 0.5 cm long to the bone is made, through which the mucosa is peeled off from the bone base of the concha with a raspator-suction and a small tunnel from 2 to 3 cm long is created. shell surfaces and a small area of the mucosa of the lateral surface of the IT and the lateral wall of the nasal cavity. After insertion into the created tunnel of the required size of the "spreader-implant" plate, treated with a thin layer of LTK glue, the shell is slightly pressed with a self-inflating latex-foam rubber swab introduced into the IT for 10–15 minutes. At the end of the operation, after removing the tampon, the edges of the incision are processed with LTK glue. *Results.* The results of the study demonstrate the effectiveness of the developed method for the rapid restoration of nasal breathing after rhinosurgical interventions. We use this technique in the overwhelming majority of cases of fibrous and bone forms of IT hypertrophy. In cases of the cavernous form, we perform a submucous conchotomy with a shaver, which makes it possible to very accurately remove exactly that part of the concha that violates the patency of the nasal cavity. In all cases, we consider it compulsory to carry out the IT lateroposition according to our method, which significantly improves the result of the operation. The surface of the shell remains completely covered with mucosa and as a result of matching the edges of the incision, the wound surface is absent. At the same time, after the operation, the shell remains full anatomically and functionally, i.e. consists of the bone skeleton and the corresponding volume of soft tissues. *Conclusion.* The question of how to predict in the long-term postoperative period the normal size of the modeled IT, apparently, is currently not answered even by highly qualified rhinosurgeons. In this regard, there remains a need to search for new technologies for treating patients with chronic hypertrophic rhinitis.

Key words: osteoconchoplasty; chronic hypertrophic rhinitis; spreader-implant; biocomposite material "Litar"; glue "LTK".

Cite as: Zargaryan B.M., Litvinov S.D. Volumetric osteoconchoplasty method. *Bulletin of the Medical Institute REAVIZ. Rehabilitation, Doctor and Health.* 2021;4(52):59-70. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.MORPH.4>

Введение. Патология нижних носовых раковин (ННР) обнаружена у 76,1 % пациентов с затруднением носового дыхания. Если восстановить носовое дыхание консервативными мерами не удастся, методом выбора становится хирургическое вмешательство. Однако, на сегодняшний день нет согласия в решении этой проблемы. Для хирургического лечения хронического гипертрофического ринита (ХГР) предложено много различных способов. Однако, несмотря на их многообразие эффективность операции не превышает 80 % [11]. Имеются значительные разногласия по поводу достоинств различных технологий.

В результате субмукозного хирургического воздействия повреждается слизистая

оболочка ННР, что может привести к метаплазии, рубцеванию, атрофическим процессам слизистой оболочки (СО) и, как следствие, к нарушению ее функции. Результаты проведенного исследования [2] косвенно подтверждают данные [10], согласно которым подслизистое вмешательство на ННР при ХГР (вазотомия, лазерная и электродезинтеграция и т.п.) может «запустить» механизм фиброза глубокого слоя слизистой ННР. После конхопластики происходит сокращение размеров ННР за счет редукции субмукозных структур и замещения их соединительной тканью, а также уменьшение кровенаполнения раковин за счет повреждения кавернозных синусов. Вместо кости и субэпителиального слоя СО

образуется рубцовая ткань, нарушается питание СО с вытекающими отсюда последствиями.

К тому же развитие фиброзной формы ХГР приведет к необходимости более радикальной операции – остеоконхотомии. Эти факторы, по-видимому, будут негативно влиять на функции ННР в отдаленном послеоперационном периоде. О сохранении функций ННР можно поспорить при анализе отдаленных результатов.

К сожалению, нельзя назвать ни одну из методик, которая бы позволяла решить проблемы стимуляции клеточной регенерации. По нашему мнению решение проблемы стимуляции регенерации должно быть сосредоточено на влиянии на генетическую программу клеток-предшественников с целью повышения скорости метаболических процессов в зоне регенерации. Известно, что при отсутствии трансплантатов костный дефект восстанавливается лишь частично, и даже через год после операции он замещается не полностью и лишь плотноволокнистой соединительной тканью.

При значительных дефектах не может произойти полноценное восстановление не только СО, но и костной ткани.

Материал и методы

Сущность применяемого нами биокompatного материала «ЛитАр» заключается в том, что он вызывает репаративную (стимуляционную) регенерацию за счет стимулирования размножения стволовых клеток, т.е. усиливает действие стволовых клеток. При использовании композитного материала «ЛитАр» происходит стимуляция стволовых клеток, в частности, находящихся во внутреннем слое надкостницы и надхрящницы, а также в СО полости носа. Это дает толчок для начала репаративной регенерации поврежденных тканей. Таким образом, «ЛитАр» усиливает процесс физиологической регенерации реконструированных структур полости носа. Это связано с тем, что в состав материала входят кристаллы гидроксифосфата кальция (или гидроксилапатита, или гидроксидапатита), которые по размерам (43–45 нм) аналогичны таковым кристаллам в организме (35–37 нм) [15, 24]. На рисунке 1 рентгенофазовый анализ материала «ЛитАр» и его компонентов.

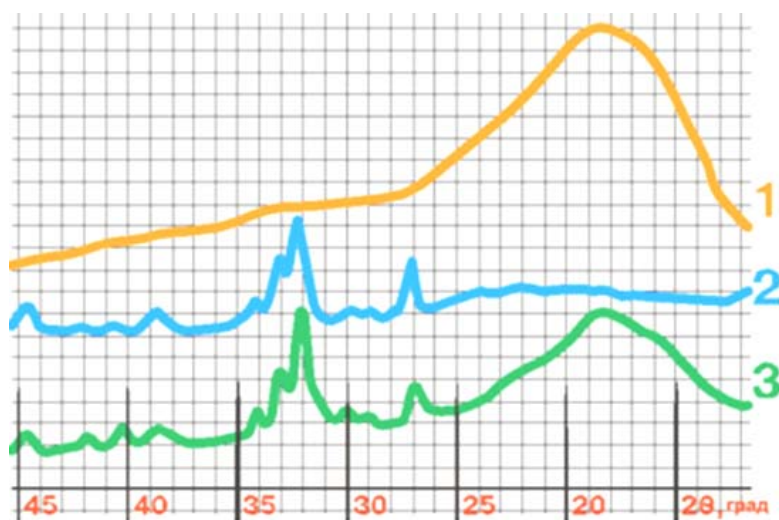


Рис. 1. Рентгенофазовый анализ материала «ЛитАр»: 1 – волокна биополимера (коллагена или альгината кальция), 2 – кристаллы гидроксифосфата кальция (гидроксиапатита) в материале на волокнах биополимера, 3 – материал «ЛитАр»

Fig. 1. X-ray phase analysis of the material "Litar": 1 – fibers of biopolymer (collagen or calcium alginate), 2 – crystals of calcium hydroxophosphate (hydroxoapatite) in the material on the fibers of the biopolymer, 3 – material "Litar"

Из работы [20] известно, что наноразмерные кристаллы апатита могут проникать внутрь стволовой клетки. В ней $pH = 3,5$, поэтому ДНК находится в скрученном состоянии. Когда происходит гидролиз кристаллов гидроксифосфата кальция в клетке, то pH может менять значения и становиться больше 7, что приводит к раскрытию ДНК, а это обеспечивает регенерацию ткани в дефектном участке на генетическом уровне, поэтому в месте введения «ЛитАр» появляется тот тип ткани, который требует нормальное анатомическое строение в данном отделе организма.

Мы полагаем, что наиболее физиологичным и рациональным подходом к решению задач регенеративной медицины является стимуляция функций именно эндогенных, то есть собственных, развившихся внутри организма, стволовых клеток, основанная на принципе подражания деятельности естественных регуляторных систем, обеспечивающих их функционирование. Исходя из сказанного, следует думать, что наиболее физиологичным и рациональным подходом к решению задач регенеративной медицины является стимуляция функций эндогенных стволовых клеток, основанная на принципе подражания деятельности естественных регуляторных систем, обеспечивающих их функционирование.

Показательно, что биокомпозиционный материал «ЛитАр» после имплантации апеллирует непосредственно к стволовым клеткам самого организма без извлечения их наружу. При этом воздействие введённого материала таково, что он инициирует регенерацию на генетическом уровне в результате проникновения кристаллов апатита внутрь стволовой клетки. Это обеспечивается наличием в композитном материале наноразмерных (3–5 нм) кристаллов, способных диффундировать в протоплазму клетки [4]. Композит (как регенераторный агент) имеет универсальный характер и может применяться как для восстановления тканей опорно-двигательного аппарата, так и паренхиматозной ткани. Полученные

результаты исключают возможность механизма биотрансформации материала без инициации стволовых клеток [16]. Данное предположение подтверждается и тем, что «ЛитАр» обеспечивает образование только того типа ткани, которая соответствует нормальной анатомической топографии в дефектном участке, то есть органотипическую регенерацию [3]. Таким образом, «ЛитАр» усиливает процесс физиологической регенерации реконструированных структур полости носа. Содержащаяся в генетической памяти стволовых клеток информация позволяет восстановить нормальные размеры, объем и форму поврежденного участка ткани.

Материал «ЛитАр» постепенно замещается костной и соединительной тканью во время биодеградации, доставляя ионы кальция и фосфатов, стимулируя активность клеток. В результате гистологического исследования материала было обнаружено, что в новообразованной ткани, окружающей и прорастающей в материал, выявлены сосуды. Кровеносные сосуды полнокровны, что свидетельствует о соединенности сосудов с кровеносным руслом. Большой интерес представляют выявленные нервные волокна в прорастающей материал ткани. Замещение «ЛитАр» мягкотканой структурой (неоформленной соединительной тканью) морфологически (в опытах на животных) выявлено уже на вторые сутки. Процессы регенерации в костной ткани развиваются медленно. За счет клеток надкостницы, гаверсовых систем и эндоста продолжается окончательное моделирование кости в зоне повреждения. Через 3–5 месяцев участок резецированной костной ткани ННР замещается грубоволокнистой костью, которая на многих участках трансформируется в пластинчатую с развитой системой гаверсовых каналов. Это может продолжаться от 5–6 месяцев до 2–3 лет. Проведенные экспериментальные исследования на животных позволили прийти к заключению, что средняя длительность органотипической

перестройки костной ткани составила $0,7 \pm 0,3$ месяца [9].

Особый интерес представляет введение в имплантат наносеребра. Наиболее эффективны для уничтожения болезнетворных микроорганизмов частицы серебра размером 9–15 нм. Они имеют чрезвычайно большую удельную площадь поверхности, что увеличивает область контакта серебра с бактериями или вирусами, значительно улучшая его бактерицидные действия. Механизм действия серебра на микробную клетку заключается в том, что ионы серебра сорбируются клеточной оболочкой, которая выполняет защитную функцию. Как только на поверхности микробной клетки сорбируется серебро, оно проникает внутрь клетки и ингибирует ферменты дыхательной цепи, а также разобщает процессы окисления и окислительного фосфорилирования в микробных клетках, в результате чего клетка гибнет [1]. Ионы серебра вызывают разделение парных нитей ДНК в бактериях и ослабление связи между белком и ДНК. Калориметрические анализы подтвердили, что ДНК и ионы серебра взаимодействуют напрямую. В таком случае можно объяснить более быструю динамику белков, вызванную серебром. Когда белок связан с ДНК, он медленно движется в бактериях вместе с ДНК, которая является огромной молекулой. Напротив, при обработке серебром белки отпадают от ДНК, перемещаясь сами по себе и, следовательно, двигаются быстрее. Наблюдалось разделение нитей ДНК, вызванное ионами серебра. Бактерицидное действие даже минимальной концентрации ионов серебра аргументируется тем, что они вмешиваясь в жизнедеятельность микробов, мешают функционированию биологических катализаторов, то есть ферментов. Взаимодействуя с аминокислотой цистеином, которая входит в состав большинства ферментов, ионы серебра препятствуют его нормальной работе.

Следует отметить, что при ХГР с помощью простого приема – смещения ННР –

удается достичь эффективной коррекции нарушенных функций носа [19]. Фактически, это идеальный способ хирургического вмешательства, когда конечный положительный результат операции достигается при полностью сохраненной анатомической целостности органа (рис. 2).

Результаты

К сожалению, после турбинопластики не исключено возвращение заложенности носа. Эффект компрессионной латерализации ННР может оказаться временным в результате послеоперационного отека СО полости носа, поскольку ННР может вернуться в прежнее положение, что отрицательно скажется на результате операции. Кроме того, в послеоперационном периоде может иметь место флотация раковины, лишенной костного остова, что вызовет нарушение носового дыхания.

С целью предупреждения вышеперечисленных осложнений нами после латерализации ННР производится удаление небольшого по площади кусочка СО шейвером с латеральных поверхностей ННР и стенки полости носа, которые обрабатываются клеем «ЛТК» и прижимаются тампоном на 10–15 мин. При этом образующиеся в послеоперационном периоде синехии между латеральными поверхностями ННР и стенкой полости носа способствуют созданию физиологического размера общего носового хода (ОНХ) (рис. 3).

Кратковременная тампонада полости носа вызывает незначительные реактивные явления в послеоперационном периоде. Кроме того, пленка «ЛТК» биodeградирует с 7-го по 14-й день с момента ее нанесения, способствуя надежной фиксации ННР к латеральной стенке полости носа.

В представленном способе лечения смешанной (фиброзно-костной) формы ХГР нами впервые применен спредер-имплантат в виде сэндвич-композиата, представляющий собой комбинацию из перфорированной пластинки костного цемента «Hi-Fatigue Bone Cement», покрытой с одной или обеих

сторон биокompозитным материалом «ЛитАр», нанесенным методом напыления. Следует иметь ввиду, что костно-цементная пластинка спредер-имплантата имитирует костный остов ННР (рис. 4).

Заготовка пластинки костного цемента «Hi-Fatigue Bone Cement» прямоугольной или другой геометрической формы имеет толщину 0,5 мм, длину 20–30 мм, ширину 10–15 мм. Площадь перфораций диаметром 1 мм составляет 70–80 %, что не сказывается отрицательно на ее опороспособности. Толщина слоя материала «ЛитАр», нанесенного на поверхность пластинки костного цемента, – 1 мм. Все пластинки спредер-имплантатов стерильны и хранятся в банке заготовок. Перед имплантацией возможно моделирование имплантата бормашиной. Таким образом, имея банк пластин костного цемента, во время операции можно быстро с помощью электрической дрели с фрезой смоделировать необходимый по размеру и форме костный имплантат.

Центральная пластинка, обладающая достаточной жесткостью, выполняет опорную функцию, а покрывающий ее биополимер «ЛитАр» способствует регенерации всех остальных тканей ННР. Пластинка костного цемента «Hi-Fatigue Bone Cement» необходима для создания жесткого каркаса (армирование) отмоделированной ННР.

Применяемый в таких случаях только композитный материал «ЛитАр» не способен с первых же дней выполнять поддерживающую функцию неораковины из-за своей мягкости, что может способствовать в дальнейшем изменению формы и положения неораковины. Поэтому мы считаем, что комбинированное применение «ЛитАр» и «Bone Cement» в виде сэндвич-имплантата является прочным каркасом для неораковины.

В настоящее время известно, что процессы регенерации в СО и костной ткани развиваются медленно, образование здесь полноценной ткани происходит не ранее чем через год. Регенерация надкостницы в силу ее васкуляризации происходит значительно быстрее, и имплантат становится как бы «прошит» насквозь в местах перфораций соединительнотканью рубцами. Как известно, использование шейвера позволяет с очень высокой точностью удалить патологически измененные гипертрофированные ткани, без повреждения здоровой СО, подлежащих кости и надкостницы [22, 23], что способствует скорейшей репарации всех резецированных слоев ННР. Шейверная техника конхотомии в сочетании с латеропозицией позволяет добиться уменьшения размеров ННР в среднем на 50 % [21].



Рис. 2. Латеропозиция ННР

Fig. 2. The lateroposition of the inferior turbinate

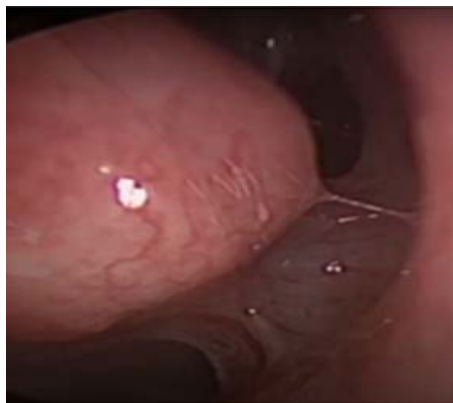


Рис. 3. Послеоперационные синехии между латеральными поверхностями ННР и стенкой полости носа

Fig. 3. Postoperative synechiae between the lateral surfaces of the inferior turbinate and the nasal cavity wall



А



Б

Рис. 4. Сендвич-имплантат: одностороннее (А) и двустороннее (Б) покрытие биоккомпозитом «ЛитАр»

Fig. 4. Sandwich implant: one-sided (A) and bilateral (B) coating with "Litar" biocomposite

Способ лечения гипертрофии нижних носовых раковин (фиброзно-костная форма) состоит в следующем: под м/инфильтрационной анестезией Sol. Ultracaini 4 % 1 капсула ННР надламывается и отводится медиально (медиализация). В переднем отделе ННР производится вертикальный разрез длиной 0,5 см до кости, через который распатор-отсосом отслаивается СО от костной основы раковины и создается небольшой туннель длиной от 2 до 3 см. После этого шейвером резецируется необходимого размера костная пластинка, внутренний субэпителиальный слой обеих поверхностей раковины и небольшой участок СО латеральной поверхности ННР и латеральной стенки полости носа. После введения в созданный туннель необходи-

мого размера пластинки «спредер-имплантата», обработанного тонким слоем клея «ЛТК», раковина слегка прижимается введенным в ННХ самораздувным латекс-поролонным тампоном на 10–15 мин. В завершение операции после удаления тампона производится обработка краев разреза клеем «ЛТК» (рис. 5).

СО латеральной поверхности и задних отделов ННР несет на себе меньшую функциональную нагрузку [5–7, 17, 18]. Следовательно, на латеральных поверхностях ННР и стенке полости носа мукоцилиарный транспорт выражен незначительно. Поэтому небольшой участок СО этих областей можно резецировать без особых последствий.

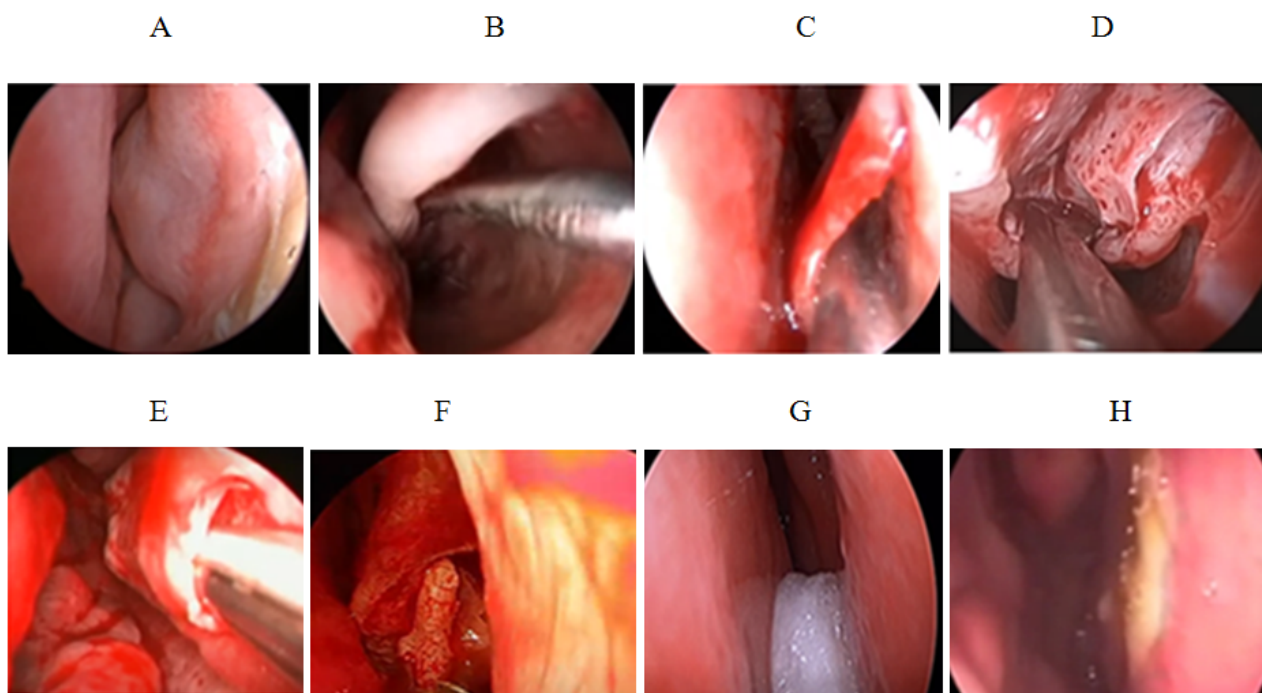


Рис. 5. Этапы операции: А – вид гипертрофированной левой ННР; В – надлом и медиализация ННР; С – отсепаровка СО и надкостницы; D – шейверное удаление костного остова ННР; Е – шейверное удаление СО медиальной поверхности ННР; F – установка спредер-имплантата; G – прижатие имплантата тампоном; H – вид отмоделированной ННР (разрез обработан клеем «ЛТК»)

Fig. 5. Stages of the operation: A – view of the hypertrophied left inferior turbinate; B – fracture and medialization of inferior turbinate; C – separation of mucosa and periosteum; D – shaver removal of the inferior turbinate bone framework; E – shaver removal of mucosa from the medial surface of the inferior turbinate; F – installation of a spreader-implant; G – pressing the implant with a swab; H – type of modeled inferior turbinate (section processed with LTK glue)

При проведении хирургических вмешательств объем имплантируемого материала «ЛитАр» обычно равен 2/3 от объема имеющейся операционной полости. Учитывая способность композита увеличиваться в объеме при контакте с биологическими жидкостями, в процессе биодеградации композита происходит самопроизвольная эвакуация избытка материала по пути наименьшего сопротивления – через послеоперационную рану. Принимая во внимание вышесказанное, мы нижний край разреза не закрываем, тем самым обеспечивая отток остатков «ЛитАр».

Таким образом, наш способ операции на ННР можно с полным основанием назвать «волюметрической конхопластикой», при которой восстанавливается объем и форма ННР, и сохраняются физиологические функции полости носа, а, следо-

вательно, и всех дыхательных путей. Удаление самораздувных латексных тампонов через 2–3 часа из полости носа позволяет осуществлять бестампонное ведение послеоперационного периода, быстрее восстанавливать носовое дыхание, меньше травмировать СО полости носа, тем самым уменьшая послеоперационный отек последней. В послеоперационном периоде признаки носового кровотечения отсутствуют, и функция носового дыхания восстанавливается непосредственно после оперативного вмешательства. Кроме того, предложенный метод позволяет избежать флотации ННР в отдаленном послеоперационном периоде.

Разработанный нами способ конхопластики может быть также применен при кавернозной или фиброзной форме ХГР с тем

лишь отличием, что при этом нет необходимости резекции костного остова ННР.

По сути дела, реконструированная ННР полностью сохраняется как анатомически, так и функционально. Результаты исследования демонстрируют эффективность разработанного метода быстрого восстановления носового дыхания после ринохирургических вмешательств. Мы используем данную методику в подавляющем большинстве случаев фиброзной и костной форм гипертрофии ННР. В случаях кавернозной формы производим субмукозную конхотомию шейвером, который дает возможность очень точно удалить именно ту часть раковины, которая нарушает проходимость полости носа. Во всех случаях считаем обязательным осуществление латеропозиции ННР по нашей методике, которая существенно улучшает результат операции. Поверхность раковины остается полностью покрытой СО, и в результате сопоставления краев разреза раневая поверхность отсутствует. При этом после операции раковина остается полноценной анатомически и функционально, т.е. состоит из костного скелета и соответствующего ему объема мягких тканей.

При гипертрофичной СО следует обратить внимание на то, что эти изменения касаются в первую очередь не поверхностного эпителия, а собственного слоя (стромы) ННР и ее сосудистой сети. Продолжительное усиление микроциркуляции, переполнение кровью пещеристых венозных сплетений ведут к избыточному питанию стромы, образованию новых соединительнотканых волокон, истинной гипертрофии носовых раковин, которая может распространяться и на костную ткань. Поэтому хирургические вмешательства направлены на уменьшение объема подслизистого и/или костного слоя [8, 12, 14]. В таких случаях использование композита «ЛитАр» позволяет восстановить нормальную структуру ННР с помощью стимуляции стволовых клеток, имеющих в своих ДНК генетическую информацию об анатомо-

физиологическом строении и размерах носовых раковин. Однако, в первую очередь необходимо резецировать шейвером измененную ткань ННР, а затем имплантировать на ее место композит «ЛитАр».

Мы согласны с мнением [13], что наилучшие послеоперационные результаты наблюдаются после шейверной конхотомии и подслизистой остеоконхотомии, т.е. при дозированной подслизистой резекции мягкой и костной ткани ННР. По-видимому, эти два метода, во-первых, позволяют визуально контролировать и дозировать степень уменьшения размеров раковины в ходе операции, а, во-вторых, добиваться этого путем физического разрушения (резекции) гипертрофированной ткани. Следовательно, два этих метода обеспечивают наилучшие, функциональные и гемодинамические результаты. В результате значительно снижается вероятность возникновения чрезмерного уменьшения объема гипертрофированной ННР и атрофического ринита с дальнейшим переходом в синдром пустого носа (ENS).

Разумеется, мы являемся противниками агрессивной ринохирургии. Считаем, что при необходимости производства хирургического вмешательства на ННР и при наличии соответствующих для этого показаний следует щадить ее медиальную поверхность, выполняющую большую часть присущей ей функций. По возможности все манипуляции желательно осуществлять на латеральной поверхности ННР, которая функционально менее активна. Расширять ННХ необходимо в щадящем варианте – слишком широкий ННХ (больше 4 мм) приводит к атрофическому риниту и ENS. Поэтому, даже такие малоинвазивные вмешательства как вазотомия и латеропозиция должны производиться аккуратно. Во всяком случае, всегда надо помнить об аэродинамике носа.

Основываясь на вышеизложенном, можно утверждать, что использование предложенного нами спредер-имплантата позволяет восстанавливать патологически

измененную ткань ННР при атрофическом и гипертрофическом рините. Восстановление тканей полости носа и их функций в этой области ринохирургии методами регенеративной медицины позволит решить задачи, которые раньше казались невыполнимыми (рис. 6).

Предлагаемые технические решения, по нашему мнению, позволяют в значительной степени сократить длительность стационарного лечения больного, минимизировать проявления негативных субъективных ощущений, связанных с присутствием тампонов в полости носа в послеоперационном периоде для предотвращения послеоперационного кровотечения, в значительной степени ускорить репаративные процессы в полости носа. В послеоперационном периоде признаки носового кровотечения отсутствовали у всех пациентов, носовое дыхание восстанавливалось непосредственно после хирургического вмешательства. Одним из заметных преимуществ использования латексного тканевого клея «ЛТК» был незначительный отек СО ННР после удаления тампонов через 10–15 мин. с сохранением носового дыхания. Вероятно, это связано и со стягивающим эффектом клея.

Фактически, предложенный способ внутрираковинной турбинопластики позволяет уменьшить размеры ННР при сохранении всех функций СО. Второе его преимущество – низкая вероятность послеоперационного кровотечения и образования корок. С точки зрения «оптимального объема редукции с сохранением функции» наш способ внутрираковинной конхопластики является методом выбора при лечении гипертрофии ННР. Это тканесохраняющее хирургическое вмешательство, но оно может быть модифицировано в соответствии с патологией. Описанный способ операции на ННР дает возможность строго дозированно уменьшать объем раковины, достигая необходимых для оптимального носового дыхания размеров общего носового хода (ОНХ).

Вопрос о сроках восстановления функциональных показателей СО полости носа при различных видах хирургических вмешательств до настоящего времени остается до конца не изученным и требует дальнейших исследований. Ниже приведен результат сохранения деконгестивного эффекта отмоделированной ННР после двусторонней остеоконхотомии через 6 месяцев после операции (рис. 7).

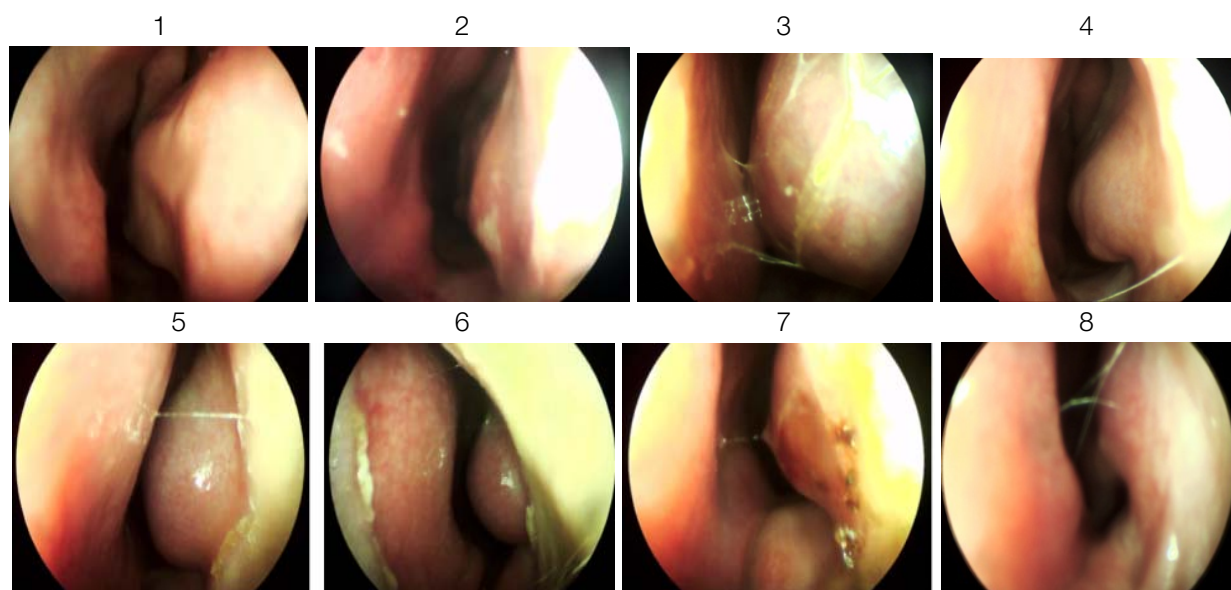


Рис. 6. Конхопластика: 1 – 3 – 5 – 7 – до операции; 2 – 4 – 6 – 8 – после операции
Fig. 6. Conchoplasty: 1 – 3 – 5 – 7 – before surgery; 2 – 4 – 6 – 8 – after surgery

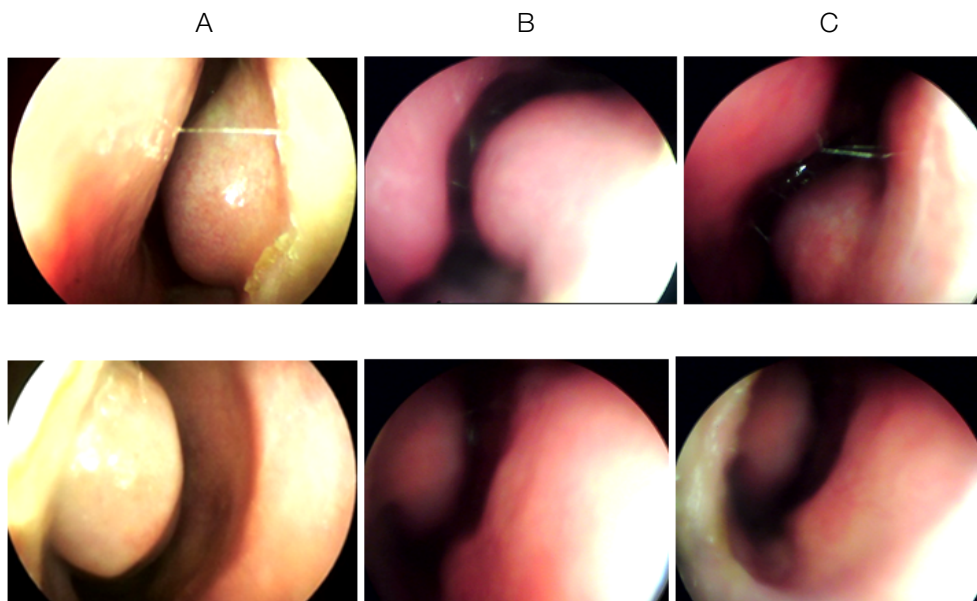


Рис. 7. ННР: А – до операции; В – через 6 месяцев после операции; С – денконгестивный эффект после анемизации

Fig. 7. Inferior turbinate: A – before surgery; B – after 6 months. after operation; C – den-congestive effect after anemization

Закключение

В настоящее время метод создания оптимально пригодных для практического применения тканеинженерных конструкций пока не найден. Несмотря на наличие различных способов хирургической коррекции ННР при гипертрофии, все они имеют те или иные недостатки, которые необходимо учитывать при выборе тактики ведения конкретного пациента, а поиск новых под-

ходов к пластике ННР является весьма актуальным. На вопрос о том, как прогнозировать в отдаленном послеоперационном периоде нормальный размер отмоделированной ННР, по-видимому, в настоящее время нет ответа даже у высококвалифицированных ринопластов. В связи с этим сохраняется потребность в поиске новых технологий лечения пациентов с ХГР.

Литература/References

- 1 Bukina Yu. A., Sergeeva EA Antibacterial properties and the mechanism of bactericidal action of silver nanoparticles and ions. *Bulletin of Kazan Technological University*. 2012;170-172. (In Russ).
- 2 Kryukov A.I., N.L. Kunelskaya, G.Yu. Tsarapkin, A.S. Tovmasyan, A.V. Artemyev-Karelova. Chronic rhinitis: a modern view of the problem. *General Medicine*. 2017;4:22-25. (In Russ).
- 3 Litvinov S.D., Ershov Yu.A. Bioadequate implantation material based on collagen-hydroxosalt composite. *Materials Science*. 2000;7:34-38. (In Russ).
- 4 Litvinov SD Cytoactive biopolymer-salt composite with nanosized crystals. *Bulletin of the Timiryazev Agricultural Academy*. 2010;4:71-84. (In Russ).
- 5 Lopatin A.S. Rhinitis. 2010. 417 p. (In Russ).
- 6 Piskunov G.Z. Piskunov S.Z., Kozlov B.C., Lopatin A.S. Diseases of the nose and paranasal sinuses. *Endomicrosurgery*. 2003;203. (In Russ).
- 7 Piskunov S.Z. Functional diagnostics and treatment of various forms of rhinitis. Abstract of thesis. diss ... doct. med. sciences. 1986. 32 p. (In Russ).
- 8 Pukhlik S.M., Alexandrov A.D. Interventions on the inferior turbinates in chronic rhinitis. *Rhinology*. 2008;3:61-68. (In Russ).
- 9 Saveliev SN Treatment of bone cysts in children using apatite-collagen composite "Litar". Abstract of thesis. diss ... cand. med. sciences. 2008.127 p. (In Russ).

- 10 Serebryakova I.Yu. Differential diagnosis of inferior turbinate hypertrophy and indications for sparing endo-nasal surgery. Abstract of thesis. diss. cand. med. sciences. 2005. 26 p. (In Russ).
- 11 Thimen G.E. Treatment of patients with chronic rhinitis with laser radiation. *Journal of ear, nose and throat diseases*. 1987;4:29-32. (In Russ).
- 12 Shevrygin B.V., Manyuk M.K. Intranasal microsurgery. 1981. 139 p. (In Russ).
- 13 Shempelev O.A. Investigation of changes in blood microcirculation in the inferior turbinate after surgical treatment. Abstract of thesis. diss. cand. med. sciences. 2010. 24 p. (In Russ).
- 14 Goode R.L. Surgery of the turbinates. *J. Otolaryngol.* 1978;7:262-268.
- 15 Litvinov S.D. The cytoactive biopolymer-salt base composite material ("LitAr") with nanosized crystals. *News of science and education, Sheffield (GB)*. 2014;13:32-50. (In Russ).
- 16 Markov I.I., Litvinov S.D., Vankov V.A., Skvortzov O.I. Stimulation of the posttraumatic cellular myocardium regeneration by means of the polymer-salt-based composite material LitAr. *The International Journal of Artificial Organs*. 2009;32(7). (In Russ).
- 17 Passali D., Ferri R., Becchini G., Passali G.C. & Bellussi L. Alterations of nasal mucociliary transport in patients with hypertrophy of the inferior turbinates, deviations of the nasal septum and chronic sinusitis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 1999;256:335-337.
- 18 Principato J.J. Chronic vasomotor rhinitis: cryogenic and other surgical modes of treatment. *Laryngoscope*. 1979, Apr;89(4):619-638.
- 19 Salam M.A., Wengraf C. Concho-antropexy or total inferior turbinectomy for hypertrophy of the inferior turbinates? A prospective randomized study. *J Laryngol Otol Dec.* 1993;107(12):1125-1128.
- 20 Velard F., Lurent-Maquin D., Guillaume C., Bouthors S., Jallot E., Nedec JM., Belaaouaj A., Laquerriere P. Polymorphonuclear neutrophil response to hydroxyapatite particles, implication in acute inflammatory. *Reaction. Acta Biomater.* 2009;5:1708-1715.
- 21 Wormald P.J. Endoscopic sinus surgery. Second edition. New York-Stuttgart: Thieme. 2008. 19-26 p.
- 22 Yanez S. New technique for turbinate reduction in chronic hypertrophic rhinitis intratubal stroma removal using the microdebrider. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;9:135-137.
- 23 Yanez S., Mora N. Inferior turbinate debridement technique: Ten-year results. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 Feb;138(2):170-175.
- 24 Zargaryan B.M., Litvinov S.D. The use of the biopolymer-salt-base composite material "LitAr" for septoplasty. 47e Congres de la Societe francaise de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale. 2011:207. p. 30. (In Russ).
- 25 Zargaryan B.M., Litvinov S.D. Tympanic membrane repair. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (REHABILITATION, DOCTOR AND HEALTH)*. 2020;(5):51-65. (In Russ.) <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2020.5.5> (In Russ).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Авторская справка

**Литвинов Сергей
Дмитриевич**

доктор фармакологических наук, профессор, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

ORCID 0000-0001-7094-3870

Вклад в статью 50 % – подготовка концепции исследования, разработка материалов и обоснование их использования, анализ результатов и подготовка выводов

**Заргарян Борис
Михайлович**

доктор медицинских наук, профессор, врач-оториноларинголог, отделение оториноларингологии, Городская больница, Рустави, Грузия

ORCID 0000-0003-4874-5784

Вклад в статью 50 % – разработка клинического раздела работы, сбор и анализ материала, подготовка выводов

Статья поступила 24.06.2021

Одобрена после рецензирования 28.07.2021

Принята в печать 02.08.2021

Received June, 24th 2021

Approved after reviewing July, 28th 2021

Accepted for publication August, 2nd 2021

ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ БЕДРЕННОЙ ГРЫЖИ ПРИ АТРОФИИ НАДКОСТНИЦЫ ЛОННОЙ КОСТИ В СФОРМИРОВАННОМ БЕДРЕННОМ КАНАЛЕ

**В.И. Белоконев¹, С.Ю. Пушкин^{1,2}, Б.Д. Грачев^{1,3}, А.В. Жаров^{1,4},
Н.С. Бурнаева¹, Р.С. Рыжков¹**

¹Самарский государственный медицинский университет, Самара

²Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина, Самара,

³Самарская городская больница № 8, Самара

⁴Самарская городская больница № 10, Самара

Резюме. Бедренные грыжи составляют 2–4 % от общего числа пациентов с грыжами [1], результаты их лечения не имеют тенденции к улучшению [2–6]. *Цель исследования:* установить частоту развития атрофии надкостницы лонной кости у пациентов с бедренной грыжей и провести анализ возможных способов операций при их лечении. *Материал и методы.* Проведен анализ лечения 249 пациентов с бедренными грыжами за период с 1996 по 2021 годы. Мужчин было 61 (24,5 %), женщин – 188 (75,5 %). У 14 (5,6 %) пациентов во время операций была выявлена атрофия надкостницы лонной кости. С 2009 г. у пациентов с бедренной грыжей и атрофией надкостницы лонной кости стали использовать «Способ лечения паховых и бедренных грыж» (патент на изобретение № 2445002, авторы В.И. Белоконев, А.В. Вавилов, А.В. Жаров, Ю.В. Пономарева, А.Г. Нагога) [11], который выполняли паховым доступом. *Выводы.* У 5,6 % пациентов с бедренной грыжей и длительным анамнезом под действием грыжевого мешка происходит атрофия надкостницы лонной кости. Способ лечения бедренных и паховых грыж путем закрытия грыжевых ворот эластической сеткой с выступом у медиального края сетки, соответствующего расстоянию от медиального края пупартовой связки на уровне бедренной вены до нижнего края верхнегоризонтальной ветви лонной кости (патент на изобретение № 2445002) является эффективным способом лечения пациентов с грыжами при разрушении надкостницы лонной кости в бедренном канале.

Ключевые слова: бедренная грыжа, атрофия надкостницы лонной кости, способы оперативного лечения.

Для цитирования: Белоконев В.И., Пушкин С.Ю., Грачев Б.Д., Жаров А.В., Бурнаева Н.С., Рыжков Р.С. Варианты лечения бедренной грыжи при атрофии надкостницы лонной кости в сформированном бедренном канале. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2021;4(52):71-78. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.CLIN.5>



OPTIONS FOR THE TREATMENT OF THE FEMORAL HERNIA WITH ATROPHY OF THE PUBIC BONE IN THE FORMED FEMORAL CANAL

V.I. Belokonev¹, S.Yu. Pushkin^{1, 2}, B.D. Grachev^{1, 3}, A.V. Zharov^{1, 4},
N.S. Burnaeva¹, R.S. Ryzhkov¹

¹Samara State Medical University, Samara

²Samara Regional Clinical Hospital named. V.D. Seredavina, Samara,

³Samara City Hospital No. 8, Samara

⁴Samara City Hospital No. 10, Samara

Abstract. Femoral hernias make up 2–4 % of the total number of patients with hernias [1], the results of their treatment do not tend to improve [2–6]. The aim of the study was to establish the incidence of atrophy of the pubic periosteum in patients with femoral hernia and to analyze the possible methods of surgery in their treatment. *Material and methods.* The analysis of the treatment of 249 patients with femoral hernias for the period from 1996 to 2021 was carried out. There were 61 men (24.5%), women – 188 (75.5%). in 14 (5.6%), atrophy of the pubic periosteum was revealed during operations. Since 2009, patients with femoral hernia and atrophy of the pubic periosteum began to use the "Method for the treatment of inguinal and femoral hernias" (patent for invention No. 2445002, authors V.I. Belokonev, A.V. Vavilov, A.V. Zharov, Yu. V. Ponomareva, A.G. Nogoga) [11], which was performed by inguinal access. *Conclusions.* In 5.6% of patients with femoral hernia and a long history, under the influence of the hernial sac, atrophy of the pubic periosteum occurs. A method of treating femoral and inguinal hernias by closing the hernial orifice with an elastic mesh with a protrusion at the medial edge of the mesh corresponding to the distance from the medial edge of the pupar ligament at the level of the femoral vein to the lower edge of the superior horizontal branch of the pubic bone (patent for invention No. 2445002) is an effective method of treating patients with hernias with destruction of the pubic bone periosteum in the femoral canal.

Key words: femoral hernia, atrophy of the pubic periosteum, methods of surgical treatment.

Cite as: Belokonev V.I., Pushkin S.Yu., Grachev B.D., Zharov A.V., Burnaeva N.S., Ryzhkov R.S. Options for the treatment of the femoral hernia with atrophy of the pubic bone in the formed femoral canal. *Bulletin of the Medical Institute REAVIZ. Rehabilitation, Doctor and Health.* 2021;4(52):71-78. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.CLIN.5>

Бедренные грыжи составляют 2–4 % от общего числа пациентов с грыжами [1], результаты их лечения не имеют тенденции к улучшению [2–6]. Этому способствует пожилой и старческий возраст больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями [7, 8]. У лиц, страдающих ожирением, заболевание длительно протекает бессимптомно и проявляет себя только при развитии осложнений [9, 12]. Скрытое течение неосложненной бедренной грыжи увеличивает период до операции, приводит к морфологическим изменениям в тканях грыжевого мешка и в зоне бедренного канала. Нередко бедренные грыжи ошибочно принимают за паховые и пациентов направляют на лечение в плановом порядке, и диа-

гноз устанавливается только во время вмешательства.

Цель исследования – установить частоту развития атрофии надкостницы лонной кости у пациентов с бедренной грыжей и провести анализ возможных способов операций при их лечении.

Материал и методы

Проведен анализ лечения 249 пациентов с бедренными грыжами за период с 1996 по 2021 годы. Мужчин было 61 (24,5 %), женщин – 188 (75,5 %). у 14 (5,6 %) пациентов во время операций была выявлена атрофия надкостницы лонной кости.

Во время операций перед выбором способа пластики бедренного канала тщательно осматривали заднюю его нижнюю стенку, представляющую собой надкостницу лонной кости. У пациентов с атрофией надкостницы верхне-внутренняя поверхность кортикальной пластинки лонной кости имела гладкую поверхность и была лишена фиброзных соединительнотканых элементов, образующих в нормальных условиях гребешковую связку, что не позволяло фиксировать к ней лигатуры для закрытия бедренного канала.

При операциях у пациентов с атрофией надкостницы лонной кости были использованы способы пластики по Rives с изменениями и «Способ лечения паховых и бедренных грыж» (патент на изобретение № 2445002).

Способ передней протезирующей пластики по Rives, предложенный автором в 1967 году [10], заключался в выделении и рассечении на всем протяжении задней стенки пахового канала. Для этого поперечную фасцию отделяли от париетальной брюшины каудально до запирающего отверстия, а краниально – до *arcus aponevroticus*. При этом позади лонной кости формировали полость, куда заправляли участок протеза шириной 2–3 см. В оригинальном варианте протез фиксировали к гребешковой связке – надкостнице лонной кости – четырьмя узловыми швами. В условиях атрофии связки большой иглой с кривизной 5/8 через запирающее отверстие накладывали два шва с захватом верхней горизонтальной ветви лонной кости. После этого четырьмя П-образными узловыми швами протез краниально подтягивали в сформированную предбрюшинную щель позади мышц и располагали его между брюшиной и поперечной фасцией.

С 2009 г. у пациентов с бедренной грыжей и атрофией надкостницы лонной кости стали использовать «Способ лечения паховых и бедренных грыж» (патент на изобретение № 2445002, авторы В.И. Белоконев, А.В. Вавилов, А.В. Жаров, Ю.В. Пономарева, А.Г. Нагога) [11], кото-

рый выполняли паховым доступом. Разрезом длиной 8–12 см параллельно паховой связке рассекали кожу, подкожную клетчатку, поверхностную фасцию. Выделяли апоневроз наружной косой мышцы живота и наружное отверстие пахового канала. Ниже пупартовой связки обнажали при невправимой бедренной грыже грыжевой мешок, а при вправимой бедренной грыже – наружное отверстие бедренного канала. После ревизии овальной ямки грыжевой мешок, расположенный под пупартовой связкой, мобилизовали до шейки и вскрывали переднюю стенку пахового канала. Семенной канатик или круглую связку матки смещали вверх, поперечную фасцию над шейкой грыжевого мешка рассекали и обходили ее диссектором, а затем вскрывали для оценки содержимого. Чаще всего это была прядь сальника с признаками хронического воспаления, которую резецировали. Это позволяло уменьшить размеры грыжевого мешка, создать условия для перемещения его в паховый канал и окончательной обработки. В паховом канале грыжевой мешок ушивали на уровне медиальной ямки и сформированную культю перемещали в предбрюшинное пространство.

Бедренный канал закрывали изнутри синтетическим протезом по форме, представленной на рисунке 1, для этого его располагали так, чтобы выступ по его нижнему контуру занимал пространство между бедренной веной, паховой связкой, лонным бугорком и верхней горизонтальной ветвью лонной кости. Затем протез в установленном месте фиксировали лигатурами, проведенными позади лонной кости. На уровне пахового канала протез подшивали к паховой связке по всей ее длине. Круглую связку матки или семенной канатик проводили через протез в окне Кукса, которое формировали путем его рассечения вертикально по верхнему его краю. Край рассеченного участка протеза сшивали непрерывным швом нитью пролен 3.0. По верхнему контуру протез подшивали изнутри к апоневрозу наружной косой мышцы живота.

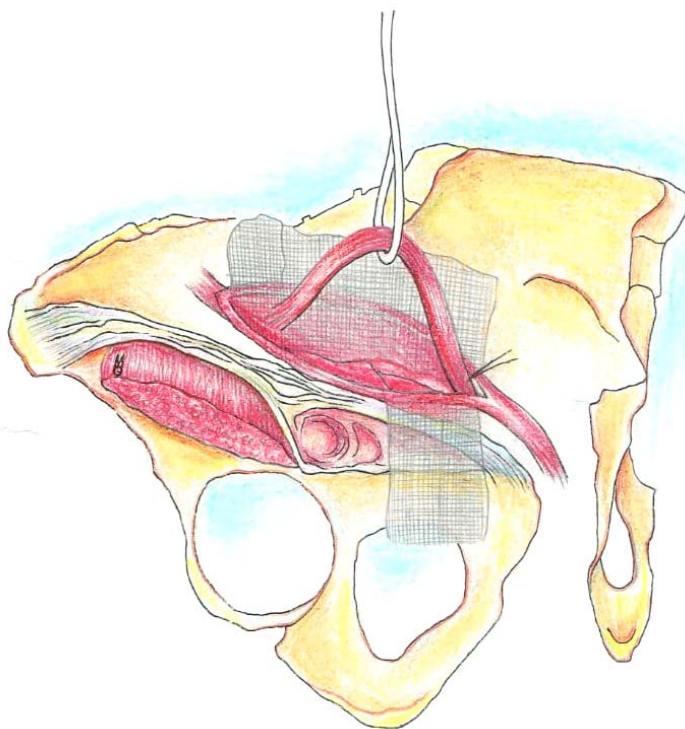


Рис. 1. Схема протезирующей пластики бедренного канала при атрофии надкостницы лонной кости

Fig. 1. Scheme of prosthetic plasty of the femoral canal in atrophy of the pubic periosteum

Протез прикрывали краями апоневроза наружной косой мышцы живота – передней стенкой пахового канала, которые сшивали между собой до круглой связки матки или семенного канатика, располагая их в подкожной клетчатке в проекции глубокого пахового кольца. Рану дренировали полихлорвиниловой трубкой диаметром 4 мм. После наложения швов на края кожи дренаж подсоединяли к вакуумному аспиратору.

Результаты и их обсуждение

Атрофия гребешковой связки, надкостницы лонной кости, во время операций выявлена у 14 (5,6 %) пациентов (у 5 мужчин и 9 женщин в возрасте от 45 до 70 лет), что не позволяло выполнить операции классическими способами, при которых пупартовая связка в сформированном бедренном канале должна подшиваться к надкостнице лонной кости. У всех пациентов был стаж грыженосительства более 4 лет, грыжи носили невправимый характер, содержимым грыжевых мешков были пряди большого сальника с признаками

хронического воспаления. Приводим клиническое наблюдение.

Пациент Т., 48 лет, с диагнозом бедренная грыжа госпитализирован на плановое хирургическое лечение 18.12.2009 г. Из анамнеза установлено, что пациент в 1990 году был оперирован по поводу протрузии межпозвонкового диска. В мае 2008 г. появилось опухолевидное образование в левой паховой области. В том же году был эпизод ущемления, но грыжа вправилась самостоятельно. При пальпации в левой паховой области отчетливо определяли безболезненное подвижное опухолевидное образование овальной формы мягко-эластичной консистенции 4×4 см. Выставлен диагноз – левосторонняя паховая грыжа. Операция 21.12.2009 г.: грыжесечение слева, пластика пахового и бедренного канала комбинированным способом. В условиях операционной под спинномозговой анестезией после обработки рук хирургов и операционного поля спиртовым раствором хлоргексидина дважды разрезом длиной 8 см параллельно левой паховой складке рассечены кожа и подкожная клетчатка,

семенной канатик взят на держалку. Вскрыта передняя стенка пахового канала. При ревизии установлено, что грыжевой мешок уходит под паховую связку. Выполнена ревизия бедра под пупартовой связкой. В области овальной ямки обнаружена бедренная грыжа размерами 4,0×1,0×1,0 см. Из наружного отверстия бедренного канала грыжевой мешок переведен в паховый канал и выделен до шейки. Грыжевой мешок вскрыт, его содержимое – предбрюшинная липома, которая заправлена в брюшную полость. После чего грыжевой мешок прошит, перевязан, резецирован. Швы на поперечную фасцию. Моделирование полипропиленового протеза с выступом по нижнемедиальному контуру, который установлен так, что перекрыл внутреннее отверстие бедренного и заднюю стенку пахового канала. Протез фиксирован к паховой связке по нижнему контуру. Семенной канатик проведен через окно Кукса. По верхнему контуру протез подшит изнутри к апоневрозу наружной косой мышцы живота. Швы на апоневроз, семенной канатик расположен над апоневрозом в подкожно-жировой клетчатке. Дренаж в рану. Послойное ушивание раны, швы на кожу, вакуумная аспирация. Макропрепарат: удаленный грыжевой мешок, содержащий предбрюшинную липому.

Послеоперационный диагноз: левосторонняя бедренная грыжа, III С тип по Ниху-

су. Послеоперационный период протекал без осложнений, заживление первичным натяжением. Выписан на шестые сутки после операции.

Возможность атрофии надкостницы лонной кости у пациентов с бедренной грыжей до настоящего исследования не получила освещения в литературе. В норме надкостница верхней и внутренней поверхности верхней ветви лонной кости представлена фиброзной тканью толщиной 2–3 мм [10]. Для подтверждения атрофии требуются морфологические исследования. Но практика показала, что посмертные исследования затруднены из-за редкости бедренной грыжи. Забор же материала во время операций для морфологического исследования (биопсия кости с надкостницей) нами признан этически невозможным, так как требует выполнения трепанации лонной кости, что повышает травму вмешательства при выполнении операции и риск возможных осложнений. Визуализация надкостницы лонной кости с помощью УЗИ и КТ оказалась невозможной, так как у взрослых она не определяется [13–18].

С учетом данных литературы и в связи с важностью характеристики связки Купера для выбора способа операции и оценки ее результата нами предложена классификация, позволяющая в дальнейшем по мере накопления числа наблюдений провести такое исследование (табл. 1).

Таблица 1. Классификация оценки связки Купера при операциях у пациентов с бедренной грыжей

Table 1. Classification of assessment of Cooper's ligament during operations in patients with femoral hernia

1. Нормальная связка (атрофия 0)	Толщина не менее 2 мм, при прошивании нитью 2.0 не разволокняется и не прорезывается
2. Умеренная атрофия (атрофия 1)	Толщина менее 2 мм, при прошивании разволокняется, но не прорезывается
3. Выраженная атрофия (атрофия 3)	Сильное истончение, при попытке прошивания – прорезывается
4. Полная атрофия (атрофия 4)	Визуально связка отсутствует, отчетливо определяется кортикальная пластинка лонной кости, на которую наложение швов невозможно

У пациентов с атрофией надкостницы лонной кости протезирующая пластика по способу Rives была применена у трех человек. Недостатком операции стала необходимость формирования полости позади лонной кости, куда заправляется участок протеза шириной 2–3 см. При бедренной грыже отделение поперечной фасции от брюшины в каудальном направлении сопряжено с риском повреждения а. и в. *hypogastrica*, отходящих от а. и в. *iliaca externa*. Кроме того, фиксация краиниального края протеза в предбрюшинном пространстве проводится нитями, которые заводятся иглой через переднюю брюшную стенку «вслепую» на некотором расстоянии от края внутренней косой и поперечной мышц живота (верхней стенки пахового промежутка), что может сопровождаться повреждением сосудов брюшной стенки и внутренних органов – тонкой кишки и мочевого пузыря.

Предложенный новый способ пластики бедренного канала с помощью протеза отличается от способа Rives тем, что бедренный канал закрывается выступом у нижнего медиального края протеза на ограниченном

участке разрушенной поперечной фасции, а задняя стенка пахового канала укрепляется протезом, который укладывается на поперечную фасцию, а не на брюшину, что исключает его контакт с сосудами, расположенными на задней поверхности брюшной стенки, снижая таким образом риск возможных интра- и послеоперационных осложнений.

Выводы

У 5,6 % пациентов с бедренной грыжей и длительным анамнезом под действием грыжевого мешка происходит атрофия надкостницы лонной кости.

Способ лечения бедренных и паховых грыж путем закрытия грыжевых ворот эластической сеткой с выступом у медиального края сетки, соответствующего расстоянию от медиального края пупартовой связки на уровне бедренной вены до нижнего края верхнегоризонтальной ветви лонной кости (патент на изобретение № 2445002) является эффективным способом лечения пациентов с грыжами при разрушении надкостницы лонной кости в бедренном канале.

Литература/References

- 1 Calik B., Karaman K., Atci R., Cetindag O., Ugurlu L., Aydin C., Akbulut G. Visceral Organ Resection During Femoral Hernia Surgery is a predictor of morbidity. *Int Surg.* 2015;100 (3):455-60.
- 2 Emelyanov S.I., Protasov A.V., Rutenberg G.M. Endosurgery of inguinal and femoral hernias. St. Petersburg: ООО "Foliant", 2000. 176 p. (In Russ).
- 3 Gogia B. Sh. et al. Hernioplasty with the use of PHS and UHS endoprotheses in patients with inguinal hernias. Materials of the VIII conference with international participation "Current issues of herniology". Moscow, 2011.S. 56-57. (In Russ).
- 4 Grigoriev S.G., Krivoshechekov E.P., Ivanov S.A., Grigorieva T.S. Inguinal hernia. Samara. SBEE HPE "SamSMU" of the Ministry of Health of Russia, IPO, ATN RF. LLC "Kniga" 2012. 160 p. (In Russ).
- 5 Protasov A.V., Bogdanov D.Yu. Magomadov R.Kh. Practical aspects of modern hernioplasty. Moscow: Rusaki, 2011. 207 p. (In Russ).
- 6 Kapustin B.B., Mingazova G.F., Anisimov A.V., Elkhov I.V. Regenerative plastic surgery of the inguinal canal: monograph. Izhevsk. 103 p. (In Russ).
- 7 Roth N., Gangl O., Havlicek W., Függer R. The impact of emergency surgery on results of femoral hernia repair. *Eur. Surg.* 2010;42 (6):299-303. <https://doi.org/10.1007/s10353-010-0573-7>
- 8 Tanaka N., Uchida N., Ogihara H., Sasamoto H., Kato H., Kuwano H. Clinical study of inguinal and femoral incarcerated hernias. *Surgery Today.* 2010;(40):1144-1147.
- 9 Suppiah A., Gatt M., Barandarian J., Heng M. S., Perry E. P. Outcomes of emergency and elective femoral hernia surgery in four district general hospitals: a 4-year study. *Hernia.* 2007;11(6):509-512.
- 10 Egiev V.N., Lyadov K.V., Resurrection P.K. Atlas of hernia operative surgery. Moscow: Medpraktika-M, 2003. 228 s. (In Russ).

- 11 Patent for invention No. 2445002 dated June 08, 2009 "Method for the treatment of inguinal and femoral hernias", authors Belokonev V.I., Vavilov A.V., Zharov A.V., Ponomareva Yu.V., Nagoga A. G. (In Russ).
- 12 Whalen HR, Kidd GA, O'Dwyer PJ. Femoral hernias. *BMJ*. 2011 Dec 8;343:d7668. <https://doi.org/10.1136/bmj.d7668>
- 13 Erickson S.J. High – resolution imaging of the musculoskeletal system. *Radiology*. 1997;205:593–618.
- 14 Rana R.S., Wu J.S., Eisenberg R.L. Periosteal reaction AJR. *Am. J. Roentgenol*. 2009;193(4):W259-72.
- 15 Dwek J.R. The periosteum: what is it, where is it, and what mimics it in its absence? *Skeletal Radiol*. 2010;39:319–323.
- 16 Hoffman D.F., Adams E., Bianchi S. Ultrasonography of fractures in sports medicine. *Br.J. Sports Med*. 2015;49:152–160.
- 17 Moraux A.A., Gitto S., Bianchi S. Ultrasound Features of the Normal and Pathologic Periosteum. *J Ultrasound Med*. 2019 Mar; 38(3):775-784. <https://doi.org/10.1002/jum.14762>
- 18 Belokonev V.I., Pushkin S.Yu., Kovaleva Z.V., Burnaeva N.S., Zharov A.V. Possibilities of instrumental diagnostic methods for visualizing the pubic periosteum in the femoral canal. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (REHABILITATION, DOCTOR AND HEALTH)*. 2021;11(2):33-41. (In Russ.) <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.2.CLIN.1> (In Russ)

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторская справка

Белоконев

Владимир Иванович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 2, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
e-mail: belokonev63@yandex.ru
ORCID 0000-0002-4625-6664
Вклад в статью 30 % – дизайн работы, изучение источников литературы, анализ и подготовка текста работы

Пушкин Сергей

Юрьевич

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургических болезней № 2, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
главный врач Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, Самара, Россия
e-mail: serpuschkin@mail.ru
ORCID 0000-0003-2206-6679
Вклад в статью 20 % – дизайн работы, изучение источников литературы, анализ и подготовка текста работы

Грачев Борис

Дмитриевич

кандидат медицинских наук, доцент, соискатель кафедры хирургических болезней № 2, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
врач-хирург Самарской городской больницы № 8, Самара, Россия
e-mail: sniper-grachev@mail.ru
ORCID 0000-0002-4778-9518
Вклад в статью 15 % – дизайн работы, изучение источников литературы, анализ и подготовка текста работы

**Жаров Андрей
Вячеславович**

заочный аспирант кафедры хирургических болезней № 2, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
врач-хирург Самарской городской больницы № 10, Самара, Россия
ORCID 0000-0002-4878-0814
Вклад в статью 15 % – дизайн работы, изучение источников литературы, анализ и подготовка текста работы

**Бурнаева Наталия
Сергеевна**

соискатель кафедры хирургических болезней № 2, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
e-mail: natali_fnc@mail.ru
ORCID 0000-0002-6846-4608
Вклад в статью 15 % – дизайн работы, изучение источников литературы, анализ и подготовка текста работы

**Рыжков Ростислав
Сергеевич**

соискатель кафедры хирургических болезней № 2, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
e-mail: midnight50@mail.ru
ORCID 0000-0002-1118-7478
Вклад в статью 5 % – дизайн работы, изучение источников литературы, анализ и подготовка текста работы

ГЕРНИОПЛАСТИКА БОЛЬШИХ И ГИГАНТСКИХ ГРЫЖ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ ПОЛИПРОПИЛЕНОВЫМ И БИОКАРБОНОВЫМ ИМПЛАНТАТОМ

И.И. Розенфельд

Тверской государственный медицинский университет, Тверь

Резюме. *Цель:* освещение непосредственных и отдалённых результатов использования биокарбонowego имплантата в сравнении со стандартной методикой использования полипропиленового имплантата при оперировании пациентов с большими и гигантскими диафрагмальными грыжами. *Материалы и методы.* Все пациенты, которым была выполнена аллопластика различными имплантатами, были разделены на две исследовательские группы: I группа из 221 пациента, которым была выполнена аллопластика полипропиленовым сетчатым имплантатом (171 пациент с большими грыжами площадью 10–20 см² и 50 пациентов с гигантскими грыжами пищевода отверстия диафрагмы с площадью грыжевого дефекта более 20 см²); II группа из 79 пациентов, которым была выполнена оригинальная аллопластика двухслойным биокарбонowym сетчатым имплантатом (50 пациентов с большими грыжами и 29 пациентов с гигантскими грыжами пищевода отверстия). Послеоперационные осложнения классифицировались по шкале Clavien, Dindo. Индекс De Meester использовался в качестве критерия сравнения. *Результаты.* Результаты хирургического лечения являются пилотными и репрезентативными, которые определяют дальнейшую тактику и направление совершенствования операций по удалению больших и гигантских диафрагмальных грыж. Приведены данные по использованию двухслойного биокарбонowego имплантата и сравнение с полипропиленовым имплантатом при проведении «onlay» пластики больших и гигантских диафрагмальных грыж. *Заключение.* Получены достоверные отличия по рецидивам всех видов в пользу биокарбонowego имплантата (5,6 % против 22,8 %; $p < 0,0001$; точный критерий Фишера).

Ключевые слова: грыжи пищевода отверстия диафрагмы, герниопластика, полипропиленовый имплантат, биокарбоновой имплантат, техника операции.

Для цитирования: Розенфельд И.И. Герниопластика больших и гигантских грыж пищевода отверстия диафрагмы полипропиленовым и биокарбонowym имплантатом. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2021;4(52):79-87. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.CLIN.3>



HERNIOPLASTY OF LARGE AND GIANT HERNIA OF THE OESOPHAGAL OPENING OF THE DIAPHRAGM WITH POLYPROPYLENE AND BIOCARBONIC IMPLANT

I.I. Rosenfeld

Tver State Medical University, Tver

Abstract. *Aim.* Highlighting the immediate and long-term results of using a biocarbon implant in comparison with the standard method of using a polypropylene implant when operating on patients with large and giant diaphragmatic hernias. *Materials and methods.* All patients were divided into 2 study groups, which underwent alloplasty with various implants: Group I of 221 patients who underwent alloplasty with a polypropylene mesh implant (171 patients with large hernias with an area of 10–20 cm² and 50 patients with giant hiatal hernias with the area of the hernial defect is more than 20 cm²); Group II of 79 patients who underwent original alloplasty with a two-layer biocarbon mesh implant (50 patients with large hernias and 29 patients with giant hiatal hernias). Postoperative complications were classified according to the Clavien-Dindo scale. The De Meester Index was used as a comparison criterion. *Results.* The results of surgical treatment are pilot and representative, which determine the further tactics and direction of improving operations to remove large and giant diaphragmatic hernias. The data on the use of a two-layer biocarbon implant and a comparison with a polypropylene implant during onlay repair of large and giant diaphragmatic hernias are presented. *Conclusion.* There were significant differences in relapses of all types in favor of a biocarbon implant (5,6 versus 22,8%; $p < 0,0001$; Fisher's exact test).

Key words: hiatal hernia, hernioplasty, polypropylene implant, biocarbon implant, surgical technique.

Cite as: Rosenfeld I.I. Hernioplasty of large and giant diaphragmal hernias with polypropylene and biocarbonic implant. *Bulletin of the Medical Institute REAVIZ. Rehabilitation, Doctor and Health.* 2021;4(52):79-87. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.CLIN.3>

Введение

Исследование посвящено продолжению оптимизации методики проведения оперативного вмешательства при грыжах пищевода отверстия диафрагмы, которое основывается на использовании разработанной автором модели двухслойного биокарбонного сетчатого имплантата [1–3].

Целью данного исследования является освещение непосредственных и отдалённых результатов использования двухслойного биокарбонного сетчатого имплантата в сравнении со стандартной методикой использования полипропиленового имплантата при оперировании пациентов с большими и гигантскими грыжами пищевода отверстия диафрагмы.

Классическая методика «onlay» пластики полипропиленовой конструкцией предполагает применение имплантата с его последующей фиксацией поверх сшитых диафрагмальных ножек [4–7]. В месте установки формируется грубая фиброзная

ткань, что вызывает появление послеоперационных осложнений и анатомических рецидивов [8, 9].

Разработанная методика лапароскопической двухслойной пластики с использованием двухслойного биокарбонного сетчатого имплантата имеет два ключевых преимущества.

Во-первых, данная конструкция является не только облегчённой, но и частично включает в себя волокна медицинского биокарбона, который представляет собой сверхпрочный хирургический материал, что помогает снижать вероятность возникновения рецидива. Кроме того, конструкция также включает в себя рассасывающийся на протяжении нескольких месяцев моноакрил. При этом вокруг сетки формируется негрубая фиброзная ткань, и сморщивание конструкции происходит в небольшой степени.

Во-вторых, имплантат из медицинского биокарбона закрывается диафрагмальными

ми ножками, что способствует непосредственному ограничению сетки с пищеводом. Таким образом, биокарбоновый имплантат не производит «пилящего» эффекта во время дыхательных движений. Полученные преимущества вызывают значительное снижение риска возникновения эзофагеальных осложнений.

Материалы и методы исследования

Хирургическому вмешательству было подвергнуто 300 пациентов с диагнозом большие и гигантские грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, оперированные с 2014 по 2018 год. Из 300 пациентов 221 была установлена полипропиленовая сетка, а 79 человек были прооперированы с использованием опытного образца двухслойного биокарбонового сетчатого имплантата по патенту автора (регистрационный № 20181 от 16.07.2018 года).

Пациенты, которым была выполнена аллопластика различными имплантатами, были разделены на 2 группы:

– I группа из 221 человека, которым была выполнена аллопластика полипропиленовым сетчатым имплантатом (171 пациент с большими грыжами площадью 10–20 см² и 50 пациентов с гигантскими грыжами пищеводного отверстия диафрагмы с площадью грыжевого дефекта более 20 см²).

– II группа из 79 человек, которым была выполнена оригинальная аллопластика двухслойным биокарбоновым сетчатым имплантатом (50 пациентов с большими грыжами и 29 пациентов с гигантскими грыжами пищеводного отверстия).

Оригинальная авторская методика выполняется следующим образом:

1. Происходит выделение краёв пищеводного отверстия диафрагмы. Сетка из медицинского биокарбона шириной от 2–6 см и длиной от 2–8 см складывается вовнутрь биокарбоновым слоем, после того через троакар вводится в брюшную полость, в которой изделие за счёт своей упругости расправляется.

2. Имплантат зажимом размещается так, что верхняя часть располагалась возле пищевода, боковые стороны – у диафрагмальных ножек, нижняя часть – у основания ножек. Конструкция полностью повторяет форму эзофагеального отверстия диафрагмы. Благодаря медицинскому биокарбону не происходит сморщивание имплантата, а также за счёт упругости происходит его расправление в горизонтальном положении.

3. Происходит фиксация двух отдельных узловых шва. Первый – сквозной шов – прошивается через правую и левую диафрагмальные ножки. Второй – отдельный узловой шов – накладывается на основание диафрагмальных ножек. При операции применяется рассасывающийся хирургический материал.

4. Затем конструкция из медицинского биокарбона максимально растягивается в горизонтальном положении, что помогает достичь наибольшей площади соприкосновения изделия с биотканью.

5. После хирургического вмешательства в течение пяти дней конструкция из медицинского биокарбона полностью имитирует окружающие ткани и закрывает соответствующий грыжевой дефект. Через один месяц после рассасывания материала возникает наноплёнка в месте проведения герниопластики. Данная наноплёнка удерживает окружающие биологические ткани в заданном положении, что предупреждает развитие анатомического рецидива.

Послеоперационные осложнения классифицировались по шкале Clavien – Dindo, определяющей следующие степени развития осложнений:

- I степень – возникновение отклонений после операции, которые не требуют терапевтического лечения (кроме жаропонижающих, обезболивающих и противорвотных) или последующих хирургических вмешательств;

- II степень – осложнения, которые не угрожают жизни, которые требуют медика-

ментозного лечения, включая гемотрансфузии и парентеральное питание;

- III степень – осложнения, которые не представляют угрозы для жизни пациента: III a степень – общая анестезия не применяется; III b степень – требуется применение общей анестезии;

- IV степень – осложнения, несущие угрозу жизни пациента, в том числе цереброваскулярные осложнения, которые требуют лечения в условиях госпитальной терапии: IV a степень – дисфункция одного органа, включая диализ; IV b степень – полиорганная недостаточность;

- V степень – смерть.

Индекс De Meester использовался в качестве критерия сравнения, в норме он равен 14,7.

Результаты исследования

Непосредственные результаты операции

Операционных осложнений в I группе не было. Во II группе отмечено три случая (2,4 %) закрытого пневмоторакса. Была дренирована плевральная полость по Бюлау.

Частота интраоперационных осложнений не имела достоверных отличий между исследованными группами (0,0 % против 2,6 % соответственно, $p = 0,0642$, критерий Фишера).

В I группе у шести пациентов (3,2 %) наблюдались постоперационные осложнения: три случая развития ателектазов с лихорадкой, один случай инфицирования послеоперационной раны. Возникшие осложнения относились ко II степени по классификации Clavien – Dindo. Кроме того, наблюдался один случай поддиафрагмальной гематомы, требующей пункционного дренирования, что относилось к III a степени по классификации Clavien – Dindo.

Послеоперационные осложнения во II группе имели место у трех пациентов (3,4 %): лихорадка с ателектазами, которые относились ко II степени по классификации Clavien – Dindo.

Отдалённые результаты операции

В I группе из 221 пациента анатомические рецидивы всех видов отмечались у 14 пациентов (6,5 %). Данные рецидивы были распределены следующим образом: анатомический симптомный рецидив и функциональный рецидив наблюдались у шести пациентов (2 %), анатомический симптомный рецидив – у четырех пациентов (1,8 %), анатомический бессимптомный рецидив и функциональный рецидив отсутствовали, анатомический бессимптомный рецидив выявлен у одного пациента (0,3 %). Функциональные рецидивы всех видов определялись у шести пациентов (2,6 %). Из них функциональные симптомные рецидивы определялись у четырех пациентов (1,9 %), функциональный бессимптомный рецидив – у одного пациента (0,4 %). Средний индекс De Meester, измеренный у 162 пациентов, составил $15,7 \pm 25,8$ (3,3–45,4). Рефлюкс-эзофагит выявлен у десяти пациентов (4,3 %). Функциональная длительная дисфагия имела место у 19 пациентов (8,2 %). Стриктуры пищевода были выявлены в трех случаях (1,3 %). Реооперации выполнены двум пациентам (0,9 %): по поводу анатомического симптомного рецидива и функционального рецидива.

Во II группе из 79 пациентов анатомические рецидивы всех видов определялись у 17 пациентов (21,5 %). Данные пациенты были распределены следующим образом: анатомический симптомный рецидив и функциональный рецидив у пяти пациентов (6,3 %), анатомический симптомный рецидив – у восьми пациентов (10,3 %), анатомический бессимптомный рецидив и функциональный рецидивы – у одного пациента (1,2 %), анатомический бессимптомный рецидив – у трех пациентов (3,1 %). Функциональные рецидивы всех видов были выявлены у трех пациентов (4,6 %). Из них симптомные функциональные рецидивы были выявлены у двух пациентов (3,1 %), бессимптомный функциональный рецидив – у одного пациента (1,2 %). Средний индекс De Meester, измеренный у 60 пациентов,

составил $31,2 \pm 51,4$ (4,2–87,5). Рефлюкс-эзофагит определялся у девяти пациентов (11,4 %). Функциональная длительная дисфагия была у шести пациентов (7,7 %). Стриктура пищевода наблюдалась в одном случае (1,2 %). Реоперации произведены у четырех пациентов (4,9 %): у двух по поводу анатомического симптомного и функционального рецидива, у одного пациента по поводу стриктуры пищевода и у одного – по поводу анатомического симптомного рецидива.

Обе выборки сопоставлялись по частоте встречаемости интересующего нас критерия. При этом использовался параметрический критерий Фишера. Критерий Фишера позволяет производить оценку достоверности различий между процентными долями обеих выборок, в которых определяется интересующий исследователя признак. Статистика данного теста, так или иначе, сводилась к отношению выборочных дисперсий (сумм квадратов, разделённых на «степени свободы»). При этом, для того чтобы статистика имела распределение Фишера, необходимо числителю и знаменателю быть независимыми случайными величинами и соответствовать сумме квадратов (X-квадрат). Поэтому необходимо, чтобы данные имели нормальное распределение. Кроме того, также предполагается, что дисперсия случайных величин, квадраты которых суммируются, будет одинаковой.

По частоте послеоперационных осложнений достоверных отличий между исследовательскими группами не отмечалось (2,1 % против 2,4 %, $p = 0,5687$, точный критерий Фишера). Послеоперационный средний койко-день составил $5,6 \pm 1,4$ (3–12) дня в I группе и $4,9 \pm 1,1$ (от 2 до 10) дней во II группе. По послеоперационным койко-дням также между группами достоверных отличий отмечено не было ($5,4 \pm 1,4$ против $5,3 \pm 1,5$ $p = 0,4122$, критерий Манна – Уитни).

Отдалённые результаты хирургических операций

По частоте анатомических рецидивов всех видов было выявлено достоверное различие только в пользу I группы (5,3 % против 21,7 %, $p < 0,0001$, критерий χ^2). По частоте анатомического симптомного и функционального рецидива достоверных различий не отмечалось (4 % против 6 %, $p = 0,0812$, критерий χ^2). По частоте анатомического симптомного рецидива было выявлено достоверное различие в пользу I группы (2,1 % против 10,3 %, $p = 0,0006$, критерий χ^2). По частоте анатомических бессимптомных и функциональных рецидивов достоверных различий не отмечалось (0,0 % против 1,4 %, $p = 0,2557$, точный критерий Фишера). По частоте анатомических бессимптомных рецидивов достоверных различий не отмечалось (0,3 % против 2,6 %, $p = 0,1618$, точный критерий Фишера). По частоте функциональных рецидивов всех видов достоверных различий не отмечалось (2,5 % против 5,2 %, $p = 0,2348$, точный критерий Фишера). По частоте функциональных симптоматических рецидивов достоверных различий не отмечалось (2,1 % против 3,7 %, $p = 0,3345$, точный критерий Фишера). По частоте бессимптомных функциональных рецидивов достоверных различий также не отмечалось (0,3 % против 1,1 %, $p = 0,4545$, точный критерий Фишера). По частоте рефлюкс-эзофагита выявлено достоверное различие в пользу I группы (4,1 % против 10,3 %, $p = 0,0236$, критерий χ^2). По частоте функциональной длительной дисфагии пищевода достоверное различие не обнаружено (8,1 % против 8,7 %, $p = 0,8612$, точный критерий Фишера). По среднему индексу De Meester достоверное различие выявлено не было ($15,5 \pm 24,7$ против $30,2 \pm 50,7$, $p = 0,0659$, критерий Манна – Уитни). По частоте эзофагеальных стриктур достоверных различий не отмечалось (1,2 % против 1,3 %, $p = 0,7312$, точный критерий Фишера). По частоте реопераций отмечалось достоверное различие в пользу

I группы (0,9 % против 4,9 %, $p = 0,0397$, точный критерий Фишера).

После того, как был произведён анализ показателей всех рецидивов с использованием полипропиленового и биокарбонового имплантата, предложена методика герниопластики по разработанной методике. В начале происходила мобилизация диафрагмальных ножек и мигрирующей части желудка с удалением грыжевого мешка и созданием позадиэзофагеального туннеля, мобилизация дна желудка за счёт частичного рассечения желудочно-селезёночной связки и мобилизация пищевода с устранением его укорочения за счёт параэзофагеальной медиастинальной диссекции. Далее выполнялась собственно герниопластика. Сначала края биокарбонового имплантата в форме равнобедренного треугольника с длиной сторон по 4 см и длиной основания 3 см фиксировались к каждой из диафрагмальных ножек позади пищевода двумя-

тремя узловыми нерассасывающимися швами (рис. 1).

При этом верхний край конструкции из медицинского биокарбона в виде основания треугольника не должен был доходить до пищевода, полностью поднятого вверх на 1 см для исключения непосредственного контакта. Таким образом, создавался «первый пласт». Далее двумя-тремя узловыми швами диафрагмальные ножки сшивались между собой, что приводило к полному закрытию имплантата (рис. 2). При этом верхний отдельный узловый шов не должен был доходить до пищевода, полностью поднятого вверх на 0,5–1 см. Таким образом, создавался «второй пласт». Герниопластика выполнялась при введённом в желудок калибровочном зонде диаметром 30 Fr. Последующий этап – фундопликация по Ниссену с длиной манжетки 3 см с использованием калибровочного зонда и нерассасывающегося шовного материала.

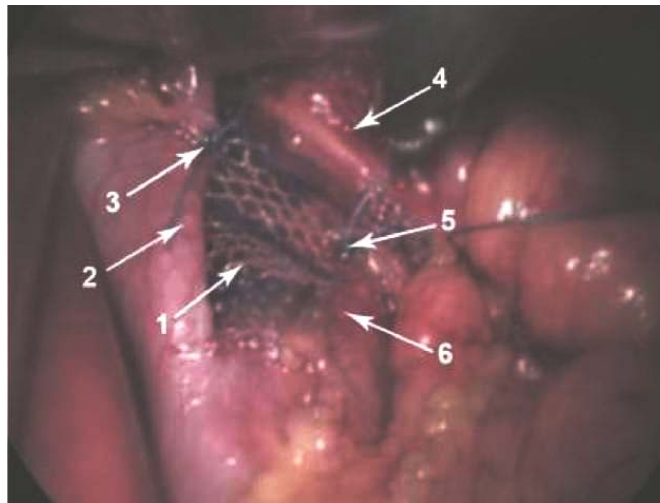


Рис. 1. Фиксация имплантата к диафрагмальным ножкам: 1 – сетчатый имплантат; 2 – правая диафрагмальная ножка; 3 – шов, фиксирующий имплантат к правой ножке диафрагмы; 4 – пищевод; 5 – шов, фиксирующий имплантат к левой ножке диафрагмы; 6 – левая диафрагмальная ножка

Fig. 1. Fixation of the implant to the stems of the diaphragm: 1 – mesh implant; 2 – right leg of the diaphragm; 3 – suture fixing the implant to the right leg of the diaphragm; 4 – esophagus; 5 – suture fixing the implant to the left leg of the diaphragm; 6 – left leg of the diaphragm

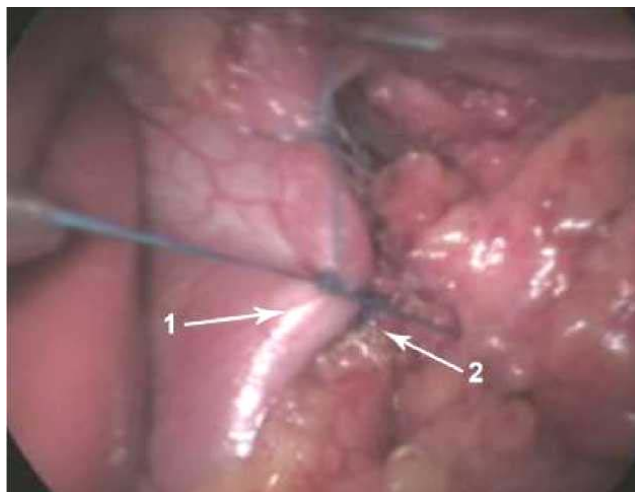


Рис. 2. Сшивание ножек с закрытием имплантата: 1 – правая диафрагмальная ножка; 2 – левая диафрагмальная ножка

Fig. 2. Suturing the legs with closure of the implant: 1 – right leg of the diaphragm; 2 – left leg of the diaphragm

Таким образом, к преимуществам использованной методики относилось предложенное автором техническое решение при выполнении пластики больших и гигантских грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Данный способ повышает надёжность оперативного вмешательства при использовании конструкции из медицинского биокарбона, которая формирует нанослой, позволяющий сократить количество послеоперационных осложнений благодаря фиксации изделия лишь в двух точках к диафрагмальным ножкам.

Применение особой техники проведения операции при использовании биокарбонowego имплантата призвано решить ряд трудностей, которые возникают при выполнении лапароскопической пластики больших и гигантских грыж пищеводного отверстия диафрагмы, а также в послеоперационный период за счёт предотвращения развития анатомических рецидивов и рубцовых стриктур пищевода. Это достигается благодаря оптимизированной схеме и технологии фиксации имплантата.

Наиболее близким к предложенному техническому решению является способ лапароскопической ненапряжной пластики пищеводного отверстия диафрагмы и способ лапароскопической пластики больших и гигантских грыж пищеводного отверстия

диафрагмы [2, 3]. Их использование учитывает только особую технику проведения хирургической операции, когда к краям ножек диафрагмы узловыми швами фиксируется полипропиленовая/композитная или облегчённая каркасная политетрафлюоретиленовая сетка в 3–5 точках [3].

Недостатками таких способов являются следующие факторы:

1. Высокий риск рецидива за счёт возможности образования грыжевого дефекта между пищеводом и верхним краем имплантата.

2. Имплантат не рассасывается и может травмировать пищевод с развитием рубцовой и другой ткани.

3. Надёжная фиксация сетки указанным способом требует наложения от трех до пяти швов и исключает возможность индивидуального чёткого сопоставления имплантата с грыжевым дефектом.

4. Расположение сетки можно проконтролировать только рентгенологически при проведении рентгеноскопии пищевода в послеоперационном периоде, однако, нерассасывающийся металлический элемент значительно повышает риск отторжения имплантата [2].

Предлагается концепция методики при больших и гигантских грыжах пищеводного отверстия диафрагмы двухслойной фикса-

ционной пластики частично рассасывающимся биокарбоновым имплантатом, снижающим риск анатомических рецидивов, осложнений, а также болевого синдрома, что способствует повышению уровня жизни пациентов по сравнению с бесфиксационными методами пластики.

Под фиксацией понимается применение внутреннего, непосредственно касающегося ткани пациента, биокарбонового слоя. В предлагаемой методике использованы достижения отечественных учёных, впервые для оперативного лечения больших и, в основном, гигантских грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Разработана лапароскопическая методика двухслойной герниопластики пищеводного отверстия облегчённым сетчатым двухслойным имплантатом. Первый слой данной конструкции частично рассасывается, второй слой представляет собой биокарбоновую плёнку на основе карбита. При этом медицинский биокарбон после его изобретения впервые использован в хирургии грыж пищеводного отверстия диафрагмы [1, 3]. Данные преимущества позволяют значительно снизить послеоперационные осложнения, а также риски развития анатомических рецидивов.

Задачей авторской методики является достижение отсутствия «пилящего» эффекта при дыхательных актах диафрагмы, поскольку при классической методике «onlay» пластики предусматривается применение стандартной или облегчённой конструкции с фиксацией её поверх сшитых диафрагмальных ножек. При этом формируется грубая фиброзная ткань, происходит значительное сморщивание имплантата, сохраняется контакт изделия с пищеводом, что приводит к развитию анатомических рецидивов.

Выводы

По частоте рефлюкс-эзофагита, повторным операциям и анатомическим рецидивам достоверных отличий между сравниваемыми группами выявлено не было.

Результаты аллопластики во II группе при использовании биокарбонового имплантата можно считать близкими к удовлетворительным, но они требуют улучшения за счёт использования особой техники проведения операций.

Результаты использования данной методики проведения операций будут статистически сравнены в дальнейших публикациях автора.

Литература/References

- 1 Furnée E, Hazebroek E Mesh in laparoscopic large hiatal hernia repair: a systematic review of the literature. *Surgical endoscopy*. 2018;27:3998-4008. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3036-y>
- 2 Jones R, Simorov A, Lomelin D, et al. Long – term outcomes of radiologic recurrence after paraesophageal hernia repair with mesh. *Surgical endoscopy*. 2015;29(2):425-430. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3690-8>
- 3 Granderath FA, Schweiger UM, Kamolz T Laparoscopic antireflux surgery with routine mesh – hiatoplasty in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Journal of gastrointestinal surgery*. 2018;3:347–353. [https://doi.org/10.1016/s1091-255x\(01\)00025-7](https://doi.org/10.1016/s1091-255x(01)00025-7)
- 4 Frantzides CT, Carlson MA, Loizides S Hiatal hernia repair with mesh: a survey of SAGES members. *Surgical endoscopy*. 2018;27(5):1017-24. <https://doi.org/10.1007/s00464-009-0718-6>
- 5 Antoniou SA, Koch OO, Antoniou GA Mesh – reinforced hiatal hernia repair: a review on the effect on postoperative dysphagia and recurrence. *Langenbeck's archives of surgery*. 2019;397:19-27. <https://doi.org/10.1007/s00423-011-0829-0>
- 6 Nikonov EL Hirurgicheskoe lechenie gryzh pishchevodnogo otverstiya diafragmy i vozmozhnosti novyh endoskopicheskikh procedur. *Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2018;5:96-105. (In Russ).
- 7 Lidor AO, Steele KE, Stem M, et al. Long – term quality of life and risk factors for recurrence after laparoscopic repair of paraesophageal hernia. *Journal of the American medical association surgery*. 2015;150:424-431. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.25>

- 8 Targarona EM, Grisales S, Uyanik O Long – term outcome and quality of life after laparoscopic treatment of large paraesophageal hernia. *World journal of surgery* 2016;7:1878-1882. <https://doi.org/10.1007/s00268-013-2047-0>
- 9 Grubnik VV, Malinovskij AV Kriticheskie aspekty laparoskopicheskoj hirurgii gastroezofageal'-noj refluksnoj bolezni i gryzh pishchevodnogo otverstiya diafragmy. Odessa: VMV-tipografiya, 2015. (In Russ).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторская справка

**Розенфельд Игорь
Игоревич**

кандидат медицинских наук, доцент, врач-хирург, Тверской государственный
медицинский университет, Тверь, Россия

e-mail: iiggo@mail.ru

ORCID 0000-0002-0702-676X

Вклад в статью 100 % – разработка дизайна исследования, сбор и анализ материала, написания текста работы

ПОЛИПЫ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.Н. Переходов^{1, 3}, Д.В. Николаев^{1, 2}, С.С. Саидов⁴

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

²Городская клиническая больница им. братьев Бахрушиных, Москва

³Городская клиническая больница имени В.П. Демикова, Москва

⁴Московский медицинский университет «Реавиз», Москва

Резюме. Полипы желчного пузыря являются возвышением слизистой оболочки, которое выступает в просвет полости желчного пузыря. Данная патология, по данным мировой литературы, встречается с частотой от 0,3 % до 13,8 %. В настоящее время диагностика полиповидных образований желчного пузыря основывается на рутинном применении УЗИ, без дальнейших уточняющих исследований, что нередко приводит к ошибкам в лечебной тактике. В отечественной литературе крайне мало исследований по данной тематике, несмотря на актуальность данной области.

Ключевые слова: полипы желчного пузыря, холецистэктомия, диагностика.

Для цитирования: Переходов С.Н., Николаев Д.В., Саидов С.С. Полипы желчного пузыря: диагностика и лечебная тактика (обзор литературы). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2021;4(52):88-96. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.CLIN.2>

GALLBLADDER POLYPS: DIAGNOSIS AND TREATMENT TACTICS (LITERATURE REVIEW)

S.N. Perekhodov^{1, 3}, D.V. Nikolaev^{1, 2}, S.S. Saidov⁴

¹Evdokimov Moscow state medical University, Moscow

²Bakhrushin brothers state hospital of the Moscow city health Department, Moscow

³City Clinical Hospital named after V.P. Demikhova, Moscow

⁴Moscow Medical University "Reaviz", Moscow

Abstract. Gallbladder polyps are an elevation of the mucous membrane that protrudes into the lumen of the gallbladder cavity. Pathology, according to world literature, occurs with a frequency of 0.3% to 13.8%. Currently, the diagnosis of polypoid formations of the gallbladder is based on the routine use of ultrasound, without further clarifying research, which often leads to errors in treatment tactics. In the domestic literature, there are very few studies on this topic, despite the relevance of this area.

Key words: gallbladder polyps, cholecystectomy, diagnosis.

Cite as: Perekhodov S.N., Nikolaev D.V., Saidov S.S. Gallbladder polyps: diagnosis and treatment tactics (literature review). *Bulletin of the Medical Institute REAVIZ. Rehabilitation, Doctor and Health.* 2021;4(52):88-96. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.CLIN.2>



Актуальность

Полипы желчного пузыря являются возвышением слизистой оболочки, которое выступает в просвет полости желчного пузыря [38]. В настоящее время полиповидным образованиям желчного пузыря уделяется недостаточно внимания, наблюдаемая общемировая тенденция к росту случаев диагностирования доброкачественных новообразований желчного пузыря, по всей видимости, связана с совершенствованием методов диагностики (трансабдоминальное УЗИ, эндоУЗИ, МСКТ, МРТ и др.) [5]. По данным общемировых исследований, частота встречаемости полиповидных образований желчного пузыря составляет 0,3–13,8 % взрослого населения [10, 17, 21, 23, 27–29]. Из общего числа полиповидных образований встречаемость истинных полипов желчного пузыря составляет 5 % [23, 27], что вызывает онкологическую настороженность ввиду риска их малигнизации, по данным отечественных исследователей частота встречаемости полиповидной формы рака достигает 10 % [1]. В связи с высокой онкологической настороженностью лечебная тактика при выявлении полипов желчного пузыря сводится к оперативному лечению – холецистэктомии, вне зависимости от типа полипов основным критерием для оперативного лечения являются их размеры. Частота выполняемых ежегодно оперативных вмешательств по поводу полиповидных образований желчного пузыря составляет 2,6–15,8 % от общего числа холецистэктомий [1]. Большинство патоморфологических исследований выявляют холестероз желчного пузыря, который не только не может малигнизироваться, но и не является показанием к холецистэктомии. Отмечается, что развитие постхолецистэктомического синдрома в 1,8 раз выше у пациентов, оперированных по поводу доброкачественных полиповидных образований, чем у больных оперированных по поводу ЖКБ, а также достоверное снижение качества жизни, вне зависимости от способа холецистэктомии [3]. Имеется ряд

работ, противоречащих друг другу [1, 3–5, 38]. Вышеуказанные результаты исследований указывают на необходимость индивидуального подхода к выбору лечебной тактики. Дифференциальная диагностика типа полиповидных образований желчного пузыря является ключевой проблемой при определении тактики лечения.

Виды полиповидных образований

Все полиповидные образования желчного пузыря принято разделять на две группы: истинные (аденома, аденокарцинома) и псевдополипы (холестериновые, гиперпластические, воспалительные) [24, 37]. Такое деление связано в первую очередь с тем, что псевдополипы не обладают злокачественным потенциалом и, как правило, требуют последующего динамического наблюдения, в то время как при истинных полипах желчного пузыря показано выполнение хирургического вмешательства [7]. Вопросы гистологической классификации до сих пор остаются во многом спорными, так, в настоящее время нет единой унифицированной общепринятой классификации полиповидных образований желчного пузыря [7]. Согласно современной классификации, все полиповидные образования желчного пузыря могут быть представлены следующим образом:

- доброкачественные полипы:

- 1) неопухолевые полипы: псевдополипы (холестериновые, воспалительные, гамартозные, гранулематозные, смешанные), гиперплазии (аденоматозные, аденомиоматозные, лимфоидные), гетеротопии (желудочные, кишечные слизистые, панкреатические и печеночные тканевые), разное (гранулематозное воспаление, паразитозы, др.);

- 2) опухолевые полипы: аденомы (папиллярные и непиллярные), мезинхиматозные опухоли (гемангиомы, липомы, лейомиомы, фибромы, нейрофибромы, гранулярно-клеточные опухоли);

- злокачественные опухолевые полипы (аденокарциномы, меланомы, прозрачно-клеточные, метастатические, др.) [13].

Такое деление позволяет определить тактику обследования и лечения больных, избежать излишних оперативных вмешательств, в то же время соблюсти онкологическую настороженность.

Наиболее распространенными являются холестериновые полипы, на долю которых приходится 60–70 % случаев. Диаметр данного вида полипов редко превышает 10 мм, обычно 2–10 мм, часто сочетается с холестерозом желчного пузыря, слизистая оболочка последнего приобретает ковровый рисунок с сосочковыми структурами желто-зеленого цвета диаметром менее 1 мм. Холестериновые полипы, зачастую множественные (64,7 %), могут быть на ножке, связи между холестерозом и конкрементообразованием не отмечается [13].

Аденомиомы занимают второе место по частоте встречаемости (25 %) после холестериновых полипов, в основном выявляются у женщин старше 50 лет. Типичным расположением для них является дно желчного пузыря, имеют размер до 4 мм, с широкой ножкой, зачастую (до 45 %) представлены множественными образованиями, часто (98 %) сочетающиеся с конкрементами желчного пузыря. Сообщается, что сегментарные аденомиоматозные поражения на стенке желчного пузыря можно спутать с раком, вызывая концентрическое сужение (желчный пузырь в форме песочных часов). Хотя общепризнано, что риск рака отсутствует, есть также исследования, утверждающие, что он является предраковым [34].

Истинные полипы представлены аденомами желчного пузыря (4 %), чаще одиночные, сочетаются с конкрементами желчного пузыря, обнаруживаются в дистальной части желчного пузыря.

Воспалительные полипы, которые составляют 10 %, зачастую связывают с хроническим воспалением стенки желчного пузыря. Принято считать, что они развиваются в результате местной воспалительной

реакции слизистой оболочки желчного пузыря.

Лимфоидные полипы сопряжены с лимфоидной гиперплазией и хроническим холециститом. Они меньше холестериновых полипов. Лимфоидные полипы – это поражения, покрытые слизистой оболочкой с ножкой или без нее. Они могут локализоваться во всех слоях стенки желчного пузыря.

Гранулематозные полипы – образования, растущие по направлению к просвету. Могут встречаться острые или хронические воспалительные процессы. Их диаметр обычно меньше 10 мм.

К крайне редко встречающимся типам полипов относят лейомиому, фиброму, нейробирому, карциному, меланому и гетеротомии [11, 12, 22].

Этиология и клиническая картина

Этиология полипов остаётся невыясненной до конца. Единых причин для образования полипов желчного пузыря в настоящее время не выявлено. В ряде работ, посвященных полипам желчного пузыря, исследователи обращают внимание на факторы риска в развитии данной патологии. По мнению различных исследователей и проведенных метаанализов, факторами риска развития полипов желчного пузыря считают следующие: мужской пол, повышение индекса массы тела, сахарный диабет, табакокурение, повышение уровня общего холестерина, триглицеридов, ЖКБ, носительство HBsAg [36], что, однако, не является патогномоничными причинами и требует дальнейших исследований. Разница по гендерному признаку незначительна и составляет 54,9 % у женщин, и 45,1 % у мужчин [9], схожие результаты в исследовании Sun Y: мужчин – 44,2 %, женщин – 55,8 % [32], что подтверждают и другие исследования. Однако мужчины в 4 раза чаще страдают полипозным холестерозом, а женщины – в 8 раз чаще гиперпластическими полипами и аденомами желчного пузыря [3]. Ряд авторов отмечают увеличение

частоты возникновения полиповидных образований желчного пузыря прямо пропорционально возрасту [12, 18, 27, 31, 32]. Клиническая картина полипов желчного пузыря неспецифична, и зачастую отсутствует [2]. В исследованиях N. Akyürek и соавт. (2005 г.) из 853 пациентов, подвергшихся ЛХЭ, полипы были выявлены у 56, причём, у 86 % (48 пациентов) имелись клинические проявления [6]. Симптоматика, по данным исследователей, представлена следующим образом: боль в правом верхнем квадранте живота – у 59 % пациентов, дискомфорт в эпигастрии – у 32 %, тошнота – у 41 %, метеоризм – у 22 %, пищевая непереносимость – у 15 % [6]. По данным других исследований, пациенты с полипами желчного пузыря отмечали дискомфорт в правом верхнем квадранте живота (59,3 %), боль в правом верхнем квадранте (18,2 %), тошноту/рвоту (11,9 %), непереносимость пищи (10,6 %) [28]. В исследованиях Y Sun и соавт. (2019 г.), из 686 пациентов бессимптомное течение отмечалось у 356 (51,9 %) человек, боли в животе – у 181 (26,4 %), дискомфорт в животе – у 138 (20,1 %). Таким образом, в клинической картине полипов желчного пузыря можно отметить болевой синдром, чувство дискомфорта, тошноту, рвоту, что, разумеется, нельзя назвать специфичными симптомами.

Диагностика

В диагностике полипов желчного пузыря нашли своё отражение многие инструментальные методики, а именно: трансабдоминальное УЗИ, 3dУЗИ, эндоУЗИ, МСКТ, МРТ [7, 26, 38].

Вопросы диагностики и дифференциальной диагностики полипов желчного пузыря до настоящего времени остаются предметом обсуждения. Скрининговым методом выявления полипов желчного пузыря остается трансабдоминальное УЗИ, которое имеет ряд преимуществ: неинвазивность, безопасность, относительная простота и низкая стоимость исследования,

отсутствие противопоказаний. Однако, этот метод имеет ряд существенных недостатков, что влияет на точность диагностики. Применение дополнительных методов исследования носит спорадический характер, и во многом дискутабельно.

Трансабдоминальное УЗИ принято считать скрининговым методом для выявления патологии гепатобилиарной системы и дооперационной диагностики полипов желчного пузыря в частности [20]. Ультрасонография позволяет дифференцировать полипы желчного пузыря от конкрементов, при дуплексном сканировании в некоторых случаях можно визуализировать сосуды, кровоснабжающие полип, что типично для аденомы. Однако точность диагностики остается недостаточной. Так, согласно данным исследований, чувствительность УЗИ для полипов желчного пузыря менее 1 см составила 20 % и специфичность – 95,1 %, при размерах полипов более 1 см чувствительность – 80–100 %, специфичность – 86–99,3 % [6, 13]. Согласно анализу исследований, опубликованных на Cochrane Library, MEDLINE, Embase, Science Citation Index Expanded, суммарная чувствительность УЗИ при выявлении полипов составила 68 %, специфичность – 79 %. Дифференцировка между истинными и псевдополипами составила: чувствительность – 68 %, специфичность – 79 %, гипердиагностика – 18,9 %, упущенные случаи полипов желчного пузыря – 0,32 % [37].

По исследованию E. Martin и соавт. для трансабдоминального УЗИ ложноположительный результат для выявления полипов желчного пузыря крайне высок, и составляет 85,1 % [26].

Как правило, полипы желчного пузыря обнаруживаются при УЗИ в случае, если размер последних составляет более 5 мм. Ультрасонографические различия между доброкачественными и злокачественными полипами во многом зависят от размера образования [7].

ЭндоУЗИ при исследованиях применялось для дифференцировки и показало

следующие результаты: общая чувствительность – 85 %, специфичность – 90 %, при этом 0,9 % гипердиагностики, упущенные случаи – 0,15 % [37].

По данным Sugiyama и соавт. чувствительность эндоУЗИ доходит до 97 % [32].

В диагностике полипов желчного пузыря применение МСКТ нецелесообразно, чувствительность данного метода составляет 44–77 % [15]. При контрастноусиленной МСКТ чувствительность и специфичность составила 82,5 % и 75,9 % соответственно [15, 36].

МРТ и МРХПГ имеет весьма высокую специфичность 92 %, однако, представлено только в 70 % случаев [8, 13, 16].

Лечение

Большинство исследований при лечении полипов желчного пузыря указывает на необходимость холецистэктомии при размерах полипа от 20 мм, холецистэктомия рекомендована при полипах 10–20 мм, при размерах полипов менее 10 мм холецистэктомия рассматривается как вариант лечения, но предпочтение отдаётся выжидательной тактике и дообследованию [7, 9, 13, 25].

Частота выполняемых по поводу полипов желчного пузыря холецистэктомий, как лапароскопических, так и открытых, составляет 0,6–4 % [38]. Показаниями к оперативному лечению, по данным European Association for the Study of the Liver, являются полипы желчного пузыря более 1 см, вне зависимости от выявления конкрементов и/или клинических проявлений – рекомендовано оперативное лечение. Результаты нескольких крупных исследований продемонстрировали, что вероятность аденом отчетливо возрастала при полипах диаметром ≥ 1 см. Так как до 50 % полипов диаметром ≥ 1 см содержат карциному, в этих случаях показано проведение холецистэктомии. Полипы 6–10 мм, растущие полипы – рекомендуется рассмотреть оперативное лечение. Ввиду риска развития осложнений при холецистэктомии, польза профилакти-

ческой холецистэктомии у больных с бессимптомными камнями желчного пузыря и полипами желчного пузыря размером 6–10 мм сомнительна. По данным систематического обзора десяти обсервационных исследований установлено, что скорость роста полипа не всегда является достоверным критерием оценки его злокачественности. Рекомендацией для оперативного лечения также является сочетание первичного склерозирующего холангита и полипов желчного пузыря, вне зависимости от размеров полипа. У пациентов с первичным склерозирующим холангитом объемные образования желчного пузыря часто являются злокачественными, отмечается высокая частота интраэпителиальной неоплазии. Поэтому больным с первичным склерозирующим холангитом с полипами желчного пузыря или другими объемными образованиями целесообразно рекомендовать холецистэктомию, даже если диаметр образований менее 1 см. Холецистэктомия не показана больным с бессимптомными камнями желчного пузыря и полипами желчного пузыря размером менее 5 мм [19].

Таким образом, необходимость дооперационной дифференцировки гистопринадлежности полиповидных образований желчного пузыря остаётся актуальным вопросом и требует дальнейших исследований.

Согласно данным Группы европейских профессиональных сообществ (European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology – ESGAR, European Association for Endoscopic Surgery and other Interventional Techniques – EAES, International Society of Digestive Surgery – European Federation – EFISDS и European Society of Gastrointestinal Endoscopy – ESGE) от 2017 г. В рекомендациях по диагностике и таргетному ведению полипов желчного пузыря мнение экспертов сформулировано следующим образом:

1. Первичное исследование полипов должно быть выполнено с использованием трансабдоминального УЗИ органов брюшной полости, рутинное применение других методов визуализации не рекомендуется. Альтер-

нативные методы визуализации (такие как эндоУЗИ) могут быть полезными для принятия решений в сложных случаях (доказательства низкого качества, согласие 100 %).

2. При полипоидном поражении желчного пузыря с размерами более 10 мм холецистэктомия рекомендуется, если пациент «подходит» и соглашается на операцию (доказательства умеренного качества, согласие 89 %).

3. При полипоидном поражении желчного пузыря с симптомами холецистэктомия предлагается, если нет альтернативной причины для симптомов и пациент «подходит» и соглашается на операцию (доказательства низкого качества, согласие 89 %).

4. Если холецистэктомия не показана по размеру полипа желчного пузыря и наличию симптомов, факторы риска их озлокачествления (возраст старше 50 лет, первичный склерозирующий холангит, индийская этническая принадлежность, сидячий полип, включая очаговое утолщение стенки желчного пузыря > 4 мм) должны быть установлены (доказательства низкого, умеренного качества, согласие 78 %).

5. Если у пациента есть факторы риска развития злокачественного заболевания желчного пузыря и полип имеет размеры 6–9 мм, рекомендуется холецистэктомия, если пациент «подходит» и принимает операцию (доказательства низкого, умеренного качества, согласие 78 %).

6. Если пациент имеет отсутствие факторов риска развития злокачественных новообразований желчного пузыря и полип 6–9 мм или факторы риска малигнизации и полип желчного пузыря 5 мм или менее, рекомендуется повторное УЗИ желчного пузыря через 6 месяцев, 1 год, а затем ежегодно до 5 лет (доказательства низкого качества, согласие 78 %).

7. Если у пациента нет факторов риска развития злокачественной опухоли и полип желчного пузыря ≤ 5 мм, рекомендуется обследование через 1, 3 и 5 лет (доказательства низкого качества, согласие 78 %).

8. Если при последующем наблюдении полип желчного пузыря увеличивается на 2 мм или более, рекомендуется холецистэктомия (доказательства умеренного качества, согласие 78 %).

9. Если за время наблюдения полип желчного пузыря достигает 10 мм, рекомендуется холецистэктомия (доказательства умеренного качества, согласие 100 %).

10. Если во время наблюдения полип желчного пузыря исчезает, следует прекратить последующее наблюдение (доказательства умеренного качества, согласие 100 %) [38].

В данных рекомендациях обращает на себя внимание тот факт, что за основу лечебной тактики взяты размеры полиповидных образований, без учёта вида полиповидных образований, что зачастую приводит к необоснованным оперативным вмешательствам. Много утверждений основано на доказательствах низкого качества, этот факт указывает на необходимость дальнейших исследований в этой области. Разумеется, дифференцированный подход к лечению требует совершенствования методов дооперационной диагностики и определения диагностической схемы при выявлении полиповидных образований.

Заключение

Несмотря на множество работ, посвященных данной тематике, диагностика и лечение полипов желчного пузыря являются актуальными вопросами хирургии. Точность дооперационной диагностики полипов желчного пузыря недостаточна и требует дальнейших исследований в данной области. Подход к лечебной тактике основан на размерах полиповидных образований без учета его гистотипа и заключается в удалении желчного пузыря. Необходим дифференцированный подход к диагностике и лечению полиповидных образований желчного пузыря для избегания необоснованных холецистэктомий с одной стороны, и с учетом онкологической настороженности с другой.

Литература/References

- 1 Borisov A.E., Vystupets B.V., Akimov V.P., Toidze V.V. Diagnostika i lechenie polipov zhelchnogo puzыrya. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2008;11(1).
- 2 Omorov R.A., Mundukov K.ZH. Diagnostika i lechenie polipov zhelchnogo puzыrya. *Vestnik AGIUV*. 2013;1.
- 3 Vystupets B.V. *Diagnostika i lechenie dobrokachestvennykh polipoidnykh obrazovanij zhelchnogo puzыrya*: dis. ... kand. med. nauk. Sankt-Peterburg, 2009. 174 s.
- 4 Mispahov G.B. *Osobennosti lechebno-diagnosticskoj taktiki pri holesteroze zhelchnogo puzыrya*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Sankt-Peterburg, 2014
- 5 Mundukov K.ZH. Lechenie polipov zhelchnogo puzыrya. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013;5.
- 6 Akyürek N, Salman B, Irkörüçü O, Sare M, Tatlıcioğlu E. Ultrasonography in the diagnosis of true gallbladder polyps: the contradiction in the literature. *HPB (Oxford)*. 2005;7(2):155-158. <https://doi.org/10.1080/13651820510003762>
- 7 Andrén-Sandberg, Ake. "Diagnosis and management of gallbladder polyps." *North American journal of medical sciences* vol. 4,5 (2012): 203-11. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.95897>
- 8 Bilgin M, Shaikh F, et al. Magnetic resonance imaging of gallbladder and biliary system. *Top Magn Reson Imaging*. 2009;20:31-42.
- 9 Cairns V, Neal CP, Dennison AR, Garcea G. Risk and Cost-effectiveness of Surveillance Followed by Cholecystectomy for Gallbladder Polyps. *Arch Surg*. 2012 Dec;147(12):1078-83. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2012.1948> PMID: 22911224.
- 10 Chen CY, Lu CL, Chang FY, Lee SD. Risk factors for gallbladder polyps in the Chinese population. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:2066-2068.
- 11 Clinicopathological features of gallbladder polyps and adenomas. Roa I, de Aretxabala X, Morgan R, Molina R, Araya JC, Roa J, Ibañeta G. *Rev Med Chil*. 2004 Jun; 132(6):673-9.
- 12 Diagnosis and treatment of polypoid lesion of the gallbladder. Li XY, Zheng CJ, Chen J, Zhang JX *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2003 Dec; 25(6):689-93.
- 13 Dilek, Osman Nuri et al. Diagnosis and Treatment of Gallbladder Polyps: Current Perspectives. *Euroasian journal of hepato-gastroenterology*. 2019;9(1):40-48. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10018-1294>
- 14 Diagnosis and treatment of polypoid lesions of the gallbladder: report of 194 cases. Sun XJ, Shi JS, Han Y, Wang JS, Ren H *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2004 Nov; 3(4):591-4.
- 15 De Matos ASB, Baptista HN, et al. Gallbladder polyps; How should they be treated and when? *Res Assoc Med Bras*. 2010;56:318-321.
- 16 Elsayes KM, Oliveira EP, et al. Magnetic resonance imaging of the gallbladder: spectrum of abnormalities. *Acta Radiol*. 2007;48:476-482.
- 17 Epidemiology of gallbladder polyps. Ozmen MM, Patankar RV, Hengirmen S, Terzi MC *Scand. J Gastroenterol*. 1994 May; 29(5):480.
- 18 Incidence of gallstones in a Danish population. Jensen KH, Jørgensen T *Gastroenterology*. 1991 Mar; 100(3):790-4.
- 19 EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *Journal of Hepatology*. 2016;65(1):146-181. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.005>
- 20 Kim KH. Gallbladder polyps: evolving approach to the diagnosis and management. *Yeungnam Univ J Med*. 2021 Jan;38(1):1-9. <https://doi.org/10.12701/yujm.2020.00213>. Epub 2020 May 15. PMID: 33045805; PMCID: PMC7787897.
- 21 Kratzer W, Haenle MM, Voegtli A, Mason RA, Akinli AS, Hirschbuehl K et al. Ultrasonographically detected gallbladder polyps: a reason for concern? A seven-year follow-up study. *BMC Gastroenterol*. 2008;8:41.
- 22 Ljubicic N, Zovak M, et al. Management of gallbladder polyps: An optimal strategy proposed. *Acta Clin Cro-at*. 2001;40:57-60.
- 23 Lin WR, Lin DY, Tai DI, Hsieh SY, Lin CY, Sheen IS, Chiu CT. Prevalence of and risk factors for gallbladder polyps detected by ultrasonography among healthy Chinese: analysis of 34 669 cases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:965-969 [PMID: 17725602 <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.05071.x>]
- 24 McCain, R Stephen et al. Current practices and future prospects for the management of gallbladder polyps: A topical review. *World journal of gastroenterology*. 2018;24(26):2844-2852. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i26.2844>

- 25 Martin, Erin et al. Diagnostic accuracy of transabdominal ultrasonography for gallbladder polyps: systematic review. *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie*. 2018;61(3):200-207. <https://doi.org/10.1503/cjs.011617>
- 26 Natural history of polypoid lesions in the gall bladder. Moriguchi H, Tazawa J, Hayashi Y, Takenawa H, Nakayama E, Marumo F, Sato C *Gut*. 1996 Dec;39(6):860-2.
- 27 Okamoto M, Okamoto H, Kitahara F, Kobayashi K, Karikome K, Miura K, Matsumoto Y, Fujino MA. Ultrasonographic evidence of association of polyps and stones with gallbladder cancer. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:446-450. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.875_d.xj4
- 28 Pandey M, Khatri AK, Sood BP, Shukla RC, Shukla VK Cholecystosonographic evaluation of the prevalence of gallbladder diseases. A university hospital experience. *Clin Imaging*. 1996;20:269-272.
- 29 Park JK, Yoon YB, Kim Y-T, Ryu JK, Yoon WJ, Lee SH et al. Management strategies for gallbladder polyps: is it possible to predict malignant gallbladder polyps? *Gut Liver*. 2008;2:88-94.
- 30 Polyps in the gallbladder. A prevalence study. Jørgensen T, Jensen KH *Scand. J Gastroenterol*. 1990 Mar; 25(3):281-6.
- 31 Sun Y, Yang Z, Lan X, Tan H. Neoplastic polyps in gallbladder: a retrospective study to determine risk factors and treatment strategy for gallbladder polyps. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2019;8(3):219-27. <https://doi.org/10.21037/hbsn.2018.12.15>
- 32 Şahiner İT, Dolapçı M. When should gallbladder polyps be treated surgically? *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(12):1697-700. <https://doi.org/10.17219/acem/75678>
- 33 Sugiyama M, Atomi Y, et al. Endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of polypoid gallbladder lesions: analysis in surgical and follow up series. *Gut*. 2000;46:250-254.
- 34 Taskin OC, Bellolio E, Dursun N, et al. Non-neoplastic Polyps of the Gallbladder: A Clinicopathologic Analysis of 447 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(4):467-76. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001405>
- 35 Yamin Z, Xuesong B, Guibin Y, Liwei L, Fei L. Risk factors of gallbladder polyps formation in East Asian population: A meta-analysis and systematic review. *Asian. J Surg*. 2020 Jan;43(1):52-59. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.03.015>. Epub 2019 May 17. PMID: 31109764
- 36 Vijayakumar A, Vijayakumar A, et al. Early diagnosis of gallbladder carcinoma: An algorithm approach. *ISNR Radiology*, 2013.
- 37 Wennmacker SZ, Lamberts MP, Di Martino M, Drenth JP, Gurusamy KS, van Laarhoven CJ. Transabdominal ultrasound and endoscopic ultrasound for diagnosis of gallbladder polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD012233. Published 2018 Aug 15. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012233.pub2>
- 38 Wiles R, Thoeni RF, Barbu ST, et al. A Management and follow-up of gallbladder polyps: Joint guidelines between the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR), European Association for Endoscopic Surgery and other Interventional Techniques (EAES), International Society of Digestive Surgery – European Federation (EFISDS) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Eur Radiol*. 2017;27(9):3856-66. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4742-y>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Авторская справка

**Переходов Сергей
Николаевич**

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

главный врач, ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени В.П. Демихова ДЗМ», Москва, Россия

e-mail: persenmd@mail.ru; тел.: 8(499) 179-66-22

ORCID 0000-0001-7166-0290

Вклад в статью 33 % – дизайн работы, анализ литературы

**Николаев Дмитрий
Владимирович**

ассистент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия
врач-хирург хирургического отделения, Городская клиническая больница им. братьев Бахрушиных Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия
е-mail: hirurg80@bk.ru
ORCID 0000-0001-7236-846X
Вклад в статью 33 % – сбор и анализ клинических данных

**Саидов Саидмурод
Саидович**

доктор медицинских наук, профессор, проректор по учебной и клинической работе, Московский медицинский университет «Реавиз», Москва, Россия
е-mail: ssaidov@yandex.ru; тел.: 8(916) 700-40-50
ORCID 0000-0002-8986-9658
Вклад в статью 33 % – анализ и обобщение полученных результатов

ВЛИЯНИЕ СЕЛЕКТИВНОЙ СТИМУЛЯЦИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ И МЕХАНИЧЕСКУЮ ДИССИНХРОНИЮ МИОКАРДА

А.Е. Комлев, В.Н. Шитов

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва

Резюме. *Актуальность.* Длительная верхушечная стимуляция правого желудочка может приводить к развитию межжелудочковой и внутривентрикулярной диссинхронии. Селективная (альтернативная) стимуляция различных отделов межжелудочковой перегородки за счет более физиологичного распространения волны возбуждения позволяет предотвратить ухудшение механической функции миокарда, ассоциированное с постоянной электрокардиостимуляцией. *Цель:* изучить динамику показателей электрической и механической желудочковой диссинхронии при традиционной (верхушечной) и альтернативной с установкой правожелудочкового электрода в межжелудочковую перегородку или выходной тракт правого желудочка у пациентов с постоянной электрокардиостимуляцией в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. *Материалы и методы.* В исследование были включены 73 пациента (средний возраст $61,0 \pm 2,5$ года) с показаниями к постоянной электрокардиостимуляции без признаков сердечной недостаточности выше 2 ФК по NYHA и перенесенного Q-образующего инфаркта миокарда. Пациентам 1-й группы ($n = 39$) стимулирующий желудочковый электрод имплантирован в средний отдел межжелудочковой перегородки (подгруппа 1А, $n = 25$) или в выходной тракт правого желудочка (подгруппа 1Б, $n = 14$). В контрольную 2 группу включили 34 пациента с имплантацией электрода в верхушку правого желудочка. *Результаты.* Время предизгнания из правого и левого желудочка до и после имплантации не отличалось в 1-й группе и достоверно различалось во 2-й группе (25 ± 3 мс и 50 ± 6 мс, $p < 0,05$). Достоверной разницы в отношении параметров ремоделирования желудочков между группами в течение двух лет выявлено не было, однако отмечена тенденция к меньшей величине фракции выброса левого желудочка (59 ± 6 % и 50 ± 2 %, $p = 0,05$) и большей частоте митральной регургитации 2-й степени и выше у пациентов в группе верхушечной стимуляции. Внутри группы альтернативной стимуляции через два года наблюдения была отмечена тенденция к меньшей величине времени задержки систолического сокращения между базальными сегментами свободной стенки правого желудочка и межжелудочковой перегородки при стимуляции выходного тракта по сравнению со стимуляцией среднего отдела межжелудочковой перегородки (30 ± 8 мс и 38 ± 10 мс, $p = 0,05$). *Выводы.* Альтернативная стимуляция правого желудочка по сравнению с верхушечной характеризуется меньшей степенью межжелудочковой диссинхронии как непосредственно после операции, так и в отдаленном периоде. Новые эхокардиографические технологии, в том числе тканевая миокардиальная доплерография, позволяют количественно оценивать показатели систолической и диастолической функции миокарда и различные параметры диссинхронии. *Заключение.* Для оценки физиологичности, клинической эффективности и безопасности нового метода стимуляции межжелудочковой перегородки необходимо более тщательное изучение выраженности внутри- и межжелудочковой диссинхронии, показателей глобальной и регионарной систолической и диастолической функции левого и правого желудочков.

Ключевые слова: постоянная электрокардиостимуляция, верхушечная стимуляция правого желудочка, селективная стимуляция, межжелудочковая диссинхрония.

Для цитирования: Комлев А.Е., Шитов В.Н. Влияние селективной стимуляции правого желудочка на электрическую и механическую диссинхронию миокарда. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2021;4(52):97-105. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.CLIN.4>



INFLUENCE OF SELECTIVE STIMULATION OF THE RIGHT VENTRICLE ON ELECTRIC AND MECHANICAL MYOCARDIAL DYSYNCHRONY

A.E. Komlev, V.N. Shitov

National Medical Cardiology Research Center, Moscow

Abstract. *Relevance.* Prolonged apical stimulation of the right ventricle can lead to the development of interventricular and intraventricular dyssynchrony. Selective (alternative) stimulation of various parts of the interventricular septum due to a more physiological propagation of the excitation wave makes it possible to prevent the deterioration of the mechanical function of the myocardium associated with constant pacing. *Purpose.* To study the dynamics of indicators of electrical and mechanical ventricular dyssynchrony in the traditional (apical) and alternative with the installation of a right ventricular electrode in the interventricular septum or the outlet tract of the right ventricle in patients with constant pacing in the early and late postoperative period. *Materials and methods.* Were included 73 patients (mean age 61.0 ± 2.5 years) with indications for continuous cardiac pacing without signs of heart failure above 2 FC according to NYHA and previous Q-forming myocardial infarction. Patients of group 1 ($n = 39$) were implanted with a pacing ventricular electrode in the middle section of the interventricular septum (subgroup 1A, $n = 25$) or in the outflow tract of the right ventricle (subgroup 1B, $n = 14$). The control group 2 included 34 patients with electrode implantation in the apex of the right ventricle. *Results.* The time of pre-ejection from the right and left ventricles before and after implantation did not differ in group 1 and significantly differed in group 2 (25 ± 3 ms and 50 ± 6 ms, $p < 0.05$). There was no significant difference in the parameters of ventricular remodeling between the groups within 2 years, but there was a tendency towards a lower value of the left ventricular ejection fraction (59 ± 6 % and 50 ± 2 %, $p = 0.05$) and a higher frequency of mitral regurgitation 2 degree and higher in patients in the apical stimulation group. Within the group of alternative stimulation, after 2 years of follow-up, there was a tendency towards a smaller value of the delay time of systolic contraction between the basal segments of the free wall of the right ventricle and the interventricular septum during stimulation of the outflow tract compared with stimulation of the middle part of the interventricular septum (30 ± 8 ms and 38 ± 10 ms, $p = 0.05$). *Conclusions.* Alternative stimulation of the right ventricle compared with the apical is characterized by a lower degree of interventricular dyssynchrony both immediately after surgery and in the long-term period. New echocardiographic technologies, including tissue myocardial Doppler ultrasonography, make it possible to quantify the indicators of systolic and diastolic myocardial function and various parameters of dyssynchrony. *Conclusion.* To assess the physiology, clinical efficacy and safety of the new method of stimulating the interventricular septum, a more thorough study of the severity of intra- and interventricular dyssynchrony, indicators of global and regional systolic and diastolic function of the left and right ventricles is necessary.

Key words: constant pacing; apical stimulation of the right ventricle; selective stimulation; interventricular dyssynchrony.

Cite as: Komlev A.E., Shitov V.N. Influence of selective stimulation of the right ventricle on electric and mechanical myocardial dyssynchrony. *Bulletin of the Medical Institute REAVIZ. Rehabilitation, Doctor and Health.* 2021;4(52):97-105. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.CLIN.4>

Введение

Известно, что длительная верхушечная стимуляция правого желудочка (ПЖ) приводит к нарушениям систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) [1–3]. Аномальное распространение фронта деполяризации, которое при верхушечной стимуляции соответствует ходу возбуждения при блокаде левой ножке

пучка Гиса, приводит к электрической, а затем и механической межжелудочковой диссинхронии, то есть в изменении нормальной последовательности и временных характеристик фаз сокращения миокарда обоих желудочков. Разность между электромеханической задержкой (время между началом комплекса QRS и началом изгнания крови) для ПЖ и ЛЖ отражает межже-

лудочковую диссинхронию. В норме при доплеровском исследовании транспульмонального и трансаортального потоков различие между началом сокращения ПЖ и ЛЖ не превышает 40 мс [4]. Методом тканевой миокардиальной доплерографии и двумерного анализ миокардиального стрейна при верхушечной стимуляции ПЖ доказано также развитие внутрижелудочковой диссинхронии ЛЖ, которая определяется величиной задержки в механической активации между сегментами межжелудочковой перегородки (МЖП) и задне-боковой стенки ЛЖ [5, 6].

Влияние как межжелудочковой, так и внутрижелудочковой диссинхронии при постоянной правожелудочковой ЭКС с течением времени приводит к снижению фракции выброса ЛЖ [7, 8]. Негативные эффекты правожелудочковой стимуляции особенно неблагоприятно отражаются на прогнозе пациентов с исходно имеющейся систолической сердечной недостаточностью [3].

Селективная стимуляция различных отделов МЖП за счет более физиологичного распространения волны возбуждения позволяет предотвратить ухудшение механической функции миокарда, ассоциированное с постоянной ЭКС [9, 10]. В большинстве исследований продемонстрированы преимущества неверхушечной стимуляции ПЖ, однако нет однозначного мнения о выборе оптимальной позиции стимулирующей головки электрода (различные отделы МЖП, выходной тракт ПЖ) [11, 12]. Также отсутствует единое мнение о надежности использования продолжительности стимулированного комплекса QRS как критерия выбора оптимальной позиции правожелудочкового эндокардиального электрода с точки зрения физиологичности возбуждения и сокращения миокарда [13]. Соответственно, возрастает число исследований, в которых авторы с помощью эхокардиографических технологий оценивают влияние различных вариантов альтернативной правожелудочковой стимуляции на показатели межжелудочковой и внутрижелудоч-

ковой диссинхронии и ремоделирования ЛЖ [14, 15].

Таким образом, поиск, оценка эффективности и целесообразности имплантации электродов в межжелудочковую перегородку и выходной тракт ПЖ является актуальной проблемой на современном этапе развития электрокардиостимуляции.

Цель исследования: изучить динамику показателей электрической и механической желудочковой диссинхронии при традиционной (верхушечной) и альтернативной стимуляции ПЖ с установкой правожелудочкового электрода в МЖП и выходном тракте ПЖ у пациентов с постоянной ЭКС в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

Материалы и методы

В исследование включили 73 пациента (средний возраст $61,0 \pm 2,5$ года, 39 мужчин, 32 женщины) с показаниями к постоянной ЭКС, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензией, без признаков сердечной недостаточности выше 2 ФК по NYHA и перенесенного Q-образующего инфаркта миокарда. Пациенты были разделены на три группы. Пациентам 1-й группы ($n = 39$) стимулирующий желудочковый электрод имплантировали в средний отдел МЖП (подгруппа 1А, $n = 25$) или в выходной тракт ПЖ (подгруппа 1Б, $n = 14$). В контрольную 2-ю группу включили 34 пациента с имплантацией электрода в верхушку ПЖ. Средний процент стимуляции у пациентов обеих групп составил более 80 %.

Критерии включения: атриовентрикулярная блокада 2-й степени типа Мобитц-2 или полная атриовентрикулярная блокада и предполагаемый высокий процент стимуляции ПЖ (не менее 70 %).

Критерии исключения: исходная длительность комплекса QRS более 120 мс; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; перенесенный трансмуральный инфаркт миокарда левого желудочка;

патология клапанного аппарата сердца, требующая хирургического лечения; фракция выброса левого желудочка (ФВ) менее 35 %; хроническая сердечная недостаточность 3–4 ФК на момент включения в исследование; беременность, лактация.

ЭКГ в 12 отведениях и комплексное эхокардиографическое исследование с использованием тканевой миокардиальной доплерографии проводили до операции, перед выпиской из стационара и через два года после имплантации.

В качестве критерия межжелудочковой диссинхронии методом традиционной доплерографии использовали величину разности времени предызгнания между ЛЖ и ПЖ $[(Q - Ao) - (Q - Pa)] > 40$ мс (рис. 1).

При тканевой миокардиальной доплерографии критерием межжелудочковой диссинхронии считали задержку систолического сокращения на уровне базальных сегментов ПЖ и МЖП/задней стенки ЛЖ > 40 мс (рис. 2). В качестве критерия внутрижелудочковой диссинхронии ЛЖ принимали время задержки систолического сокращения между базальными сегментами МЖП и боковой стенки ЛЖ > 60 мс.

Интраоперационно при поиске точки стимуляции при имплантации желудочкового электрода в группах 1 и 2 ориентировались на минимально возможную продолжительность комплекса QRS.

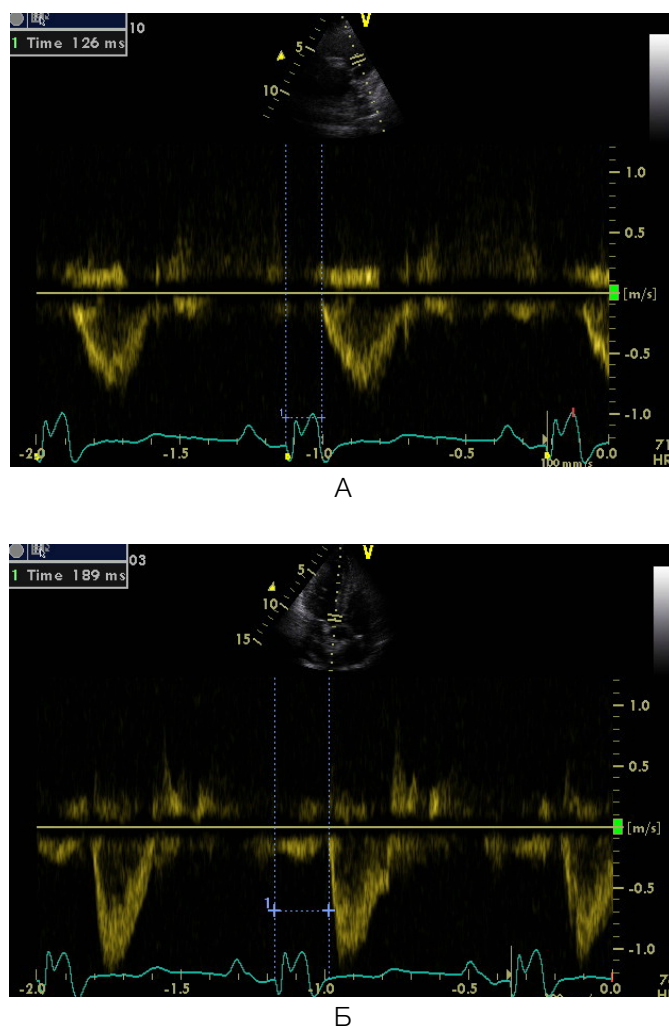


Рис. 1. Допплеровское ЭхоКГ-исследование при стимуляции вершины ПЖ: А. Оценка времени предызгнания из ПЖ. Б. Оценка времени предызгнания из ЛЖ

Fig. 1. Doppler echocardiography with RV apex stimulation A. Estimation of pre-expulsion time from the RV: A. Estimate of pre-fire time from RV. B. Estimation of pre-expulsion time from LV

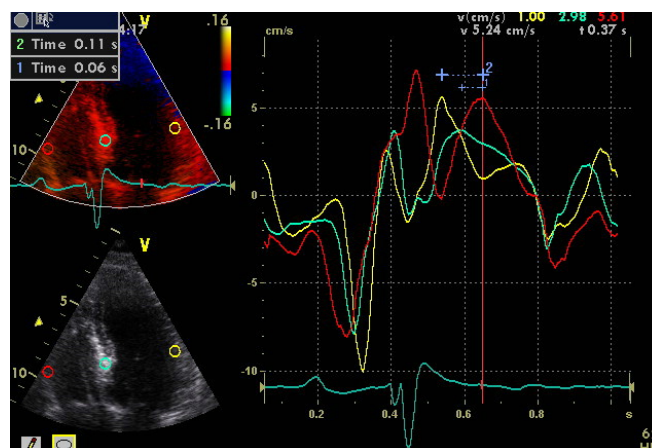


Рис. 2. Метод тканевой миокардиальной доплерографии в оценке межжелудочковой диссинхронии
Fig. 2. The method of tissue myocardial Doppler in the assessment of interventricular dyssynchrony

Результаты исследования

При сравнении параметров электрической межжелудочковой диссинхронии в раннем послеоперационном периоде время активации желудочков в группе альтернативной стимуляции оказалось достоверно меньше, чем в группе с верхушечной стимуляцией (табл. 1). Среднее значение комплекса QRS в 1-й группе не отличалось до и после имплантации: 116 ± 11 мс и 123 ± 14 мс соответственно, $p > 0,05$. Во 2-й группе длительность QRS после имплантации достоверно увеличилась: 105 ± 12 мс и 170 ± 15 мс соответственно, $p < 0,05$, при этом различие между группами после имплантации

также достигло статистической значимости. Значения механической параметров межжелудочковой диссинхронии, оцененной по времени предызгнания из правого и левого желудочка, в 1-й группе до и после имплантации достоверно не отличались (22 ± 5 мс и 29 ± 4 мс). Во 2-й группе эти показатели составили 25 ± 3 мс и 50 ± 6 мс соответственно ($p < 0,05$). Достоверных различий в степени внутрижелудочковой диссинхронии в раннем послеоперационном периоде выявлено не было. Средние значения фракции выброса ЛЖ достоверно не отличались и составили 58 ± 5 и 51 ± 8 ($p > 0,05$) в 1-й и 2-й группах соответственно.

Таблица 1. Параметры межжелудочковой диссинхронии у пациентов с классической (верхушечной) и альтернативной стимуляцией правого желудочка в раннем послеоперационном периоде

Table 1. Parameters of interventricular dyssynchrony in patients with classical (apical) and alternative pacing of the right ventricle in the early postoperative period

Параметр	Группа альтернативной стимуляции (n = 39)	Группа стимуляции вершины (n = 34)	p-value
Длительность QRS, мс (M ± δ)			
до имплантации	116 ± 11	$105 \pm 12^{\#}$	0,3
после имплантации	123 ± 14	$170 \pm 15^{\#}$	0,04
Разность времени предызгнания между ЛЖ и ПЖ, (Q – Ao) – (Q – Pa), мс (M ± δ)			
до имплантации	22 ± 5	$25 \pm 3^{\#}$	0,2
после имплантации	29 ± 4	$50 \pm 6^{\#}$	0,04
Время задержки систолического сокращения между ПЖ и МЖП (базальные сегменты), мс (M ± δ)			
до имплантации	39 ± 9	36 ± 5	0,3
после имплантации	37 ± 8	49 ± 10	0,05

Примечание: # – $p = 0,04$ для внутригруппового сравнения.

Через 2 года после вмешательства время активации желудочков в группе стимуляции МЖП оказалось также достоверно меньше, чем в группе с верхушечной стимуляцией. Среднее значение комплекса QRS в 1-й группе составило 116 ± 11 мс до имплантации и 123 ± 14 мс после ($p > 0,05$). Во 2-й группе эти цифры составили 105 ± 12 мс и 170 ± 15 мс соответственно ($p < 0,05$). Средние значения ФВ ЛЖ до операции в обеих группах достоверно не отличались и составили 58 ± 5 и 51 ± 8 ($p > 0,05$). Длительности QRS сразу после операции и через два года не различались между собой в обеих группах. Значения межжелудочковой диссинхронии, оцененной по времени предызгнания из правого и левого желудочка, в 1-й группе до и после имплантации достоверно не отличались (22 ± 5 мс и 29 ± 4 мс). Во 2-й группе эти показатели составили 25 ± 3 мс и 50 ± 6 мс соответственно ($p < 0,05$). Через два года после имплантации величина данного показателя межжелудочковой диссинхронии составила 32 ± 5 мс и 59 ± 6 мс в 1-й и 2-й группах соответственно ($p < 0,05$) (табл. 2).

Достоверной разницы в отношении показателей внутрижелудочковой диссинхронии и параметров ремоделирования желудочков между группами в течение двух лет

выявлено не было, однако отмечена тенденция к меньшей величине фракции выброса ЛЖ (59 ± 6 % и 50 ± 2 %, $p = 0,05$) и большей частоте митральной регургитации 2-й степени и выше у пациентов в группе верхушечной стимуляции.

При изучении различия между группами альтернативной стимуляции (МЖП и выходного тракта ПЖ) через два года после операции была отмечена тенденция к меньшей величине времени задержки систолического сокращения между ПЖ и МЖП как показателя межжелудочковой диссинхронии при стимуляции ВТПЖ (30 ± 8 мс и 38 ± 10 мс, $p = 0,05$). Достоверные различия в параметрах межжелудочковой диссинхронии, оцененной с помощью тканевой миокардиальной доплерографии, между данными группами выявлены не были (табл. 3).

Следует отметить, что, по-видимому, при сравнении альтернативных точек стимуляции ПЖ особенно важную роль играют исходные нарушения внутрижелудочковой проводимости (нарушения проводимости по правой и ветвям левой ножки пучка Гиса), от которых зависит характер распространения фронта возбуждения в миокарде как при спонтанной электрической активности сердца, так и при ЭКС.

Таблица 2. Параметры межжелудочковой диссинхронии и ФВ ЛЖ у больных с верхушечной и альтернативной стимуляцией правого желудочка через 2 года после имплантации ЭКС

Table 2. Parameters of interventricular dyssynchrony and LVEF in patients with apical and alternative right ventricular pacing 2 years after pacemaker implantation

Параметр	Группа альтернативной стимуляции, $M \pm \delta$ (n = 39)	Группа стимуляции верхушки, $M \pm \delta$ (n = 34)	p-value
Длительность QRS, мс	123 ± 14	170 ± 15	0,04
Разность времени предызгнания между ЛЖ и ПЖ, (Q – Ao) – (Q – Pa), мс	32 ± 5	59 ± 6	0,04
Время задержки систолического сокращения между ПЖ и МЖП (базальные сегменты), мс	38 ± 10	69 ± 11	0,04
ФВлж, %	59 ± 6	50 ± 2	0,05
Митральная регургитация 2-й степени и выше, %	15 %	22 %	0,06

Таблица 3. Параметры межжелудочковой диссинхронии и ФВ ЛЖ у пациентов со стимуляцией МЖП и выносящего тракта правого желудочка через 2 года после имплантации ЭКС

Table 3. Parameters of interventricular dyssynchrony and LVEF in patients with IVS and right ventricular outflow tract stimulation 2 years after pacemaker implantation

Параметр	Группа стимуляции ВТПЖ, $M \pm \delta$ (n = 14)	Группа стимуляции сред- ней трети МЖП, $M \pm \delta$ (n = 25)	p-value
Длительность QRS, мс	113 $\pm$ 12	123 $\pm$ 14	0,04
Разность времени предызгнания между ЛЖ и ПЖ, (Q – Ao) – (Q – Pa), мс	30 $\pm$ 5	32 $\pm$ 6	0,2
Время задержки систолического сокращения между ПЖ и МЖП (базальные сегменты), мс	30 $\pm$ 8	38 $\pm$ 10	0,05
ФВлж, %	58 $\pm$ 5	59 $\pm$ 3	Н.д.

При сравнении клинических исходов у пациентов с различными видами стимуляции ПЖ на сроках до двух лет от начала постоянной ЭКС была выявлена тенденция к снижению характеристик качества жизни и толерантности к физической нагрузке в группе верхушечной стимуляции по сравнению с альтернативной. Летальных исходов за два года наблюдения не было ни в одной из групп.

Выводы

На сегодняшний день проблема поиска оптимальных мест стимуляции при наличии показаний к постоянной ЭКС остается до конца не решенной. Альтернативная стимуляция ПЖ по сравнению с верхушечной характеризуется меньшей степенью межжелудочковой диссинхронии как непосредственно после операции, так и в отдаленном периоде. Для оценки физиологичности,

клинической эффективности и безопасности нового метода стимуляции межжелудочковой перегородки необходимо более тщательное изучение выраженности внутри- и межжелудочковой диссинхронии, показателей систолической и диастолической функции левого и правого желудочков. Новые эхокардиографические технологии, в том числе тканевая миокардиальная доплерография, позволяют количественно оценивать показатели не только глобальной, но и региональной систолической и диастолической функции миокарда и различные параметры диссинхронии. Однако на сегодняшний день не продемонстрировано преимуществ какого-либо из различных эхокардиографических критериев внутри- и межжелудочковой диссинхронии для оценки ремоделирования сердца при постоянной ЭКС.

Литература/References

- 1 Lieberman R., Padeletti L., Schreuder J., Jackson K., Michelucci A., Colella A. et al. Ventricular pacing lead location alters systemic hemodynamics and left ventricular function in patients with and without reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(8):1634-1641. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.04.099>
- 2 Sweeney M.O., Hellkamp A.S., Ellenbogen K.A., Greenspon A.J., Freedman R.A., Lee K.L. et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation.* 2003;107:2932-2937. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000072769>
- 3 Khurwolah MR, Yao J, Kong XQ. Adverse Consequences of Right Ventricular Apical Pacing and Novel Strategies to Optimize Left Ventricular Systolic and Diastolic Function. *Curr Cardiol Rev.* 2019;15(2):145-155. <https://doi.org/10.2174/1573403X15666181129161839>
- 4 Rouleau F., Merheb M., Geffroy S., Berthelot J., Chaleil D., Dupuis J.M. et al., Echocardiographic Assessment of the Interventricular Delay of Activation and Correlation to the QRS Width in Dilated Cardiomyopathy.

- Pacing and Clinical Electrophysiology.* 2001;24:1500-1506. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2001.01500.x>
- 5 Liu WH, Chen MC, Chen YL, Guo BF, Pan KL, Yang SH et al. Right ventricular apical pacing acutely impairs left ventricular function and induces mechanical dyssynchrony in patients with sick sinus syndrome: a real-time three-dimensional echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:224-9. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.08.045>
 - 6 Lupi G., Sassone B., Badano L., Peraldo C., Gaddi O., Sitges M. et al. Effects of right ventricular pacing on intra-left ventricular electromechanical activation in patients with native narrow QRS. *Am J Cardiol.* 2006;98(2):219-222. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.01.077>
 - 7 Tops LF, Schalij MJ, Holman ER, van Erven L., van der Wall E.E, Bax J.J. Right ventricular pacing can induce ventricular dyssynchrony in patients with atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(8):1642-1648. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.05.072>
 - 8 Schmidt M, Bromsen J, Herholz C., Adler K., Neff F., Kopf C. et al. Evidence of left ventricular dyssynchrony resulting from right ventricular pacing in patients with severely depressed left ventricular ejection fraction. *Europace.* 2007;9(1):34-40. <https://doi.org/10.1093/europace/eul131>
 - 9 Parekh S., Stein K.M. Selective site pacing: Rationale and practical application. *Curr. Cardiol. Rep.* 2008;10:351-359. <https://doi.org/10.1007/s11886-008-0057-6>
 - 10 Sweeney M.O., Prinzen F.W. A new paradigm for physiologic ventricular pacing. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47(2):282-288. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.029>
 - 11 De Cock C.C., Giudici M.C., Twisk J. Comparison of the haemodynamic effects of right ventricular outflow-tract pacing with right ventricular apex pacing: a quantitative review. *Europace.* 2003;5(3):275-278. [https://doi.org/10.1016/S1099-5129\(03\)00031-X](https://doi.org/10.1016/S1099-5129(03)00031-X)
 - 12 Alhous M.H.A., Small G.R., Hannah A., Hillis G.S., Frenneaux M., Broadhurst P.A. Right ventricular septal pacing as alternative for failed left ventricular lead implantation in cardiac resynchronization therapy candidates. *Europace.* 2015;17:94-100. <https://doi.org/10.1093/europace/euu259>
 - 13 Peschar M., de Swart H., Michels K.J. Reneman R.S., Prinzen F.W. Left ventricular septal and apex pacing for optimal pump function in canine hearts. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(7):1218-1226. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00091-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00091-3)
 - 14 Yu C.M., Lin H., Fung W.H., Zhang Q, Kong S.L., Sanderson J.E. Comparison of acute changes in left ventricular volume, systolic and diastolic functions, and intraventricular synchronicity after biventricular and right ventricular pacing for heart failure. *Am Heart J.* 2003;145(5):E18. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(03\)00071-1](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00071-1)
 - 15 Pitzalis M.V., Iacoviello M., Romito R., Massari F., Rizzon B., Luzziet G. et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1615-22. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02337-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02337-9)

Благодарности. Авторы выражают благодарность доктору медицинских наук Сапельникову О.В. и кандидату медицинских наук Гришину И.Р. за помощь в планировании исследования и непосредственное выполнение операций имплантации постоянного ЭКС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторская справка

**Комлев Алексей
Евгеньевич**

врач-кардиолог отдела сердечно-сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия
ORCID 0000-0001-6908-7472

Вклад в статью 50 % – разработка дизайна исследования, сбор и анализ клинического материала

**Шитов Виктор
Николаевич**

врач УЗД, младший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия
ORCID 0000-0002-5736-5698

Вклад в статью 50 % – сбор и анализ клинического материала

РЕКОНСТРУКТИВНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ОПЕРАЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (10-ЛЕТНИЙ ОПЫТ)

С.А. Ходырев, В.М. Самойленко, Р.М. Шабает

Филиал Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Москва

Резюме. *Целью исследования* является улучшение качества жизни женщин с раком молочной железы (РМЖ) и высоким риском его развития путем выполнения одномоментной или отсроченной реконструкции утраченных молочных желез (МЖ). *Задачами исследования* явились уточнение критериев отбора пациенток на проведение профилактической мастэктомии; выработка хирургической тактики при лечении РМЖ и высоком риске его развития; оценка онкологической безопасности кожесохранной мастэктомии (КМЭ); уточнение способов реконструкции МЖ; анализ послеоперационных осложнений, в том числе влияния неоадъювантной полихимиотерапии (ПХТ) при одномоментной реконструкции МЖ на их частоту и определение возможных путей их предотвращения. *Материал и методы.* В проспективное контролируемое исследование включено 258 пациенток, перенесших хирургическое лечение в нашем отделении в период с 2007 года по 2016 год. Критериями включения пациенток в исследование явились: проведение радикального хирургического лечения по поводу РМЖ как изолированно, так и в сочетании с реконструкцией утраченной МЖ; носительство герминальных мутаций в генах-супрессорах опухолевой пролиферации BRCA1 и BRCA2, наличие родственниц I степени родства, страдающих РМЖ, перенесенный ранее BRCA-ассоциированный РМЖ; желание пациенток с многократно рецидивирующими пролиферативными доброкачественными заболеваниями МЖ, не поддающимися консервативному и оперативному лечению, воспользоваться хирургическим методом профилактики РМЖ с одномоментным восстановлением МЖ. *Результаты.* Согласно опроснику депрессивности Бека, в первой группе пациенток у 72 % наблюдался критический и высокий уровень депрессивности, в то время как у пациенток, перенесших радикальную мастэктомию (РМЭ) с одномоментной реконструкцией, подобных уровней депрессивности не наблюдалось. При этом относительно благополучное психологическое состояние пациенток с низким уровнем депрессивности наблюдали у 17 из 21 пациентки группы РМЭ + отсроченная реконструкция (что составило 81 % группы), у 21 из 22 пациенток группы РМЭ + одномоментная реконструкция (95 % группы), и лишь у 5 из 43 пациенток группы РМЭ (12 % группы) ($\chi^2 = 51,6$; критическое значение 9,2 при $p \leq 0,01$). *Выводы.* При анализе полученных результатов мы еще раз убедились в онкологической безопасности КМЭ с одномоментной реконструкцией МЖ при соблюдении определенных требований. При наличии соответствующих условий возможно сохранение САК в ходе КМЭ. Профилактическая КМЭ с одномоментной реконструкцией МЖ является способом выбора у пациенток с высоким риском развития РМЖ при соблюдении соответствующих критериев отбора и желании пациентки.

Ключевые слова: качество жизни, рак молочной железы, радикальная мастэктомия, кожесохранная мастэктомия.

Для цитирования: Ходырев С.А., Самойленко В.М., Шабает Р.М. Реконструктивно-восстановительные операции в комплексном лечении рака молочной железы (10-летний опыт). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2021;4(52):106-119. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.CLIN.6>



RECONSTRUCTIVE SURGERY IN THE COMPLEX TREATMENT OF BREAST CANCER (10 YEARS OF EXPERIENCE)

S.A. Khodyrev, V.M. Samoilenko, R.M. Shabaev

Branch of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Moscow

Abstract. *The aim of the study* is to improve the quality of life of women with breast cancer (BC) and a high risk of its development by performing one-stage or delayed reconstruction of the lost breast. *The objectives of the study were:* to clarify the criteria for selecting patients for prophylactic mastectomy; development of surgical tactics in the treatment of breast cancer and a high risk of its development; assessment of oncological safety of LME; clarification of the methods of reconstruction of the breast; analysis of postoperative complications, including the effect of neoadjuvant PCT during simultaneous breast reconstruction on their frequency, and determination of possible ways to prevent them. *Material and methods.* The prospective controlled study included 258 patients who underwent surgical treatment in our department between 2007 and 2016. The criteria for the inclusion of patients in the study were: carrying out radical surgical treatment for breast cancer, both in isolation and in combination with the reconstruction of the lost breast; carriage of germline mutations in the tumor suppressor genes BRCA1 and BRCA2, the presence of first-degree relatives suffering from breast cancer, previous BRCA-associated breast cancer; the desire of patients with multiple recurrent proliferative benign breast diseases that are not amenable to conservative and surgical treatment to use the surgical method of breast cancer prophylaxis with immediate restoration of the breast. *Results.* According to the Beck Depression Questionnaire, 72 % of patients in the first group of patients had a critical and high level of depression, while patients who underwent CME with one-stage reconstruction did not have such levels of depression. At the same time, a relatively favorable psychological state of patients with a low level of depression was observed in 17 of 21 patients in the RME + delayed reconstruction group (which amounted to 81% of the group), in 21 of 22 patients in the RME + simultaneous reconstruction group (95% of the group), and only in 5 of 43 patients in the RME group (12% of the group) ($\chi^2 = 51.6$; critical value 9.2 at $p \leq 0.01$). *Conclusions.* When analyzing the results obtained, we once again became convinced of the oncological safety of LME with a one-stage reconstruction of the breast, subject to certain requirements. In the presence of appropriate conditions, it is possible to preserve the SAC during the LME. Preventive LME with simultaneous breast reconstruction is the method of choice in patients with a high risk of developing breast cancer, subject to the appropriate selection criteria and the patient's desire.

Key words: quality of life, mammary cancer, radical mastectomy, skin-preserving mastectomy.

Cite as: Khodyrev S.A., Samoilenko V.M., Shabaev R.M. Reconstructive surgery in the complex treatment of breast cancer (10 years of experience). *Bulletin of the Medical Institute REAVIZ. Rehabilitation, Doctor and Health.* 2021;4(52):106-119. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.CLIN.6>

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей онкологической патологией среди женского населения и по данным Каприна А.Д. и соавт. [1] в 2015 году составил 20,9 % в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. В 2015 году в России впервые выявлен 66621 новый случай заболевания РМЖ. Лечение РМЖ должно быть мультидисциплинарным, направленным не только на первичный очаг, но и на организм пациентки в целом, и включать в себя хирургический этап, по-

лихимиотерапию (ПХТ) и лучевую терапию и их комбинацию.

К факторам, способствующим развитию РМЖ, относятся: генетическая предрасположенность (наличие мутаций в генах-супрессорах опухолевой пролиферации *BRCA1* и *BRCA2*); особенности репродуктивной системы (начало менструации в возрасте до 12 лет, наступление менопаузы после 55 лет, отсутствие беременностей, либо поздние роды, отсутствие лактации, заболевания яичников и матки и т.д.); образ жизни (ожирение, отсутствие регулярных

физических упражнений, употребление в пищу высококалорийной пищи с высоким содержанием жиров и алкоголя); эндокринно-метаболические, дисгормональные доброкачественные заболевания молочных желез (МЖ) – пролиферативные формы мастопатии, не поддающиеся консервативному и оперативному лечению; экзогенные факторы.

Основной целью хирургического лечения РМЖ является избавление пациентки от рака с сохранением оптимальных эстетических результатов, а также определение тактики адъювантного лечения. Реконструкция молочной железы (МЖ), выполненная пациентке, перенесшей радикальную мастэктомию (РМЭ) по поводу рака, позволяет исключить эстетические дефекты со стороны МЖ и минимизировать психологические последствия в связи с утратой МЖ. Однако остаются спорными сроки выполнения реконструкции (одномоментная или отсроченная) МЖ после радикального лечения.

Одномоментная реконструкция МЖ конечно же считается наиболее оптимальной, позволяющей восстановить МЖ максимально идентичной утраченной с минимальным количеством хирургических вмешательств. Сама по себе отсроченная реконструкция МЖ любым способом подразумевает проведение пациентке повторного хирургического вмешательства разной степени сложности с сопровождающими его процедурами, а именно адекватное анестезиологическое пособие, послеоперационная терапия сопровождения и т.д. К тому же отсроченная реконструкция МЖ сопровождается особенностями как в выборе способа реконструкции (собственные ткани и их комбинация с эндопротезом, одноэтапная или двухэтапная), так и окончательным эстетическим результатом [6].

Общеизвестно, что на выживаемость пациенток, страдающих РМЖ, влияет множество прогностических факторов, одним из которых являются молекулярно-биологические характеристики опухоли. В

частности, наиболее агрессивно протекают случаи заболевания Базальноподобного РМЖ и HER2-зависимого РМЖ, при которых прогрессирование онкопроцесса возникает зачастую на первом году после проведенного всего комплекса лечебных мероприятий (ПХТ + РМЭ) несмотря на стадию онкопроцесса. Бурно развивающаяся таргетная терапия моноклональными антителами (трастузумаб, пертузумаб и др.) улучшает показатели выживаемости этих пациенток, но полностью не снимает эту проблему.

Радикальная резекция МЖ с адъювантной лучевой терапией является безопасной альтернативой РМЭ для пациенток с ранним РМЖ [5]. Однако одной трети пациенток с большими размерами опухоли (от 5 см и более), а также мультифокальной формой заболевания показано выполнение РМЭ в связи с неудовлетворительными эстетическими результатами после органосохранной операции, высоким риском локального рецидива [3].

Впервые кожесохранная мастэктомия (КМЭ) с максимальным сохранением кожных лоскутов с целью последующей реконструкции МЖ описана Toth B.A. и Lappert P. в 1991 году [11]. В ходе КМЭ единым блоком должна удаляться вся железистая ткань МЖ с сосково-ареолярным комплексом (САК), а также фрагмент кожи в месте ранее выполненной биопсии опухоли. При этом кожный чехол и субмаммарная складка сохраняются [7]. Благодаря сохранению исходного кожного чехла получается оптимальный эстетический результат, исключаящий в большинстве случаев необходимость проведения корректирующих операций на контрлатеральной МЖ для достижения симметрии. Кроме того, уменьшается количество послеоперационных рубцов и объем перемещаемых покровных тканей (кожи), не соответствующих по структуре, цвету, наличию волосяного покрова [8]. Комбинация онкологического и реконструктивного этапов лечения является также экономически целесообразной в связи с

уменьшением количества госпитализаций пациенток, уменьшением сроков нетрудоспособности [9]. Такой подход является эффективным в лечении пациенток с ранним РМЖ и протоковой карциномой *in situ* (DCIS) при наличии противопоказаний для органосохранного лечения. КМЭ с одномоментной реконструкцией также может быть эффективна у пациенток, страдающих РМЖ на фоне ранее перенесенной аугментационной маммопластики, и является альтернативой органосохранному лечению, подразумевающему адъювантную лучевую терапию [4].

Признание и популярность КМЭ с одномоментной реконструкцией растет как среди пациенток, так и среди практикующих хирургов. Опрос хирургов, оперирующих пациенток по поводу РМЖ, в 2008 году (США, штат Калифорния) показал, что 90 % врачей довольны онкологическим радикализмом при раннем РМЖ, 70 % врачей согласны с тем, что эстетический внешний вид при КМЭ с одномоментной реконструкцией превосходит результаты после стандартной РМЭ [10].

В последнее время проводятся исследования о влиянии лучевой терапии на результаты одномоментной реконструкции МЖ, изучаются вопросы онкологического радикализма при сохранении САК, целесообразность использования эндоскопической мастэктомии, биологических материалов для дополнительного укрытия эндопротеза, установленного под большую грудную мышцу.

Начиная наше исследование, мы предположили, что выполнение реконструкции МЖ позволит нам сохранить пациенток, перенесших лечение по поводу РМЖ, в окружающем их социуме, снизить частоту и тяжесть психосоциальной дезадаптации. При наличии высокого риска развития РМЖ выполнение профилактических операций с одномоментной реконструкцией, по нашему мнению, позволит женщине избавиться от ежедневного стресса из-за боязни возникновения онкозаболевания.

Целью исследования: улучшение качества жизни женщин с РМЖ и высоким риском его развития путем выполнения одномоментной или отсроченной реконструкции утраченных МЖ.

Задачами исследования: уточнение критериев отбора пациенток на проведение профилактической мастэктомии; выработка хирургической тактики при лечении РМЖ и высоком риске его развития; оценка онкологической безопасности КМЭ; уточнение способов реконструкции МЖ; анализ послеоперационных осложнений, в том числе влияния неоадъювантной ПХТ при одномоментной реконструкции МЖ на их частоту, и определение возможных путей их предотвращения.

Материал и методы

В проспективное контролируемое исследование включено 258 пациенток, перенесших хирургическое лечение в нашем отделении в период с 2007 года по 2016 год.

Критериями включения пациенток в наше исследование явились: проведение радикального хирургического лечения по поводу РМЖ как изолированно, так и в сочетании с реконструкцией утраченной МЖ; носительство герминальных мутаций в генах-супрессорах опухолевой пролиферации *BRCA1* и *BRCA2*, наличие родственниц I степени родства, страдающих РМЖ, перенесенный ранее *BRCA*-ассоциированный РМЖ; желание пациенток с многократно рецидивирующими пролиферативными доброкачественными заболеваниями МЖ, не поддающимися консервативному и оперативному лечению, воспользоваться хирургическим методом профилактики РМЖ с одномоментным восстановлением МЖ. Конечно же спорным является выполнение профилактической мастэктомии пациенткам с многократно рецидивирующими пролиферативными доброкачественными заболеваниями МЖ, не поддающиеся консервативному и оперативному лечению. Помимо того, что наличие доброкачествен-

ных пролиферативных заболеваний МЖ с различной степенью выраженности атипии протокового эпителия уже несёт в себе риск возникновения РМЖ, неоднократные секторальные резекции, в связи с постоянным рецидивированием доброкачественных новообразований МЖ, приводят к появлению у пациентки страха перед очередным рецидивом, «психической зависимости» от очередного посещения врача-онколога, страха возникновения РМЖ, боязни послеоперационной боли, и, что не маловажно, нарушению эстетического внешнего вида МЖ в связи с их деформацией, формированием гипертрофических послеоперационных рубцов, асимметрией сосково-ареоларных комплексов (САК). Стремление достичь полного здоровья у наших пациенток, их психосоциальной адаптации в семье, обществе позволило нам рассматривать наличие рецидивирующих пролиферативных доброкачественных заболеваний МЖ как один из критериев отбора пациенток для проведения им ПМ с одномоментной реконструкцией МЖ.

Все пациентки разделены по объему выполненного хирургического пособия на три группы: I группа – 170 пациенток (65,9 %), которым выполнена РМЭ по поводу РМЖ, но не производилось одномоментное или отсроченное восстановление МЖ; II группа – 80 пациенток (31,0 %), которым после радикального резекционного этапа лечения РМЖ выполнено восстановление МЖ как одномоментное, так и отсроченное, III группа – 8 пациенток (3,1 %) с высоким риском развития РМЖ, которым выполнено подкожное удаление МЖ с сохранением САК с одномоментным их восстановлением.

Возраст пациенток колебался от 15 до 70 лет и старше, в основном это были пациентки трудоспособного и репродуктивного возраста (табл. 1).

При анализе стадии РМЖ установлено, что преобладали I и II стадии заболевания (табл. 2).

Таблица 1. Распределение пациенток по возрасту

Table 1. Distribution of patients by age

Группа	Возраст пациенток					
	15–29 лет	30–39 лет	40–49 лет	50–59 лет	60–69 лет	70 лет и старше
I группа (n = 170)	1	17	48	53	36	15
II группа (n = 80)	1	20	38	18	3	–
III группа (n = 8)	2	1	5	–	–	–

Таблица 2. Распределение пациенток в I и II группах по стадиям заболевания и статистическая значимость различий между группами по этому признаку

Table 2. Distribution of patients in groups I and II according to the stages of the disease and the statistical significance of differences between groups for this feature

Группа	Стадия заболевания						
	I стадия	IIa стадия	IIb стадия	IIIa стадия	IIIb стадия	IIIc стадия	IV стадия
I группа (n = 170)	45	51	20	22	14	4	14
II группа (n = 80)	29	36	8	5	1	1	–
Точный критерий Фишера	0,138	0,023*	0,830	0,129	0,042*	1,000	–

Статистически значимых различий между первой и второй группами по стадиям I, IIb, IIIa и IIIc не было, при этом IIa стадия РМЖ встречалась в группе II в 1,5 раза чаще, чем в группе I ($p = 0,023$), а IIIb стадия, напротив диагностирована во II группе в 6,3 раза реже, чем в I (1,3 % и 8,2 %, соответственно; $p = 0,042$). Таким образом, значимые отличия в качественном составе по стадиям заболевания в совокупности с возрастом пациенток обусловлены выбранными нами критериями отбора в группы.

Пациенткам I группы (65,9 %) была выполнена традиционная радикальная мастэктомия по Мадену. Радикальный резекционный этап пациенткам II группы выполнялся по общепринятой методике, при этом 43-м пациенткам (16,7 %) была выполнена традиционная радикальная мастэктомия по Мадену, 36-ти пациенткам (13,9 %) – КМЭ, радикальная резекция МЖ была выполнена одной пациентке (0,4 %) с раком Педжета (без признаков инвазивного компонента по результатам планового гистологического исследования операционного материала). В III группе всем пациенткам была выполнена простая билатеральная подкожная мастэктомия с сохранением САК без аксиллярной лимфаденэктомии (рис. 1).

В двух случаях пациенткам с BRCA-ассоциированным РМЖ с профилактической целью выполнена контрлатеральная профилактическая подкожная мастэктомия. С целью достижения симметрии 21-й пациентке II группы выполнена коррекция контрлатеральной МЖ (аугментационная маммопластика, редукционная мастопексия). При выполнении КМЭ соблюдались все принципы онкорадикализма, а именно толщина сохраняемого кожного-жирового лоскута составляла не более 0,5 см, иссекался фрагмент кожи, где выполнялась первичная биопсия опухоли, проводился срочный цитологический контроль на наличие атипичных клеток с внутренней поверхности оставляемых тканей в проекции расположения опухоли, удаление восьми и более аксиллярных лимфоузлов в ходе аксиллярной лимфаденэктомии. Органосохранное лечение (радикальная секторальная резекция и т.д.) даже при ранних формах онкопроцесса, DCIS, биопсия сторожевого лимфоузла на диагностическом этапе нами не выполнялись в связи с ограниченными техническими возможностями (отсутствие необходимой аппаратуры).



Рис. 1. Распределение видов оперативных вмешательств в группах

Fig. 1. Distribution of types of surgical procedures in groups

Из гистологических форм РМЖ (рис. 2) преобладал инфильтративный протоковый рак (197 случаев, 76,3 %), инфильтративный протоковый рак с преобладанием внутрипротокового компонента (12 случаев, 4,7 %), инфильтративный дольковый рак в 17-ти случаях (6,6 %), рак Педжета в трех случаях (1,2 %), DCIS в шести случаях (2,3 %), LCIS в пяти случаях (1,9 %), единичные случаи редких форм рака (рак с метapлазией, медуллярный рак, секреторный рак, тубулярный рак, апокринный рак, саркома) в восьми случаях (3,1 %). В двух случаях (0,8 %) морфологическая верификация диагноза не выполнена по техническим причинам. В III группе по результатам планового гистологического исследования удаленного операционного материала во всех случаях получена морфологическая картина фиб-

розно-кистозной мастопатии с очагами пролиферации и апокринизации эпителия протоков, склерозирующего аденоза, фиброаденом МЖ смешанного строения.

Среди молекулярно-биологических подтипов РМЖ (рис. 3) Люминальный А тип выявлен в 98-ми случаях (38 %), Люминальный В HER2-отрицательный в шести случаях (2,3 %), Люминальный В HER2-положительный в 65-ти случаях (25,2 %), HER2-положительный в 28-ми случаях (10,9 %), Базальноподобный в 32-х случаях (12,4 %), в 19-ти случаях (7,4 %) рецепторный статус не определен по различным причинам (полный лечебный патоморфоз опухоли на фоне неoadъювантного лечения, выполнение радикального хирургического лечения не в нашем стационаре, выписка пациенток из стационара без лечения и др.).



Рис. 2. Распределение морфологических форм рака молочной железы

Fig. 2. Distribution of morphological forms of breast cancer

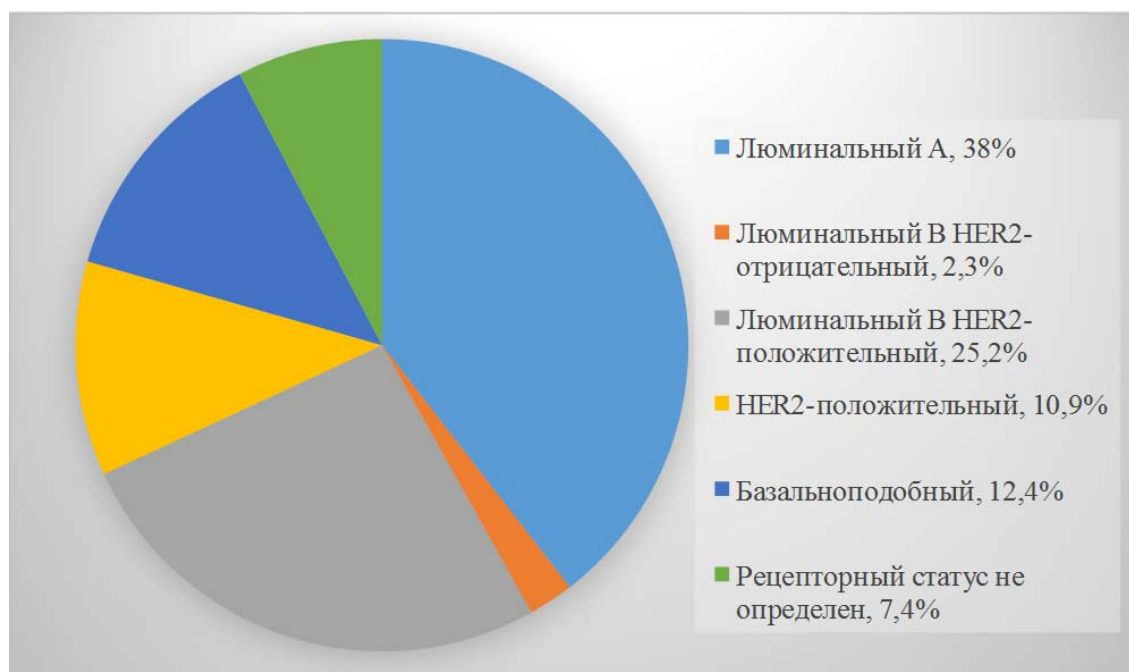


Рис. 3. Молекулярно-биологические типы РМЖ
Fig. 3. Molecular biological types of breast cancer

Билатеральный РМЖ выявлен у пяти пациенток (1,9 %) I группы (в одном случае синхронный РМЖ, в четырех случаях метасинхронный РМЖ), у восьми пациенток (2,8 %) II группы, из них у трех пациенток с носительством мутации генов BRCA1/2, диагностирован рак контрлатеральной МЖ (в двух случаях метасинхронный, в одном случае синхронный), в одном случае диагностирован синхронный РМЖ (HER2-положительный тип), у четырех пациенток метасинхронный рак диагностирован через 6 месяцев – 11 лет после лечения первичного онкопроцесса. У одной пациентки BRCA-ассоциированный метасинхронный РМЖ сочетался с раком яичников. У шести пациенток (2,3 %) I группы РМЖ сочетался с раком яичника, раком почки, меланомой кожи, раком ободочной кишки.

Одномоментная реконструкция МЖ выполнена 61-й пациентке II группы (23,6 %), всем пациенткам III группы (3,1 %), отсроченная реконструкция МЖ выполнена 19-ти пациенткам II группы (7,4 %) в среднем через 1–3 года после первичного лечения РМЖ. При этом собственные ткани использовались в 51-м случае (57,9 %), эндопро-

тезы в 19-ти случаях (21,6 %) изолированно и 18-ти случаях (20,5 %) в комбинации с собственными тканями. Пациенткам I группы по показаниям проводилась неоадъювантная (при T2N+), адъювантная ПХТ (стадия РМЖ IIa и выше, Базальноподобный РМЖ), антиэстрогенотерапия (Люминальный А, Люминальный В тип РМЖ), таргетная терапия (HER2-положительный тип РМЖ). Исключением являлись пациентки возрастной группы 60 лет и старше, в постменопаузе, которым назначалась антиэстрогенотерапия в монорежиме. Из других видов лечения пациенток II группы при одномоментной реконструкции МЖ из 61-го случая в 25-ти нами проведена неоадъювантная ПХТ по схеме FAC (из них одной пациентке с I стадией РМЖ в дальнейшем мы не проводили адъювантную ПХТ, в 24-х случаях проведена адъювантная ПХТ, при чем в зависимости от молекулярно-биологического подтипа РМЖ, степени лечебного патоморфоза проводилась замена схемы FAC на DA, в одном случае пациентке в послеоперационном периоде проведена лучевая терапия в связи с выявлением опухолевых клеток по краю резекции желе-

зистой ткани МЖ), в 27-ми случаях проведена адъювантная ПХТ (FAC или DA в зависимости от молекулярно-биологического подтипа РМЖ), в трех случаях была назначена адъювантная антиэстрогенотерапия, в шести случаях пациенткам с I стадией РМЖ проведено только хирургическое лечение. Проведение ПХТ в любом из режимов в ходе ранее перенесенного комбинированного лечения 19-ти пациенткам II группы с отсроченной реконструкцией нами не оценивалось в связи с отсутствием какого-либо влияния на частоту и характер развившихся послеоперационных осложнений. Пациенткам III группы по характеру патологии проведение какого-либо дополнительного лечения не планировалось. Двусторонняя овариэктомия проводилась пациенткам I и II групп с сохраненной функцией яичников при наличии гормонзависимого (Люминальный А, Люминальный В тип РМЖ) РМЖ как этап антиэстрогенотерапии с последующим назначением тамоксифена, ингибиторов ароматазы.

Течение послеоперационного периода у пациенток I группы было закономерным. Период лимфорреи из постмастэктомической области составлял в среднем от 7 до 21 дня, пункционное ведение позволило купировать лимфоррею без дополнительных хирургических вмешательств. Лимфостаз верхней конечности IV типа (по Leis H.P. и соавт., 1966) на стороне РМЭ в отсроченном периоде (через 2–3 года) был отмечен у 22-х пациенток. В одном случае у пациентки через два года после проведенного лечения на фоне прогрессирования онкопроцесса в виде метастазов в над- и подключичные ипсилатеральные лимфоузлы развились лимфедема верхней конечности, тромбоз подключичной вены на стороне РМЭ.

Характер развившихся осложнений у пациенток II и III групп варьирует в зависимости от объема резекционного этапа и способа реконструкции. При изолированном использовании собственных тканей (TRAM-лоскут, TD-лоскут) со стороны донорской зоны зафиксировано 12 осложне-

ний (в двух случаях (3,9 %) – серома, в двух случаях (3,9 %) – пролабирование и в одном случае (1,9 %) – грыжа передней брюшной стенки, в одном случае (1,9 %) – кровотечение в раннем послеоперационном периоде, в четырех случаях (7,8 %) – краевой некроз операционной раны передней брюшной стенки, в двух случаях (3,9 %) – частичный некроз САК после профилактической мастэктомии), со стороны перемещаемых тканей – частичный некроз перемещенного лоскута в трех случаях (5,8 %), формирование липогранулемы в двух случаях (3,9 %). При использовании эндопротезов и их комбинации с собственными тканями (TD-лоскут) осложнений со стороны донорской области не выявлено, отмечен в шести случаях (16,2 %) частичный некроз постмастэктомического лоскута, в одном случае (2,7 %) – частичный некроз САК, в одном случае – полный некроз САК (2,7 %), в пяти случаях (13,5 %) – частичный некроз перемещенного TD-лоскута (неоареола из кожного фрагмента перемещаемых тканей), в пяти случаях (13,5 %) сформировалось парапротезное лимфоцеле, в одном случае (2,7 %) – нагноение ложа эндопротеза, в двух (5,4 %) случаях произошла протрузия эндопротеза, в двух (5,4 %) случаях впоследствии развилась капсулярная контрактура 2 степени по Baker.

Несмотря на такое количество, большинство осложнений носили временный характер, купированы консервативными методами лечения, и только в пяти случаях (5,6 %) потребовалось использование альтернативного способа реконструкции МЖ.

Результаты

На начальных этапах нашего исследования мы оценили качество жизни пациенток, перенесших радикальное лечение по поводу РМЖ [2]. В него вошли 86 женщин, из них 43-м пациенткам выполнена РМЭ, 22-м пациенткам выполнена одномоментная реконструкция МЖ, 21-й пациентке отсроченная реконструкция МЖ.

Согласно опроснику депрессивности Бека, в первой группе пациенток у 72 % наблюдался критический и высокий уровень депрессивности, в то время как у пациенток, перенесших РМЭ с одномоментной реконструкцией, подобных уровней депрессивности не наблюдалось (рис. 4). При этом относительно благополучное психологическое состояние пациенток с низким уровнем депрессивности наблюдали у 17-ти из 21-й пациентки группы РМЭ + отсроченная реконструкция (что составило 81 % группы), у 21-й из 22-х пациенток группы РМЭ + одномоментная реконструкция (95 % группы), и лишь у 5-ти из 43-х пациенток группы РМЭ (12 % группы) ($\chi^2 = 51,6$; критическое значение 9,2 при $p \leq 0,01$).

При оценке развившихся послеоперационных осложнений в призме проведения неоадъювантной ПХТ установлено, что среди 25-ти пациенток II группы с неоадъювантной ПХТ зафиксировано 10 случаев осложнений (из них три при изолированном использовании собственных тканей, семь при комбинированном использовании собственных тканей и эндопротеза), у 27-ми пациенток II группы без неоадъювантной ПХТ диагностировано 15 случаев осложнений (из них четыре при изолированном использовании собственных тканей, 11 при комбинированном использовании соб-

ственных тканей и эндопротеза), а у 19-ти пациенток II группы с отсроченной реконструкцией развилось 10 случаев осложнений (из них восемь при изолированном использовании собственных тканей, два при комбинированном использовании собственных тканей и эндопротеза). Из пяти случаев осложнений, развившихся у пациенток III группы, четыре связаны с недостаточным кровоснабжением оставляемых тканей (частичный и полный некроз САК, некроз постмастэктомического лоскута), в одном случае развилось парапротезное лимфоцеле, купированное пункционным способом. Наличие ишемических нарушений со стороны постмастэктомических лоскутов обусловлено соблюдением максимального радикализма при кожесохранном удалении железистой ткани.

Прогрессирование онкопроцесса у пациенток I группы зафиксировано в 22-х случаях (8,1 %), из них на первом году наблюдения в 12 случаях (4,6 %), через два года у восьми пациенток (2,7 %), у двух пациенток (0,8 %) через пять лет. В двух случаях у пациенток с HER2-зависимым РМЖ первым проявлением прогрессирования онкопроцесса явились внутрикожные метастазы рака в зоне, ранее выполненной РМЭ (в одном случае через 12 месяцев, во втором случае через 24 месяца).

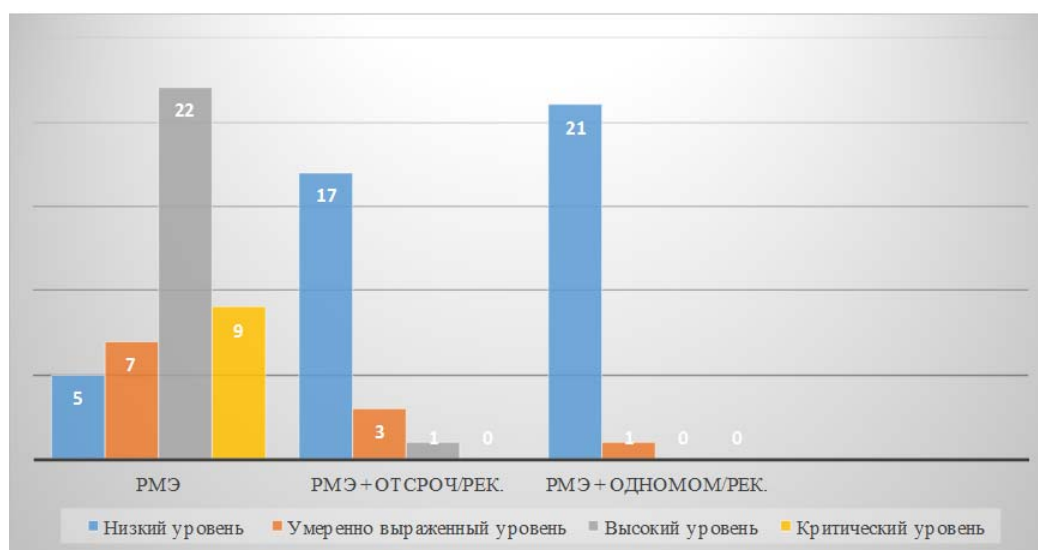


Рис. 4. Уровень депрессивности пациенток в группах сравнения, определённый по опроснику Бека

Fig. 4. The level of depression of patients in the comparison groups, determined by the Beck questionnaire

У пациенток II группы в ходе динамического наблюдения прогрессирование онкопроцесса выявлено в восьми случаях (3,1 %) в виде отдаленного метастазирования, из них через 1 год наблюдения у двух пациенток (0,8 %), через 2 года у трех пациенток (1,1 %), через 3 года у двух пациенток (0,8 %), через 5 лет у одной пациентки (0,4 %). При этом локальных рецидивов онкопроцесса после КМЭ не выявлено. По общему количеству случаев прогрессирования онкопроцесса статистически достоверной разницы между первой и второй группами не получено (OR = 1,27 [0,54 до 3], F = 0,676), что может свидетельствовать о сопоставимой радикальности и абластичности операций, примененных в этих группах.

За время наблюдения умерло 17 пациенток (10,1 %) I группы с прогрессированием онкопроцесса, из них пять пациенток со II стадией, пять пациенток с III стадией, шесть пациенток с IV стадией. В течение 1-го года наблюдения умерло четыре пациентки, в течение 2-го года наблюдения – девять пациенток, в течение 3-го года наблюдения – одна пациентка, через 4 года – две пациентки, через 7 лет – одна пациентка. Во II группе за время наблюдения умерло

шесть пациенток (2,3 %), из них с I стадией РМЖ одна пациентка, с IIa стадией РМЖ три пациентки, с IIb стадией РМЖ две пациентки. На 2-м году наблюдения умерло две пациентки, на 4-м году – две пациентки, на 5-м году – две пациентки. Период наблюдения этих пациенток составил от 1-го года до 6-ти лет. Связь в процессе динамического наблюдения утеряна с 15-тью пациентками, из них 14 пациенток I группы, одна пациентка II группы.

Из молекулярно-биологических типов среди умерших пациенток I группы HER2-зависимый тип РМЖ диагностирован у семи пациенток, Базальноподобный тип у пяти пациенток, Люминальный А тип у трех пациенток, Люминальный В HER2-положительный тип у двух пациенток. Характерной особенностью этих пациенток II группы, умерших на фоне прогрессирования онкопроцесса, явились II стадия заболевания и Базальноподобный тип опухоли.

При сравнении кривых дожития по критерию Log-Rank Test различия между группами по времени до наступления изучаемого исхода нет ($p = 0,141$). По критерию Вилкоксона-Петто статистически значимых различий также не выявлено ($p = 0,135$).

Таблица 3. Выживаемость пациенток в группах сравнения

Table 3. Survival of patients in comparison groups

Время наблюдения	I группа (170 чел.)		II группа (80 чел.)	
	Умерли	Связь потеряна	Умерли	Связь потеряна
1 год	4	9	–	–
2 год	9	2	2	–
3 год	1	2	–	–
4 год	2	1	2	1
5 год	–	–	2	–
6 год	–	–	–	–
7 год	1	–	–	–
8 год	–	–	–	–
Итого	17	14	6	1

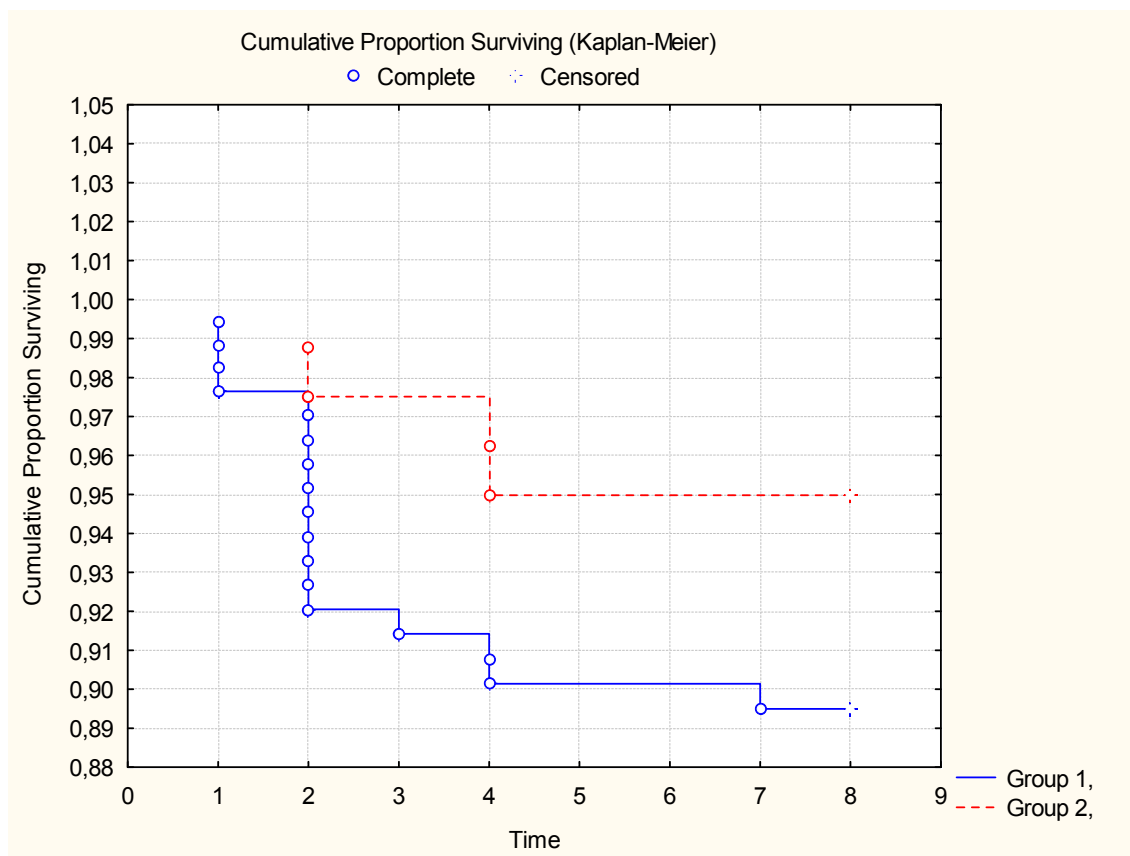


Рис. 5. Кривые дожития в группах исследования: по оси ординат – кумулятивная доля выживших по группам, по оси абсцисс – время в годах

Fig. 5. Survival curves in study groups: the ordinate is the cumulative proportion of survivors by group, the abscissa is the time in years

Выводы

При анализе полученных результатов мы еще раз убедились в онкологической безопасности КМЭ с одномоментной реконструкцией МЖ при соблюдении определенных требований. При наличии соответствующих условий возможно сохранение САК в ходе КМЭ. Профилактическая КМЭ с одномоментной реконструкцией МЖ является способом выбора у пациенток с высоким риском развития РМЖ при соблюдении соответствующих критериев отбора и желании пациентки. Мультидисциплинарный подход к лечению РМЖ позволяет в большинстве случаев сохранить пациенток трудоспособными, социально адаптированными в семье, обществе.

Использование полихимиотерапии в неоадьювантном режиме не ухудшает результаты хирургического лечения, не увеличивает количество осложнений в после-

операционном периоде. Задержка с началом проведения адьювантной полихимиотерапии не является критичной (1–2 недели) и может быть обусловлена боязнью возникновения осложнений в послеоперационном периоде со стороны оперирующего хирурга. Влияние лучевой терапии нами не оценено в связи с малым количеством пациенток, перенесших комплексное лечение, и малыми сроками наблюдения.

Наличие Базальноподобного и HER2-зависимого типа опухоли должно настораживать онколога и обязывать к максимально радикальному хирургическому лечению, исключающему сохранение САК, проведению всего объема необходимого лечения несмотря на стадию онкопроцесса (полихимиотерапия, таргетная терапия по показаниям, лучевая терапия), сокращению интервалов проведения динамического скрининга, увеличению периода наблюдения (3–

5 лет безрецидивной выживаемости) за пациенткой и выполнению отсроченных восстановительных операций.

Комбинированное использование собственных тканей (ТД-лоскут) и эндопротеза позволяет уменьшить ущерб для эстетического внешнего вида и функциональной активности в донорских областях, добиться оптимального и желаемого пациенткой результата за меньшее количество оперативных вмешательств (первичная реконструкция и корригирующие операции) в отличие от использования только собственных тканей (перемещенный TRAM-лоскут). Применение АДМ на данный момент остается не-

достаточно распространенным в связи с дороговизной подобных медицинских изделий и особенностями финансирования лечебных учреждений.

Характер большинства послеоперационных осложнений обусловлен техническими аспектами выполняемых операций, в первую очередь радикализмом резекционного этапа, и своевременное выявление и адекватное консервативное лечение позволяет в большинстве случаев купировать их, не прибегая к дополнительным или повторным реконструктивным альтернативным операциям.

Литература/References

- 1 Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V., Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu. Moskva, 2017. (In Russ).
- 2 Ragozina M.R., Timofeeva O.G. Реконструктивная, пластическая и эстетическая хирургия молочной железы: материалы IX Международного конгресса. Kazan', 2009. (In Russ).
- 3 Carlson G.W. Skin Sparing Mastectomy: Anatomic and Technical Considerations. *The American Surgeon*. 1996;62:151-155.
- 4 Carlson G.W., Losken A., Moore B. et al. Results of Immediate Breast Reconstruction after Skin-Sparing Mastectomy. *Annals of Plastic Surgery*. 2001;46:222-228.
- 5 Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. Twenty-Year Follow-Up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy Plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2002;347:1233-1241.
- 6 Hidalgo D.A. Aesthetic Refinement in Breast Reconstruction: Complete Skin-Sparing Mastectomy with Autogenous Tissue Transfer. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1998;102:63.
- 7 NICE Guideline CG80. Early and Locally Advanced Breast Cancer: Diagnosis and Treatment. 2009.
- 8 Simmons R.M. and Adamovich T.L. Skin-Sparing Mastectomy. *Surgical Clinics of North America*. 2003;83:885-899.
- 9 Singletary S.E. Skin-Sparing Mastectomy with Immediate Breast Reconstruction: The M.D. Anderson Cancer Center Experience. *Annals of Surgical Oncology*. 1996;3:411-416.
- 10 Shen J., Ellenhorn J., Qian D. et al. Skin-Sparing Mastectomy: A Survey Based Approach to Defining Standard of Care. *The American Surgeon*. 2008;74:902-905.
- 11 Toth, B.A. and Lappert, P. Modified Skin Incisions for Mastectomy: The Need for Plastic Surgical Input in Pre- Operative Planning. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1991;87:1048-1053.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторская справка**Шабаев Рамис****Маратович**Больничный ординатор, филиал Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова
МО РФ, Москва, Россия

e-mail: kampramis@mail.ru

ORCID 0000-0002-0428-7454

Вклад в статью 33 % – дизайн работы, анализ литературы

Ходырев Сергей**Анатолевич**Больничный ординатор, филиал Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова
МО РФ, Москва, Россия

drkompramis@yandex.ru

ORCID 0000-0002-9101-6029

Вклад в статью 33 % – сбор и анализ клинических данных

Самойленко**Вячеслав****Михайлович**Больничный ординатор, филиал Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова
МО РФ, Москва, Россия

e-mail: drkompramis@yandex.ru

ORCID 0000-0003-0569-8420

Вклад в статью 33 % – анализ и обобщение полученных результатов

Статья поступила 02.07.2021

Одобрена после рецензирования 08.08.2021

Принята в печать 16.08.2021

Received July, 2nd 2021Approved after reviewing August, 8th 2021Accepted for publication August, 16th 2021

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ГЛИКОЗИДНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

М.И. Шперлинг¹, Е.Г. Кручинин², А.С. Гоголевский²

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. Санкт-Петербург

²Государственный научно-исследовательский испытательный институт
военной медицины, Санкт-Петербург

Резюме. Несмотря на активное внедрение хирургических методов лечения сердечной патологии и новых синтетических кардиотонических средств, сердечные гликозиды (СГ) остаются важной составляющей фармакологической терапии заболеваний сердца. Более того, интерес к данной группе препаратов только возрастает с учетом открытия новых фармакологических эффектов, таких как противоопухолевый и противовирусный. Однако, несмотря на многолетний опыт применения, вопрос ведения пациентов с симптомами как острой, так и хронической интоксикации СГ остается одним из ведущих. В обзоре литературы приводится краткий исторический очерк отравлений сердечными гликозидами, описываются особенности фармакокинетики и фармакодинамики данной группы препаратов. Рассмотрена клиническая картина отравлений СГ. Проанализированы современные представления и ограничения антидотной терапии, а также особенности патогенетического и симптоматического лечения пациентов с острой гликозидной интоксикацией.

Ключевые слова: сердечные гликозиды, гликозидная интоксикация, Fab-фрагменты антител к дигоксину.

Для цитирования: Шперлинг М.И., Кручинин Е.Г., Гоголевский А.С. Фармакологические аспекты лечения острой гликозидной интоксикации. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2021;4(52):120-134. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.CLIN.1>

PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF ACUTE TREATMENT GLYCOSIDE INTOXICATION

M.I. Sperling¹, E.G. Kruchinin², A.S. Gogolevsky²

¹Military Medical Academy named after V.I. SM. Kirov. St. Petersburg

²State Research and Testing Institute military medicine, St. Petersburg

Abstract. Despite the active introduction of surgical treatments for cardiac pathology and new synthetic cardiotonic drugs, cardiac glycosides (CG) remain an important component of the pharmacological treatment of heart diseases. Moreover, interest in this group of drugs is only increasing with the discovery of new pharmacological effects, such as antitumor and antiviral. However, despite many years of experience, the issue of managing patients with symptoms of both acute and chronic poisoning with cardiac glycosides remains one of the leading ones. The literature review provides a brief historical outline of cardiac glycoside poisoning and comprehensively describes the pharmacokinetics and pharmacodynamics of this group of drugs. The clinical picture of intoxication is described. We analyzed modern ideas and limitations of using antidote therapy such as digoxin immune Fab-antibody fragments, as well as the features of pathogenetic and symptomatic treatment of patients with acute glycoside poisoning.

Key words: cardiac glycosides, cardiac glycoside poisoning, digoxin-specific Fab-antibody fragments.



Cite as: Sperling M.I., Kruchinin E.G., Gogolevsky A.S. Pharmacological aspects of acute treatment glycoside intoxication. *Bulletin of the Medical Institute REAVIZ. Rehabilitation, Doctor and Health*. 2021;4(52):120-134. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.CLIN.1>

Введение

Сердечные гликозиды (СГ) – это вещества растительного происхождения, оказывающие кардиотоническое действие. На протяжении более 200 лет их применяют для лечения сердечной недостаточности. Впервые лечебные эффекты были описаны в 1785 году британским ученым Уильямом Уитерингом [1]. Также недавно установлено, что СГ оказывают противоопухолевое [2] и противовирусное [3] действие. Серьезным недостатком СГ является их высокая токсичность и небольшая широта терапевтического действия.

Результаты исследования и их обсуждение

На сегодняшний день препараты из группы СГ доказано применяются при лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) и фибрилляции предсердий (ФП) [4, 5]. Несмотря на ограниченное применение СГ в кардиологической практике, доля отравлений ими в группе Т 46 по МКБ-10 (отравление препаратами, действующими преимущественно на сердечно-сосудистую систему) по-прежнему высока и составляет 5,8–6,25 % от общего количества отравлений [6]. Смертность от острых отравлений СГ достигает 6,4 %, от хронических отравлений – 13,4 % [7]. Основными причинами острой интоксикации СГ являются суицидальные действия, ошибочное дозирование препаратов и употребление частей гликозидоносных растений. Среди СГ одним из наиболее токсичных является церберин, содержащийся в цербере одолламской (*Cerbera odollam*). В Индии и других странах Южной Азии ее называют «деревом самоубийц» (suicide tree) [8]. Также токсическое действие оказывают фитотоксины из группы СГ. К примеру, отравление теветинами – гликозидами желтого олеандра, произрастающего на Шри-Ланке, ежегодно реги-

стрируется у 400 человек, смертность при этом достигает 10 % [9].

Особый интерес вызывают исторические случаи использования СГ в качестве криминогенных ядов. Так, «жабым ядом», содержащим буфадиенолиды, отравили английского короля Иоанна Безземельного, яд был подмешан в «здравную чашу». В 1864 г. широкий общественный резонанс вызвало дело доктора Кути де ля Поммрэ, который отравил наперстянкой (дигиталисом) свою любовницу. Некоторые современники утверждают, что наперстянкой отравился Винсент Ван Гог. Его известное пристрастие к оттенкам желтого цвета и душевное заболевание можно объяснить хроническим отравлением дигиталисом. В период с 1990 по 2003 гг. сотрудник домов престарелых в американских штатах Нью-Джерси и Пенсильвания Чарльз Каллен отравил дигоксином 40 человек. Наперстянку использовали в мошеннических целях в 1930-х гг., когда врачи и юристы договорились применять это растение, чтобы спровоцировать на короткое время симптомы заболевания сердца и затем потребовать возмещение от страховых компаний [10].

По состоянию на апрель 2021 г. в Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС), разрешенных к медицинскому использованию в Российской Федерации, помимо различных лекарственных форм дигоксина, внесены ланатозид Ц, ландыша листьев гликозид и убаин [11].

Основные источники СГ в Российской Федерации – наперстянка пурпуровая, наперстянка шерстистая, наперстянка крупноцветковая, горичвет весенний, ландыш майский, за рубежом – различные виды наперстянки, строфанта, олеандр желтый [12, 13].

Химическое строение СГ установлено в 30-е годы XX века в работах американских

ученых W.A. Jacobs, R. Tschesche. Молекула СГ состоит из двух частей: сахаристой (гликона) и несакхаристой (агликона или генина) [14]. Гликоны влияют на фармакокинетику СГ: растворимость и проникновение в ткани. Агликоны имеют стероидное строение и определяют биологическую активность и частично фармакокинетику. К стероидному ядру СГ присоединено лактонное кольцо [15]. СГ с пятичленным лактонным кольцом получили название карденолиды, СГ с шестиленным лактонным кольцом – буфадиинолиды. Карденолидами являются большинство сердечных гликозидов. Буфадиинолиды обнаружены в морском луке, морознике и секрете кожных желез лягушек и жаб (*Bufo* – род жаб) [16].

Фармако- и токсикодинамика

Сердечные гликозиды связываются лактонным кольцом (агликоновой частью) с сульфгидрильными группами α -субъединицы фосфорилированной формы Na^+ , K^+ -зависимой АТФазы на внешней поверхности сарколеммы кардиомиоцитов и обратимо ингибируют фермент [17]. Примечательно, что высокое содержание ионов кальция в плазме усиливает дефосфорилирование Na^+ , K^+ -зависимой АТФазы и препятствует полноценному связыванию СГ с ферментом. Этим объясняется усиление токсичности СГ при исходно низком уровне кальция в плазме [18, 19]. При ингибировании Na^+ , K^+ -зависимой АТФазы ионы натрия во время реполяризации полностью не выводятся из кардиомиоцитов. Вследствие этого уменьшается электрохимический градиент для входа ионов натрия и нарушается функционирование $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника. Результатом является задержка выхода кальция и его накопление внутри клетки. Высокая концентрация ионов кальция в цитоплазме способствует усилению образования актомиозинового комплекса, что приводит к ускорению и усилению сокращения миофибрилл (положительный инотропный эффект). Кроме того, ионы кальция с помощью транспортера SERCA2 де-

понируются в саркоплазматическом ретикулеуме (СПР) [20]. Активность SERCA2 регулируется специфическим белком – фосфоламбаном. В дефосфорилированном состоянии он связан с транспортером и инактивирует его. При фосфорилировании связь с SERCA2 отсутствует, что усиливает утилизацию кальция. Это приводит как к большему диастолическому расслаблению (положительный лузитропный эффект), так и к усиленному сокращению в систолу за счет мобилизации большего количества кальция из СПР (положительный инотропный эффект) [21]. Фосфоламбан фосфорилируется преимущественно через активированную протеинкиназу А (при стимуляции бета-адренорецепторов) и через кальций-кальмодулин зависимую протеинкиназу (CaMKII) (за счет повышения концентрации кальция в цитозоле). Посредством последней активируется SERCA2 при действии СГ (убаин приводит к усилению концентрации цитоплазматического кальция – активация CaMKII – фосфорилирование фосфоламбана – повышение активности переносчика). Эта особенность описана как концепция так называемой «плазматическая» (PlasmERosome), которая представляет собой пространство местно повышенной концентрации натрия и кальция между плазмалеммой и СПР [20]. Чрезмерный рост кальция здесь (при нарушении работы натрий-кальциевого переносчика (СГ)) приводит к активации SERCA2. В дальнейшем посредством активации инозитол-3-фосфатного рецептора (IP3R) при воздействии любого агониста рецепторов, сопряженных с Gq-белком (аргинин-вазопрессин, эндотелин-1, эпинефрин, ангиотензин-2) стимулируется открытие рианодинных кальциевых каналов (RYR2) СПР (по механизму кальций-индуцированного высвобождения кальция [22]), что приводит к дополнительному выбросу кальция из СПР и повышению его концентрации в цитозоле. Также СГ реализуют свой механизм с другой стороны: связавшись с Na^+ , K^+ -зависимой АТФазой, молекула СГ приводит к конфор-

мационным изменениям N-концевого фрагмента α -субъединицы данного фермента, что приводит к его связыванию с фосфолипазой С (ФЛ-С) [23]. Данная фосфолипаза способствует, во-первых, активации IP3R, а во-вторых, образованию диацилглицерола (ДАГ) и активации протеинкиназы С, которая, в свою очередь, способна фосфорилировать и активировать трансмембранные Ca^{2+} каналы L-типа, что также увеличивает свободную внутриклеточную концентрацию кальция [24] (рис. 1).

Кроме усиления сократительной способности миокарда, СГ оказывают влияние и на другие кардиотропные эффекты, реализуемые посредством как прямого, так и опосредованного действия. Прямое действие заключается в непосредственном снижении симпатического тонуса (сниже-

ние выброса катехоламинов), в то время как опосредованное за счет гиперактивации парасимпатической нервной системы из-за блокады Na^+ , K^+ -зависимой АТФазы на мембране нейронов, повышения выработки ацетилхолина в нервных терминалях и повышения чувствительности мускариновых рецепторов к ним. Помимо этого, увеличенный ударный объем крови стимулирует барорецепторы дуги аорты и каротидного синуса, что дополнительно рефлекторно повышает тонус блуждающего нерва. Перечисленные эффекты в совокупности реализуются в виде снижения ЧСС (отрицательный хронотропный эффект), возбудимости (отрицательный батмотропный эффект) и проводимости (отрицательный дромотропный эффект) [18, 25].

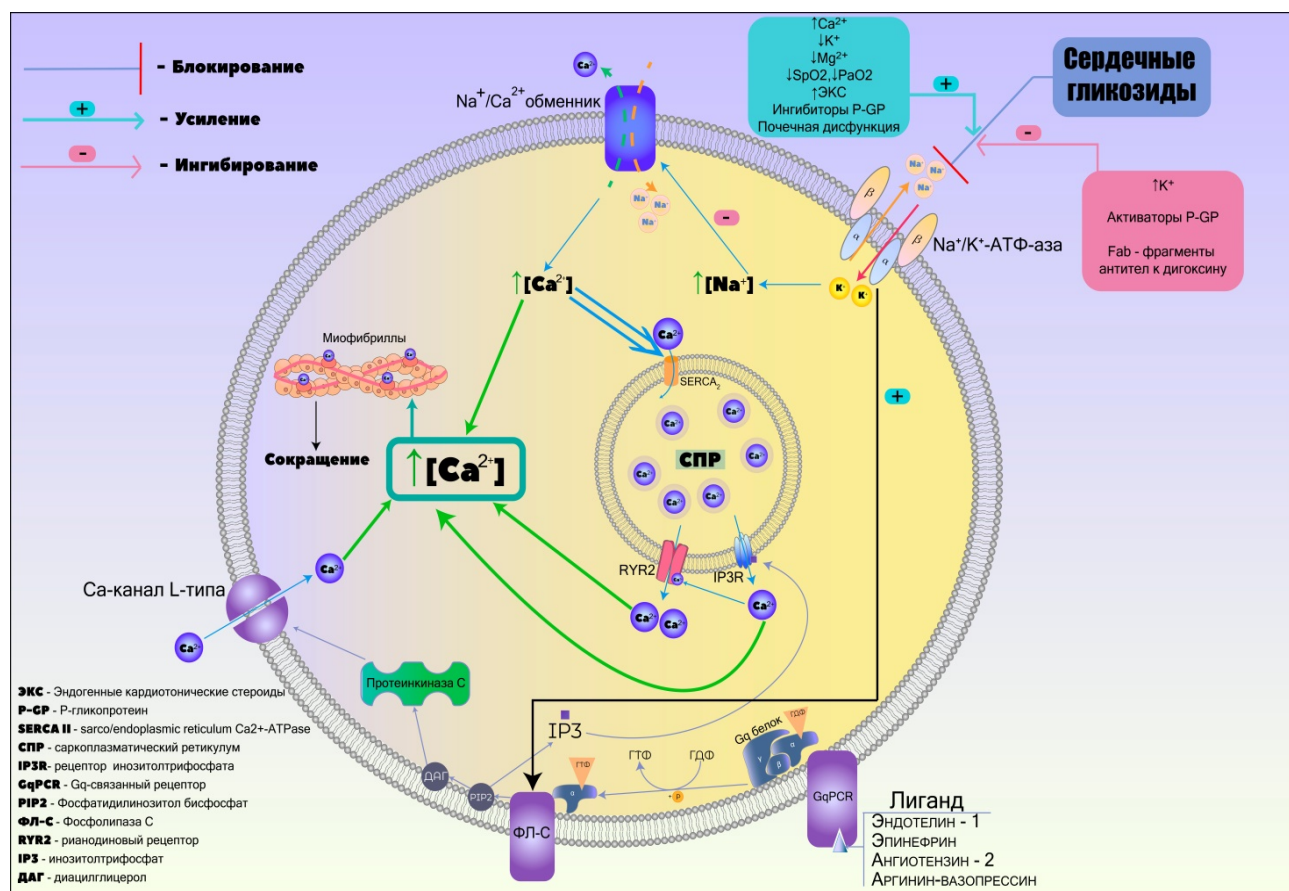


Рис. 1. Клеточные особенности механизма действия сердечных гликозидов

Fig. 1. Comprehensive cellular features of the cardiac glycosides action

Токсическое действие СГ обусловлено чрезмерным ингибированием Na^+ , K^+ -зависимой АТФазы. При остром отравлении это приводит к нарушениям сразу в нескольких направлениях. Чрезмерное повышение внутриклеточной концентрации ионов натрия и гипокалиемия в миокарде могут вызывать жизнеугрожающие желудочковые аритмии [26]. Снижение активности синоатриального узла и замедление проведения по АВ-узлу создают предпосылки для развития предсердных триггерных (эктопических) и реципрокных («re-entry») тахиаритмий [25].

Высокий риск интоксикации СГ связан с малой шириотой их терапевтического действия, длительным периодом полуэлиминации, значительным влиянием экстракардиальных факторов. Интоксикация может развиваться даже при нормальной концентрации СГ в плазме [27]. Чувствительность миокарда к токсическому действию СГ повышают гиперкальциемия, гипокалиемия, гипомagneмия, почечная недостаточность, гипоксемия, нарушение кислотно-основного состояния плазмы, высокое содержание эндогенных кардиотонических стероидов [28, 29]. Необходимо также учитывать взаимодействие СГ с совместно назначенными лекарственными средствами.

Фармако- и токсикокинетика

Несмотря на близость химической структуры СГ отличаются по параметрам фармакокинетики. Это объясняется степенью полярности молекул, которая зависит от наличия гидроксильных групп в агликоне: полярные СГ (строфантин) хорошо растворимы в воде, плохо всасываются из ЖКТ и почти не связываются с белками плазмы, в то время как неполярные (дигитоксин) – наоборот. В настоящее время наиболее изученным с точки зрения отравлений считается дигоксин, молекула которого относительно полярна. Дигоксин на 70–80 % всасывается из проксимального отдела тонкой кишки. Биодоступность его при приеме внутрь варьируется в пределах

от 50 % до 90 %, но при приеме в форме желатинизированных капсул достигает 100 %. Около 75 % дозы гликозида элиминируется с мочой в неизмененном виде. В малой степени дигоксин метаболизируется печенью и кишечной микрофлорой (с образованием соответственно неактивных дигоксигенина и дигидродигоксина). Система цитохромов P450 не играет значительной роли в кинетике дигоксина, что исключает значительное влияние активаторов и ингибиторов данного фермента на кинетику препарата [18]. Однако при этом он является субстратом гликопротеина Р энтероцитов и нефроцитов [30]. Индукторы гликопротеина Р (рифампицин) ускоряют элиминацию дигоксина, ингибиторы (кларитромицин) – замедляют и усиливают действие [31]. У людей с сохраненной функцией почек период полувыведения дигоксина составляет 36–48 ч, дигитоксина – 8 дней, убаина – 11 ч, олеандрина – 2,5 ч.

Особенности биораспределения СГ можно рассмотреть на примере дигоксина. При пероральном поступлении дигоксин следует двухфазной (двухкомпарментной) модели распределения [32]. В начальную фазу препарат накапливается в центральном компартменте (малый объем), состоящем в основном из плазмы и тканей с высокой перфузией, таких как печень. Вскоре наступает вторая, более медленная фаза распределения, которая перемещает лекарственное средство из плазмы в периферический глубокий тканевой компартмент (большой объем), который включает в себя сердце (рис. 2). Следовательно, выраженность и время начала клинических (кардиальных) проявлений интоксикации зависит от накопления дигоксина во втором компартменте. Поэтому концентрация препарата в плазме не может отражать истинную концентрацию лекарственного средства в точке приложения дигоксина (миокард) до достижения равновесия концентрации препарата между компартментами (не менее 6 часов от момента отравления). Доказано, что концентрация дигок-

сина в органах и тканях до установления равновесия выше, чем таковая в плазме, что также может привести к неверной интерпретации употребленной дозы. Этим также объясняется поздний пик клинических проявлений интоксикации (чаще не раньше 6 часов), несмотря на более раннее достижение максимальной концентрации дигоксина в плазме (1–2 часа) [33].

Клиническая картина острой гликозидной интоксикации

Картина острой интоксикации в целом сходна и не зависит от вида СГ. Выделяют кардиальные и экстракардиальные симптомы интоксикации. Кардиальные симптомы включают различные виды нарушений ритма и проводимости сердца: пароксизмальную предсердную тахикардию, тахикардию из атриовентрикулярного узла, двунаправленную желудочковую тахикардию или синусовую брадикардию. Наиболее частым проявлением нарушения проводимости является развитие атриовентрикулярной блокады, нередко сочетаемое с идиовентрикулярным ритмом, что при полной блокаде и ФП называют синдромом Фредерика [34]. Именно тяжесть кардиальных нарушений определяет исход интоксикации. Основной причиной смерти является фибрилляция желудочков и возникающая вследствие этого острая сердечно-сосудистая недостаточность [25]. Экстракардиальные проявления при остром отравлении СГ представлены чаще всего психоневрологическими (головокружение, спутанность сознания, нарушение зрения, слабость, дезориентация) и желудочно-кишечными (анорексия, тошнота, рвота, диарея) симптомами [18].

Диагностика острой гликозидной интоксикации

Стратификация риска смерти при острой гликозидной интоксикации в настоящее время не разработана. Это связано с рядом причин. Во-первых, низкая корреляция между концентрацией дигоксина в

плазме и тяжестью клинических проявлений интоксикации, что связано с особенностями распределения. Во-вторых, наличие эндогенных дигиталис-подобных факторов в организме может в той или иной степени влиять на значение концентрации СГ [18]. В-третьих, индивидуальный профиль пациентов и сопутствующие состояния, прием некоторых препаратов делают границу интоксикации весьма условной. Тем не менее, общепринятым значением, при котором риск острой интоксикации возрастает, считается концентрация дигоксина в плазме 2,0 нг/мл [18, 25]. Для верификации диагноза необходимо учитывать анамнез и клинические симптомы с целью уточнения источника отравления и примерной дозы СГ [18, 35]. Риски, связанные с интоксикацией, уменьшаются, если на ЭКГ отсутствуют признаки аритмии, концентрация ионов калия в плазме определяется в пределах референсных значений и концентрация дигоксина ниже 2,3 нмоль/л [36]. При отравлении СГ чаще всего повышается концентрация ионов калия в плазме (особенно при нарушенной почечной функции), но возможны нормо- и гипокалиемия [18]. По данным Bismuth C. et al. границей неблагоприятного прогноза при острой интоксикации СГ необходимо считать уровень калия в плазме в диапазоне 5,0–5,5 ммоль/л [37].

В настоящее время обязательным является проведение токсикологического исследования. Для лабораторной диагностики СГ наиболее часто используют поляризационный флуоресцентный иммуноанализ (ПФИА) [35, 38]. СГ обладают свойством перекрестной иммунореактивности, что позволяет оценивать при помощи антител к дигоксину не только концентрацию дигоксина, но и других СГ. Вместе с тем неспецифичность может быть и недостатком. Реже могут быть применены хемолюминесцентный и турбидиметрический иммуноферментный анализ [38]. Широкое применение нашла также масс-спектрометрия в сочетании с высокоэффективной или со сверхбыстрой жидкостной хроматографией

[39]. В качестве экспресс-диагностики разработаны и внедряются в практику иммунохроматографические тест-полоски [40].

Кроме вышеперечисленных методов диагностики особое место занимает электрокардиография. Отравление СГ зачастую характеризуется проявлением типичных для данного состояния ЭКГ-паттернов: корытообразное смещение сегмента RS – Т ниже изолинии, наличие двухфазного или отрицательного зубца Т, а также нарушения ритма и проводимости, о которых было сказано выше.

Лечение острой гликозидной интоксикации

Лечение острого отравления сердечными гликозидами должно быть комплексным и включать детоксикационную, антидотную, патогенетическую и симптоматическую терапию (рис. 2).

Ускорение элиминации СГ из организма и детоксикация

Долгое время терапия острого отравления СГ ограничивалась лишь мероприятиями, направленными на ограничение всасывания вещества из желудочно-кишечного тракта, и поддерживающей терапией. Ведущим подходом в лечении считалось применение энтеросорбентов в виде активированного угля. Из других сорбентов ряд авторов обнаружили положительный эффект от применения холестирамина и колестилола, прием которых сопровождался выделением дигитоксина с калом посредством усиления выведения препарата из entero-гепатической циркуляции и снижения всасывания в ЖКТ [41, 42]. Во второй половине XX века были разработаны методы, целью которых являлась скорейшая элиминация СГ из организма. В 1978 г. были предложены методы гемоперфузии и гемодиализа через угольные фильтры для выведения дигоксина и дигитоксина [43]. Кли-

ренс препарата повышался при использовании гемофильтрации, однако состояние пострадавших улучшалось незначительно. Причиной неэффективности является большой объем распределения дигоксина в тканях, а также большая масса молекулы. В настоящее время однозначно определено, что эффективность любых экстракорпоральных методов детоксикации при отравлении СГ не доказана, и к применению они не рекомендованы [44].

В 2006 г. был опубликован систематический обзор 24 исследований (1966–2006 гг.), посвященных характеристике антидотов и средств патогенетической и симптоматической терапии при острой гликозидной интоксикации [45]. Обсуждалось использование атропина, изопrenalина, фруктозо-1,6-дифосфата, глюкагона, натрия гидрокарбоната, солей магния, фенитоина, Fab-фрагментов антител к дигоксину и многократное применение активированного угля. Впоследствии из этого списка были исключены 22 обзора, так как в них рассматривались результаты нерандомизированных клинических испытаний.

В одном из исследований данного мета-анализа для ускорения элиминации СГ 201 пострадавший принимал внутрь активированный уголь по 50 г каждые 6 ч на протяжении 3 дней [46]. При многократном применении активированного угля смертность уменьшилась на 5 % (16 случаев против 3; ОР = 0,31, 95 % ДИ 0,12–0,83), число случаев тяжелых аритмий – на 5 % (14 случаев против 3; ОР = 0,21, 95 % ДИ 0,06–0,71), потребность в кардиостимуляции – на 5,5 % (11 случаев против 1; ОР = 0,09, 95 % ДИ 0,01–0,70). В результате вышеприведенного и ряда других исследований было доказано, что оптимально принимать активированный уголь в дозе 50 г в течение 2 ч после отравления с последующим приемом в дозе 0,5–1,0 г/кг массы тела пациента каждые 2–4 ч [47].

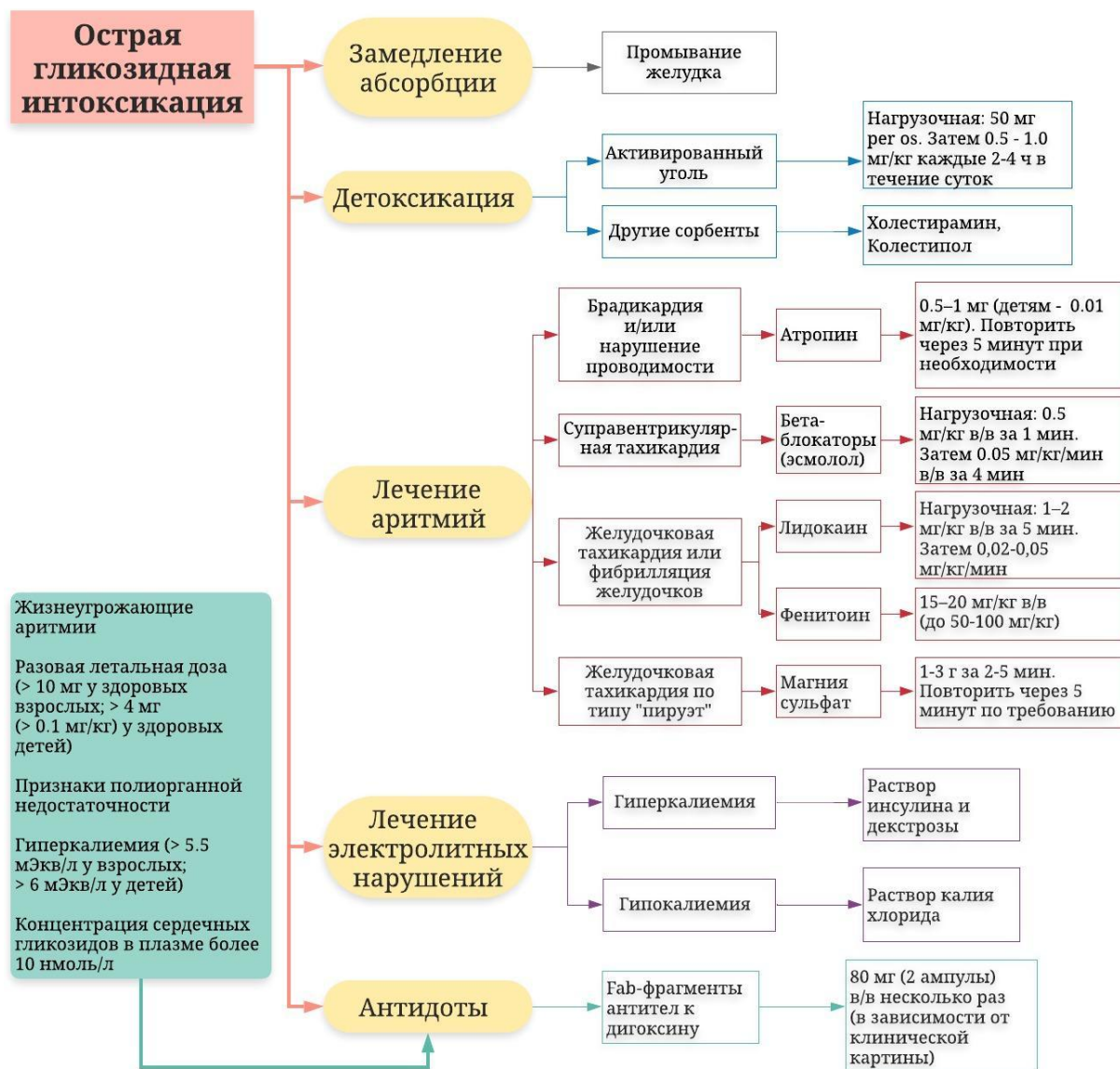


Рис. 2. Лечение острой гликозидной интоксикации

Fig. 2. Management of acute cardiac glycoside poisoning

Антидотная терапия

В другом исследовании вышеуказанного систематического обзора для лечения острой интоксикации желтым олеандром использовали Fab-фрагменты антител к дигоксину [48]. В исследовании приняли участие 34 пациента с острой гликозидной интоксикацией желтым олеандром, которые получали антитела к дигоксину. Было установлено, что спустя 2 ч после введения Fab-фрагментов аритмии прекратились у 15 пациентов, в контрольной группе – у 2 пациентов ($p < 0,001$). Также определено, что при введении Fab-фрагментов значительно увеличилась частота сердечных

сокращений у пациентов с брадиаритмиями (с 49,1 до 66,8 уд./мин.), в плазме через 2 ч снизился уровень ионов калия. В контрольной группе эти показатели практически не изменились.

В другом когортном исследовании 150 пациентов с тяжелой острой гликозидной интоксикацией получали Fab-фрагменты антител к дигоксину. У 80 % пострадавших через 19 мин. симптомы отравления проходили [49].

Fab-фрагменты антител к дигоксину не обладают видовой специфичностью и, ввиду своей перекрестной иммунореактивности, связывают другие СГ [50]. Отсутствие

Fc-фрагмента приводит к снижению возникновения аллергических реакций (в 1 % случаев), а также к уменьшению молекулы, что приводит к значительному увеличению объема распределения [51]. Fab-фрагменты антител связывают молекулу СГ в неактивный комплекс, и, обладая высоким аффинитетом к Na^+ , K^+ -зависимой АТФазе, препятствуют ее ингибированию гликозидами. При введении Fab-фрагментов концентрация СГ в плазме в течение 30 мин снижается до следовых значений. Комплекс СГ с Fab-фрагментом при нормальной функции почек элиминируется с мочой за 15–20 ч [52]. Необходимо отметить, что анализаторы не различают свободные СГ от связанных [53].

На сегодняшний день в США зарегистрировано 2 препарата Fab-фрагментов антител к дигоксину – DigiFab и Digibind (ампулы, содержащие 40 мг и 38 мг Fab-фрагментов овечьих антител соответственно). Содержимое ампулы вводится внутривенно после разведения в 4 мл воды для инъекций. Препараты имеют высокую стоимость, поэтому должны быть определены точные показания к его применению и оптимальный режим дозирования. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and drug administration, FDA) одобрены следующие показания к назначению Fab-фрагментов к дигоксину при острой интоксикации [54]:

1. Любая передозировка дигоксином, приведшая к жизнеугрожающей аритмии (желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков, асистолии, атриовентрикулярной блокаде 2 степени (Мобитц II) или полной атриовентрикулярной блокаде, брадикардии).

2. Разовое употребление смертельной дозы (> 10 мг у здоровых взрослых; > 4 мг ($> 0,1$ мг/кг) у здоровых детей).

3. Признаки органной недостаточности (почечной недостаточности, нарушении сознания).

4. Гиперкалиемия ($> 5,5$ мг-экв/л у взрослых; > 6 мг-экв/л у детей).

5. Концентрация СГ в плазме более 10 нмоль/л.

Согласно FDA, введение антидота должно осуществляться одновременно и в больших дозах исходя из концентрации СГ в плазме или поглощенной дозы (при неизвестном количестве яда – 20 доз (800 мг), при известном – из расчета, что одна ампула инактивирует примерно 0,5 мг СГ). Однако оптимальный режим дозирования до сих пор не установлен. Многие исследователи считают, что антидот вводят в неоправданно больших дозах, ориентируясь лишь на концентрацию СГ в плазме и количество яда без учета особенностей распределения. Ряд авторов полагают, что оптимально использовать Fab-фрагменты антител в стартовой дозе 80 мг, затем вводить повторно в этой же дозе [33, 55], исходя из двухкомпарментной модели распределения. Более детально данный подход к терапии удалось подтвердить методом физиологического фармакокинетического моделирования (Physiologically based pharmacokinetic model – PBPM). В исследовании Bracken L.M. et al. фармакокинетику дигоксина изучали в организме, разделенном на 10 компартментов: плазму, сердце, скелетные мышцы, жировую ткань, головной мозг, кости, кожу, печень, почки и остаточный объем распределения. В исследовании принимали участие пациенты с клинической картиной острой интоксикации дигоксином, у которых оценивали концентрацию дигоксина в плазме в разные периоды до и после лечения Fab-фрагментами антител. Аналогичные показатели были получены при помощи моделирования. Между реальными и моделированными данными регистрировалась сильная корреляция ($r > 0,7$; $p < 0,005$ во всех случаях). Это подтверждает валидность модели. По моделированным концентрациям дигоксина в компартментах в различных временных точках было установлено, что болюсное введение антидота в большой

концентрации менее эффективно, чем дробное введение в намного более низких концентрациях. Это заключение было подтверждено и в клинической части того же исследования. Дробное введение Fab-фрагментов в дозе 80 мг четырехкратно приводило к значительно более низкой концентрации дигоксина на всех контрольных точках по сравнению с введением 800 мг однократно [56].

При невозможности введения Fab-фрагментов антител к дигоксину проводят инфузионную терапию. При этом необходимо учитывать содержание электролитов в плазме и кислотно-основное равновесие. В Российской Федерации в качестве неспецифического антидота используют димеркаптопропансульфонат натрия (уни-тиол). За счет двух сульфгидрильных групп через лактонное кольцо унитиол связывает циркулирующие СГ, и тем самым реактивирует $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPазу}$. Препарат вводят внутримышечно в виде 5 % водного раствора из расчета 1 мл на 10 кг массы тела пациента 2–3 раза в сутки в течение 3–4 сут. Допустимо введение в однократной дозе 250–500 мг (5–10 мл 5 % раствора). Суточная доза составляет 3 г и более (15–20 мг/кг).

Лечение аритмий

Для устранения брадикардии и атрио-вентрикулярной блокады целесообразно введение м-холиноблокатора атропина в дозе 0,5–1 мг (детям – в дозе 0,01 мг/кг массы тела) и повторное введение через 5 мин при необходимости. При частоте сердечных сокращений менее 40 ударов в минуту атропин вводят в дозе 2–3 мг [36]. В больших дозах он может вызывать тахикардию. При наджелудочковых тахикардиях применяют β -адреноблокаторы, преимущественно короткодействующий эсмолол, так как он меньше нарушает атрио-вентрикулярную проводимость. При желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков внутривенно вводят лидокаин в дозе 1,0–1,5 мг/кг (в дальнейшем в дозе

1–4 мг/мин) или фенитоин (в нагрузочной дозе 15–20 мг/кг), слабо влияющие на атрио-вентрикулярную проводимость [12]. В случае возникновения полиморфной желудочковой тахикардии по типу «пируэт» требуется внутривенное введение раствора сернокислой магнезии в дозе 1–3 г за 2–5 минут. Снижение концентрации СГ при использовании Fab-фрагментов антител к дигоксину также способствует устранению аритмий [12, 36, 45, 57]. Кроме этого, ряд авторов отмечают высокий антиаритмогенный эффект при использовании таурина в случае интоксикации СГ [58, 59], что связано с модулирующим действием таурина на концентрацию ионов кальция и натрия в цитозоле за счет реактивации $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -переносчика и предотвращения кальций-индуцированной гибели кардиомиоцитов [60]. Применение электрической кардиоверсии не рекомендуется из-за высокого риска развития фибрилляции желудочков [61]. Запрещено использование недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (верапамила), α -, β -адреноблокаторов (карведилола), амиодарона, хинидина, пропафенона. Эти лекарственные средства ингибируют гликопротеин Р и снижают почечный клиренс дигоксина [57, 62].

Лечение электролитных нарушений

При острой гликозидной интоксикации достаточно часто возникает жизнеугрожающая гиперкалиемия, требующая неотложной коррекции. Необходимо помнить об опасности внутривенного введения кальция хлорида с целью устранения гиперкалиемии, вызванной токсическим действием СГ, так как ионы кальция способны усиливать проаритмогенное действие СГ [63]. Однако ряд авторов в клинических [64, 65] и экспериментальных [66] исследованиях отметили, что введение кальция хлорида далеко не всегда ассоциируется с повышением смертности от интоксикации СГ.

Доказана эффективность внутривенного введения инсулина в растворе декстрозы для снижения уровня калия в плазме.

Так, в эксперименте на крысах с моделированной интоксикацией дигоксином, такое введение приводило к снижению уровня ионов калия в плазме с 7,0 до 4,5 ммоль/л [67]. Устранению гиперкалиемии способствует также применение Fab-фрагментов антител к дигоксину [33, 48, 51].

Заключение

Несмотря на многолетнюю историю изучения острой гликозидной интоксикации, многие вопросы оптимального ведения пациентов остаются нерешенными. Частота отравлений и летальность от применения сердечных гликозидов остается слишком высокой. Особенности фармакологии главного представителя из группы СГ – дигоксина, а также его узкое терапевтическое окно являются главными факторами, лежащими в основе развития тяжелой интоксикации. Особенно трудна диагностика и прогнозирование тяжести интоксикации ввиду множества факторов, влияющих на интерпретацию результатов лабораторных исследований. Картина отравлений СГ широко представлена различными патологи-

ческими изменениями, главными из которых являются жизнеугрожающие аритмии, электролитные нарушения и неврологические расстройства. Основными направлениями лечения являются детоксикационная антидотная терапия, а также коррекция развившихся осложнений. Доказана терапевтическая эффективность Fab-фрагментов антител к дигоксину. Главным ограничением для использования данного метода являются отсутствие препарата в Российской Федерации, а также его высокая стоимость, ввиду чего наиболее эффективным может являться применение унитиола. Лечебный эффект достигается также при многократном применении активированного угля. Применение в качестве антидотов других средств требует более глубокого изучения и на сегодняшний день не является однозначно доказанным. Основа патогенетической терапии заключается главным образом в борьбе с жизнеугрожающими аритмиями, а также в проведении детоксикационных мероприятий и коррекции электролитных нарушений.

Литература/References

- 1 Withering W. An account on the foxglove, and some of its medical uses with practical remark on dropsy and other diseases. G. G. J. & J. Robinson, London. 1785:207. <https://doi.org/10.5962/bhl.title.3869>
- 2 Calderón-Montaño J.M., Burgos-Morón E., Orta M.L., Maldonado-Navas D., García-Domínguez I., López-Lázaro M. Evaluating the cancer therapeutic potential of cardiac glycosides. *Biomed. Res. Int.* 2014;794930. <https://doi.org/10.1155/2014/793930>
- 3 Amarelle L, Lecuona E. The Antiviral Effects of Na,K-ATPase Inhibition: A Minireview. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8):2154. <https://doi.org/10.3390/ijms19082154>
- 4 Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal.* 2016;37(27): 2129–2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- 5 Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, *European Heart Journal.* 2016;37(38):2893–2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
- 6 Suvorov A.V., Kaurov Ya.V., Suvorov M.A. Features of cardiac arrhythmias and conduction in acute poisoning with cardiotoxic substances. *Bulletin of RUDN university, Medicine.* 2014;(3):26–30 (in Russ).
- 7 Supervia Caparros A., Salgado Garcia E., Calpe Perarnau X., Galicia Paredes M., Garcia Gibert L., Cordoba Ruiz F., Clemente Rodríguez C., Nogué Xarau S. Immediate and 30 days mortality in digoxin poisoning cases attended in the Hospital Emergency Services of Catalonia, Spain. *Emergencias Rev la Soc Esp Med Emergencias.* 2019;31(1):39–42.

- 8 Gaillard Y., Krishnamoorthy A., Bevalot F. Cerebra odollam: a 'suicide tree' and cause of death in the state of Kerala. *J Ethnopharmacol.* 2004;95(2-3):123–126. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.08.004>
- 9 Eddleston M., Ariaratnam C.A., Meyer W.P., Perera G., Kularatne A.M., Attapattu S., Sheriff M.H., Warrell D.A. Epidemic of self-poisoning with seeds of the yellow oleander tree (*Thevetia peruviana*) in northern Sri Lanka. *Trop Med Int Health.* 1999;4(4):266–273. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.1999.00397.x>
- 10 Burchell H.B. Digitalis poisoning: historical and forensic aspects. *J Am Coll Cardiol.* 1983;1(1):506–516. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(83\)80080-1](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(83)80080-1)
- 11 Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (in Russ).
- 12 Kanji S., MacLean R.D. Cardiac glycoside toxicity: more than 200 years and counting. *Crit Care Clin.* 2012;28(4):527–535. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2012.07.005>
- 13 Morsy N. Cardiac Glycosides in Medicinal Plants. *Aromatic and Medicinal Plants – Back to Nature.* 2017;(2):29–45. <https://doi.org/10.5772/65963>
- 14 Schonfeld W., Weiland J., Lindig C., Masnyk M., Kabat M.M., Kurek A., Wicha J., Repke K.R.H. The lead structure in cardiac glycosides is 5 β ,14 β -androsterane-3 β 14-diol. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 1985;329:414–426. <https://doi.org/10.1007/BF00496377>
- 15 Brown L., Thomas R., Watson T. Cardiac glycosides with non-rotting steroid to sugar linkages: tools for the study of digitalis structure-activity relationships. *Arch. Pharmacol.* 1986;332(1):98–102. <https://doi.org/10.1007/bf00633205>
- 16 Sousa L.Q., Machado K.D., Oliveira S.F., et al. Bufadienolides from amphibians: A promising source of anti-cancer prototypes for radical innovation, apoptosis triggering and Na⁺/K⁺-ATPase inhibition. *Toxicon.* 2017;127:63–76. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2017.01.004>
- 17 Ogawa H., Shinoda T., Cornelius F., Toyoshima C. Crystal structure of the sodium-potassium pump (Na⁺,K⁺-ATPase) with bound potassium and ouabain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(33):13742–13747. <https://doi.org/10.1073/pnas.0907054106>
- 18 FDA Approved Drug Products: Lanoxin (digoxin) oral tablets, 2015 (revised in 2019). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020405s015lbl.pdf
- 19 Dipolo R., Beaugé L. Sodium/calcium exchanger: Influence of metabolic regulation on ion carrier interactions. *Physiological Reviews journal.* 2006;86(1):155–203. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2005>
- 20 Schoner W., Scheiner-Bobis G. Endogenous and exogenous cardiac glycosides and their mechanisms of action. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2007;7(3):173–189. <https://doi.org/10.2165/00129784-200707030-00004>
- 21 Gonano L.A., Sepúlveda M., Rico Y., Kaetzel M., Valverde C.A., Dedman J., Mattiazzi A., Vila Petroff M. Calcium-calmodulin kinase II mediates digitalis-induced arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(6):947–957. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.964908>
- 22 Fabiato A. Calcium-induced release of calcium from the cardiac sarcoplasmic reticulum. *Am J Physiol.* 1983;245(1):C1–C14. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1983.245.1.C1>
- 23 Yuan Z., Cai T., Tian J., Ivanov A.V., Giovannucci D.R., Xie Z. Na/K-ATPase tethers phospholipase C and IP3 receptor into a calcium-regulatory complex. *Mol Biol Cell.* 2005;16(9):4034–4045. <https://doi.org/10.1091/mbc.e05-04-0295>
- 24 Kamp T.J., Hell J.W. Regulation of cardiac L-type calcium channels by protein kinase A and protein kinase C. *Circ Res.* 2000;87(12):1095–1102. <https://doi.org/10.1161/01.res.87.12.1095>
- 25 Kushakovskij M.S., Grishkin Yu.N. Arrhythmias of the heart. Heart rhythm and conduction disorder: a guide for doctors. 4th edition. St. Petersburg: Foliant, 2017:720. (in Russ).
- 26 Levi A.J., Dalton G.R., Hancox J.C., Mitcheson J.S., Issberner J., Bates J.A. Evans S.J., Howarth F.C., Hobai I.A., Jones J.V. Role of intracellular sodium overload in the genesis of cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1997;8(6):700–721. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1997.tb01834.x>
- 27 Rathore S.S., Curtis J.P., Wang Y., Bristow M.R., Krumholz H.M. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA.* 2003;289(7):871–878. <https://doi.org/10.1001/jama.289.7.871>
- 28 Bismuth C., Gaultier M., Conso F., Efthymiou M.L. Hyperkalemia in acute digitalis poisoning: prognostic significance and therapeutic implications. *Clin Toxicol.* 1973;6(2):153–162. <https://doi.org/10.3109/15563657308990513>
- 29 Bagrov A.Y., Shapiro J.I., Fedorova O.V. Endogenous cardiotonic steroids: physiology, pharmacology, and novel therapeutic targets. *Pharmacological reviews.* 2009;61(1):9–38. <https://doi.org/10.1124/pr.108.000711>

- 30 Yang E.H., Shah S., Criley J.M. Digitalis toxicity: a fading but crucial complication to recognize. *Am J Med.* 2012;125(4):337-343. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.09.019>
- 31 Ito S., Woodland C., Harper P.A., Koren G. P-glycoprotein-mediated renal tubular secretion of digoxin: the toxicological significance of the urine-blood barrier model. *Life Sci.* 1993;53(2):PL25-PL31. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(93\)90667-R](https://doi.org/10.1016/0024-3205(93)90667-R)
- 32 Hanke N., Frechen S., Moj D., Britz H., Eissing T., Wendl T., Lehr T. PBPK models for CYP3A4 and P-gp DDI prediction: a modeling network of rifampicin, itraconazole, clarithromycin, midazolam, alfentanil, and digoxin. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2018;7(10):647-659. <https://doi.org/10.1002/psp4.12343>
- 33 Roberts D.M., Buckley N.A. Pharmacokinetic considerations in clinical toxicology: clinical applications. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(11):897-939. <https://doi.org/10.2165/00003088-200746110-00001>
- 34 Chan B.S., Buckley N.A. Digoxin-specific antibody fragments in the treatment of digoxin toxicity. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014;52(8):824-836. <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.943907>
- 35 Vodoevich V.P., Maksimov A.I., Pashkovskij A.R., Snitko V.N. Two cases of complete drug-induced atrioventricular block. *Medical business: scientific and practical therapeutic journal.* 2017;3(55):68-70 (in Russ).
- 36 Bandara V., Weinstein S. A., White J., Eddleston M. A review of the natural history, toxinology, diagnosis and clinical management of Nerium oleander (common oleander) and Thevetia peruviana (yellow oleander) poisoning. *Toxicon.* 2010;56(3):273-281. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2010.03.026>
- 37 Roberts D.M., Gallapaththy G., Dunuwille A., Chan B.S. Pharmacological treatment of cardiac glycoside poisoning. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(3):488-495. <https://doi.org/10.1111/bcp.12814>
- 38 Bismuth C., Gaultier M., Conso F., Efthymiou M.L. Hyperkalemia in acute digitalis poisoning: prognostic significance and therapeutic implications. *Clin Toxicol.* 1973;6(2):153-162. <https://doi.org/10.3109/15563657308990513>
- 39 Dasgupta A., Datta P. Rapid detection of oleander poisoning using digoxin immunoassays: comparison of five assays. *Ther Drug Monit.* 2004;26(6):658-663. <https://doi.org/10.1097/00007691-200412000-00012>
- 40 Min J.S., Kim J., Kim J.H., Kim D., Zheng Y.F., Park J.E., Lee W., Bae S.K. Quantitative determination of arenobufagin in rat plasma by ultra fast liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application in a pharmacokinetic study. *J Pharm Biomed Anal.* 2013;15(939):86-91. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.08.048>
- 41 Omidfar K., Kia S., Kashanian S., Paknejad M., Besharatie A., Kashanian S., Larijani B. Colloidal nanogold-based immunochromatographic strip test for the detection of digoxin toxicity. *Applied Biochemistry and Biotechnology.* 2010;160(3):843-855. <https://doi.org/10.1007/s12010-009-8535-x>
- 42 Payne V.W., Sectar R.A., Noback R.K. Use of colestipol in a patient with digoxin intoxication. *Drug Intell Clin Pharm.* 1981;15(11):902-903. <https://doi.org/10.1177/106002808101501109>
- 43 Caldwell J.H., Greenberger N.J. Interruption of the enterohepatic circulation of digitoxin by cholestyramine. I. Protection against lethal digitoxin intoxication. *J Clin Invest.* 1971;50(12):2626-2637. <https://doi.org/10.1172/JCI106763>
- 44 Gilfrich H.J., Okonek S., Manns M., Schuster C.J. Digoxin and digitoxin elimination in man by charcoal hemoperfusion. *Klin Wochenschr.* 1978;56 (23):1179-1183. <https://doi.org/10.1007/bf01476862>
- 45 Mowry J.B., Burdmann A.E., Anseeuw K., Ayoub P., Ghannoum M., Hoffman R.S., Lavergne V., Nolin T.D., Gosselin S., the EXTRIP Workgroup. Extracorporeal treatment for digoxin poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP Workgroup, *Clinical Toxicology.* 2016;54(2):103-114. <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1118488>
- 46 Roberts D.M., Buckley N. Antidotes for acute cardenolide (cardiac glycoside) poisoning. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006; 4 Art. No.: CD005490. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005490.pub2>
- 47 de Silva H.A., Fonseka M.M., Pathmeswaran A., Alahakone D.G., Ratnatilake G.A., Gunatilake S.B., Ranasinha C.D., Lalloo D.G., Aronson J.K., de Silva H.J. Multiple-dose activated charcoal for treatment of yellow oleander poisoning: a single-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9373):1935-1938. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13581-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13581-7)
- 48 Eddleston M., Juszczak E., Buckley N.A., Senarathna L., Mohamed F., Sheriff M.H.S., Warrell D.A. Randomised controlled trial of routine single or multiple dose superactivated charcoal for self-poisoning in a region with high mortality. *Clinical Toxicology* 2005;43:442-443.
- 49 Eddleston M., Rajapakse S., Rajakanthan S., Sjöström L., Santharaj W., Thenabadu P.N., Sheriff M.H.R., Warrell D.A. Anti-digoxin Fab fragments in cardiotoxicity induced by ingestion of yellow oleander: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2000;355(9208):967-972. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)90014-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)90014-x)

- 50 Antman E.M., Wenger T.L., Butler V.P. Jr., Haber E., Smith T.W. Treatment of 150 cases of lifethreatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. *Circulation*. 1990;81(6):1744-1752. <https://doi.org/10.1161/01.cir.81.6.1744>
- 51 Felicilda-Reynaldo R.F. Cardiac glycosides, digoxin toxicity, and the antidote. *Medsurg Nurs*. 2013;22(4):258-261.
- 52 Hickey A.R., Wenger T.L., Carpenter V.P., Tilson H.H., Hlatky M.A., Furberg C.D., Kirkpatrick C.H., Strauss H.C., Smith T.W. Digoxin Immune Fab therapy in the management of digitalis intoxication: safety and efficacy results of an observational surveillance study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;17(3):590-598. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(10\)80170-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(10)80170-6)
- 53 Ujhelyi M.R., Robert S. Pharmacokinetic aspects of digoxin-specific fab therapy in the management of digitalis toxicity. *Clin Pharmacokinet*. 1995;28(6):483-493. <https://doi.org/10.2165/00003088-199528060-00006>
- 54 Hursting M.J., Raisys V.A., Opheim K.E., Bell J.L., Trobaugh G.B., Smith T.W. Determination of free digoxin concentrations in serum for monitoring Fab treatment of digoxin overdose. *Clin Chem*. 1987;33(9):1652-1655.
- 55 FDA-approved labeling information: Digoxin Immune Fab (Ovine) (DigiFab), 2001 (revised in 2018). <https://www.fda.gov/media/74693/>
- 56 Hoffman R.S., Howland M., Levin N.A., Nelson L.S., Goldfrank L.R. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 10th edition. New York: McGraw-Hill Education, 2014:1904. ISSN 978-0071801843
- 57 Bracken L.M., Chan B.S.H., Buckley N.A. Physiologically based pharmacokinetic modelling of acute digoxin toxicity and the effect of digoxin-specific antibody fragments. *Clinical Toxicology*. 2019;57(2):117-124. <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1503288>
- 58 Wessler D.J., Grip L.T., Mendell J., Giugliano R.P. The P-Glycoprotein Transport System and Cardiovascular Drugs. *JACC*. 2013;61(25):2495-2502. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.058>
- 59 Schaffer S., Kim H.W. Effects and Mechanisms of Taurine as a Therapeutic Agent. *Biomol Ther (Seoul)*. 2018;26(3):225-241. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2017.251>
- 60 Ma H., Jiang, J., Zhang J., Zhou J., Ding A., Lv G., Duan, J. Protective effect of taurine on cardiotoxicity of the bufadienolides derived from toad (*Bufo bufo gargarizans* Canto) venom in guinea-pigs in vivo and in vitro. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2011;22(1):1-8. <https://doi.org/10.3109/15376516.2011.583295>
- 61 Satoh H. Cardiac actions of taurine as a modulator of the ion channels. *Adv Exp Med Biol*. 1998;442:121-128. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-0117-0_16
- 62 Pincus M. Management of digoxin toxicity. *Aust Prescr*. 2016;39(1):18-20. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2016.006>
- 63 Shulkin A.V., Yakusheva E.N., Popova N.M. The role of P-glycoprotein in rational pharmacotherapy in cardiology. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2013;9(6):701-707. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-6-701-707>
- 64 Nola G.T., Pope S., Harrison D.C. Assessment of the synergistic relationship between serum calcium and digitalis. *Am Heart J*. 1970;79(4):499-507. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(70\)90255-3](https://doi.org/10.1016/0002-8703(70)90255-3)
- 65 Levine M., Nikkanen H., Pallin D.J. The effects of intravenous calcium in patients with digoxin toxicity. *J Emerg Med*. 2011;40(1):41-46. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2008.09.027>
- 66 Van Deusen S.K., Birkhahn R.H., Gaeta T.J. Treatment of hyperkalemia in a patient with unrecognized digitalis toxicity. *J Clin Toxicol*. 2003;41(4):377-379. <https://doi.org/10.1081/clt-120022006>
- 67 Hack J.B., Woody J.H., Lewis D.E., Brewer K., Meggs W.J. The effect of calcium chloride in treating hyperkalemia due to acute digoxin toxicity in a porcine model. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42(4):337-342. <https://doi.org/10.1081/clt-120039538>
- 68 Oubaassine R., Bilbault P., Roegel J.C., Alexandre E., Sigrist S., Lavaux T., Jaeger A., Pinget M., Kessler L. Cardio protective effect of glucose-insulin infusion on acute digoxin toxicity in rat. *Toxicology*. 2006;224(3):238-243. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.04.035>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Авторская справка**Шперлинг Максим
Игоревич**

клинический ординатор, Первая кафедра и клиника (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия
ORCID 0000-0002-3274-2290
Вклад в статью 50 %

**Кручинин Евгений
Геннадьевич**

кандидат медицинских наук, заместитель начальника отдела Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
ORCID 0000-0003-1417-0636
Вклад в статью 30 %

**Гоголевский
Александр
Сергеевич**

доктор медицинских наук, начальник Центра Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
ORCID 0000-0002-7625-2744
Вклад в статью 20 %

Статья поступила 02.06.2021
Одобрена после рецензирования 29.06.2021
Принята в печать 05.07.2021

Received June, 2th 2021
Approved after reviewing June, 29th 2021
Accepted for publication July, 5th 2021

СПОСОБ ПРЕПАРИРОВАНИЯ «ПО ОСИ» ЗУБОВ, СЛУЖАЩИХ ОПОРОЙ ПОД ПРОТЯЖЕННЫЕ ОРТОПЕДИЧЕСКИЕ КОНСТРУКЦИИ

Д.И. Дмитриев

Новокуйбышевская стоматологическая поликлиника, Новокуйбышевск

Резюме. Часто встречающейся ошибкой врача стоматолога-ортопеда при проведении одонтопрепарирования зубов является несоблюдение параметров допустимой конвергенции осевых стенок зубов [1]. Анализ литературы позволяет заключить, что при конусности стенок зуба в 15 градусов ретенция коронок составляет 70 % [2]. Целью работы явилась разработка усовершенствованного способа соосного одонтопрепарирования зубов. В данной статье приведено описание методики одонтопрепарирования зубов, являющихся опорой под несъемные ортопедические конструкции протяженного характера. Суть способа заключается в создании ложа на опорных зубах с помощью тонкого фиссурного бора. Процесс соосного препарирования опорных зубов в авторской методике состоит из нескольких этапов, что дает возможность осуществлять контроль за точностью препарирования и качественно снизить вероятность чрезмерного сошлифовывания тканей зуба.

Ключевые слова: одонтопрепарирование зубов, конвергенция, ретенционное препарирование.

Для цитирования: Дмитриев Д.И. Способ препарирования «по оси» зубов, служащих опорой под протяженные ортопедические конструкции. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врачи и Здоровье.* 2021;4(52):135-138. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.DENT.1>

METHOD OF PREPARATION "ALONG THE AXIS" OF TEETH THAT SERVE AS A SUPPORT FOR EXTENDED ORTHOPEDIC STRUCTURES

D.I. Dmitriev

Novokuibyshevsk Dental Clinic, Novokuibyshevsk

Abstract. A common mistake of an orthopedic dentist when carrying out odontopreparation of teeth is non-observance of the parameters of the permissible convergence of the axial walls of the teeth [1]. Analysis of the literature allows us to conclude that with the taper of the tooth walls at 15 degrees, the retention of the crowns is 70 % [2]. The aim of this work was the development of an improved method for coaxial odontopreparation of teeth. This article describes the method of odontopedication of teeth, which are a support for fixed orthopedic structures of an extended nature. The essence of the method is to create a bed on the abutment teeth using a thin fissure bur. The process of coaxial preparation of abutment teeth in the author's technique consists of several stages, which makes it possible to control the preparation accuracy and qualitatively reduce the likelihood of excessive grinding of tooth tissues.



Key words: odontopreparation of teeth, convergence, retention preparation.

Cite as: Dmitriev D.I. Method of preparation "along the axis" of teeth that serve as a support for extended orthopedic structures. *Bulletin of the Medical Institute REAVIZ. Rehabilitation, Doctor and Health.* 2021;4(52):135-138. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4. DENT.1>

Введение

Часто встречающейся ошибкой врача стоматолога-ортопеда при проведении одонтопрепарирования зубов является несоблюдение параметров допустимой конвергенции осевых стенок зубов [1]. Анализ литературы позволяет заключить, что при конусности стенок зуба в 15 градусов ретенция коронок составляет 70 % [2]. Наиболее сложным в техническом и мануальном исполнении является одонтопрепарирование под многоопорные и мостовидные ортопедические конструкции, нежели под одиночные коронки. Основной проблемой является соблюдение соосности препарируемых культей зубов. Обычно, перед этапом проведения одонтопрепарирования, с помощью специального маркера на опорные зубы наносятся линии, служащие ориентиром для врача при одонтопрепарировании [3, 4]. Существенным недостатком такого способа является то, что маркировочные линии наносятся только на вестибулярную поверхность препарируемого зуба, а контроль их параллельности друг другу осуществляется «на глаз» и во многом зависит от опытности врача-стоматолога. К тому же, плохая визуализация наносимых линий вследствие их преждевременного смывания является значительным минусом этого метода.

Ряд авторов рекомендуют использование внутриротных параллелометров [5, 6]. Однако сложность установки в полость рта, а также ограниченное пространство для манипуляций при одонтопрепарировании привело к довольно низкой популярности среди стоматологов-ортопедов.

Целью данной статьи явилась разработка усовершенствованного способа соосного одонтопрепарирования зубов.

Материалы и методы

Предлагаемый автором способ одонтопрепарирования имеет два существенных преимущества: 1) применение внутриротного зеркала для контроля качества нанесения параллельных маркировочных линий; 2) маркировочные линии наносятся не пишущими принадлежностями, а пропиливаются очень тонким пиковидным стоматологическим бором (рис. 1). Получаемые линии имеют вид отчетливой, ровной, тонкой полоски, несмываемой и легко визуализируемой. Данные линии наносятся не только на вестибулярную поверхность, но и язычную и жевательную поверхности опорных зубов. Данная особенность позволяет контролировать качество конусности препарирования опорных зубов по всему периметру культы зуба.

Методика предлагаемого способа состоит в следующем. После сошлифовывания по высоте на опорные зубы путем использования тонкого пиковидного бора (859/010) наносятся маркировочные линии строго параллельные друг другу. Первоначально маркировочная линия наносится на вестибулярную поверхность контрольного зуба (контрольный зуб – тот, относительно которого задается параллельность одонтопрепарирования для окружающих культей зубов). Следом на вестибулярные поверхности остальных культей зубов, которые будут задействованы в планируемой ортопедической конструкции, последовательно наносятся маркировочные линии. Для осуществления контроля соосности линий используют внутриротное зеркало. После нанесения линий на вестибулярную поверхность культы зуба приступают к маркировке жевательной и язычной поверхностей. Таким образом, при окончании нанесения маркировочных линий на зубе образуется три линии (язычная, жевательная, вестибулярная), соосные между собой.



Рис. 1. Нанесение маркировочных линий пиковидным бором

Fig. 1. Application of marking lines with peak-shaped boron

На следующем этапе осуществляют сепарацию таким же пиковидным бором. Расширение межзубного пространства проводят путем последовательного использования боров с нарастающим диаметром (от 1,2 мм 886/012 до 1,4 мм 886/014). Сошлифовывание твердых тканей зуба на вестибулярной поверхности проводят до полной идентичности поверхности препарируемого зуба и дна маркировочной линии. Стоит отметить, что ортопедическое сошлифовывание твердых тканей оральной поверхности фронтальной группы зубов требует создания так называемых зон резистентности, необходимых для обеспечения адекватной ретенции ортопедической конструкции в дальнейшем [7, 8].

В завершении врач проверяет качество проведенного одонтопрепарирования при помощи внутриротового зеркала. Выявленные недостатки – острые углы, шероховатости – устраняются. Для финишной подготовки культи зуба используются различные мелкозернистые боры и полировочные диски.

Выводы

Таким образом, предлагаемый автором способ одонтопрепарирования зубов под ортопедические конструкции позволяет осуществлять контроль за точностью препарирования и качественно снизить вероятность чрезмерного сошлифовывания тканей зуба.

Литература/References

- 1 Seymour KG, Samarawickrama DY, Lynch EJ. Metal ceramic crowns – a review of tooth preparation. *Eur J Prosthodont Restor Dent*. 2009;7:79-84.
- 2 Jorgensen KD. The relationship between retention and convergence angle in cemented veneer crowns. *Acta Odonto/Scand*. 1955;13:35-40.
- 3 Massironi D, Paschetta R, Romeo D. *Accuracy and aesthetics. Clinical and dental engineering stages of dental prosthesis*. M.: ABC; 2018.
- 4 Fradeani M. *Analysis of aesthetics. Systematic approach to orthopedic treatment*. Vol. 1. Aesthetic rehabilitation with non-removable dental prostheses. M.: The ABC of the Dentist; 2017.
- 5 Nelson JA, Vlazny AL. Axial wall parallel development method. *Quintessence Int Dent Dig*. 2015;14(7):719-723.
- 6 Vitsentzos SI. A new device to directly examine parallelism of abutment teeth. *J Prosthet Dent*. 2009;61(5):531-534.
- 7 Shillingburg HT, Jacobi R, Brackett SE. *Fundamentals of tooth preparations: for cast metal and porcelain restorations*. Chicago: Quintessence Publishing Co.; 2017.
- 8 Semenza M. Tecniche di preparazione. *Teamwork Media*. 2018;98.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Авторская справка

**Дмитриев Дмитрий
Игоревич**

врач-стоматолог-ортопед, главный врач, Новокуйбышевская стоматологическая поликлиника, Новокуйбышевск, Россия
e-mail: s1131149@yandex.ru
ORCID 0000-0001-5522-0420

Статья поступила 04.06.2021

Одобрена после рецензирования 08.07.2021

Принята в печать 14.07.2021

Received June, 4th 2021

Approved after reviewing July, 8th 2021

Accepted for publication July, 14th 2021

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ОДОНТОПРЕПАРИРОВАНИЯ ПОД НЕСЪЕМНЫЕ ОРТОПЕДИЧЕСКИЕ КОНСТРУКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Д.И. Дмитриев¹, А.М. Нестеров², И.О. Буенцов²

¹Новокуйбышевская стоматологическая поликлиника, Новокуйбышевск

²Самарский государственный медицинский университет, Самара

Резюме. Актуальной проблемой стоматологов-ортопедов в настоящее время является нарушение протокола одонтопрепарирования и, как следствие, некачественная фиксация различных несъемных ортопедических конструкций. Для прочной и надежной фиксации несъемных ортопедических конструкций к ним необходимо предъявлять особые требования по форме и поверхности опоры обрабатываемого зуба. К таким требованиям относятся: параллельность стенок препарированного зуба (должна быть цилиндрической формы); параллельность вертикальных стенок культей зубов, качественный придесневой уступ [1, 2]. Качественно отпрепарированные зубы под ортопедические конструкции, соблюдение параллельности стенок создают оптимальные условия для стабильной фиксации ортопедических конструкций. Правильно выполненный придесневой уступ способствует долговечной фиксации коронки и нивелирует вероятность возникновения инфекции под ней. Проанализировав большой объем отечественной и иностранной литературы можно заключить, создание различных методик проведения одонтопрепарирования с задачей создания наиболее благоприятной наддесневой части зуба для дальнейшей фиксации ортопедической конструкции, является значимой проблемой в современной стоматологии. Создание и клиническая апробация дентальных навигационных технологий (ДНТ) позволяет проводить точный качественный контроль проведенного одонтопрепарирования. Целью данной статьи являлся анализ существующих методов одонтопрепарирования и выявление наиболее эффективных среди них.

Ключевые слова: одонтопрепарирование, ортопедические конструкции, навигационные шаблоны.

Для цитирования: Дмитриев Д.И., Нестеров А.М., Буенцов И.О. Основные принципы одонтопрепарирования под несъемные ортопедические конструкции (обзор литературы). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2021;4(52):139-143. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.DENT.2>

BASIC PRINCIPLES OF ODONTOPREPARATION FOR NON-REMOVABLE ORTHOPEDIC STRUCTURES. LITERATURE REVIEW

DI. Dmitriev¹, A.M. Nesterov², I.O. Buentsov²

¹Novokuibyshevsk Dental Clinic, Novokuibyshevsk

²Samara State Medical University, Samara

Abstract. Introduction. The actual problem of dentists-orthopedists at the present time is a violation of the odontopreparation protocol and, as a result, poor-quality fixation of various non-removable orthopedic structures. For a strong and reliable fixation of non-removable orthopedic structures, special requirements must be imposed on them in terms of the shape and surface of the support of the processed tooth. These requirements include: parallelism of the walls of the prepared tooth (must be cylindrical); parallelism of the vertical walls of the stumps of the teeth, high-quality gingival ledge [1, 2]. Qualitatively prepared teeth for orthopedic structures, observance of parallelism of the walls create optimal conditions for stable fixation of orthopedic structures. Correctly executed gingival ledge promotes durable fixation of the crown and eliminates the likelihood of infection



under it. After analyzing a large volume of domestic and foreign literature, it can be concluded that the creation of various methods of odontopreparation with the task of creating the most favorable supragingival part of the tooth for further fixation of the orthopedic structure is a significant problem in modern dentistry. The creation and clinical testing of DNT (dental navigation technologies) allows for accurate quality control of the performed odontopreparation. The purpose of this article was to analyze the existing methods of odontopreparation and identify the most effective ones among them.

Key words: odontopreparation, orthopedic constructions, navigation templates.

Cite as: Dmitriev D.I., Nesterov A.M., Buentsov I.O. Basic principles of odontopreparation for non-removable orthopedic structures (literature review). *Bulletin of the Medical Institute REAVIZ. Rehabilitation, Doctor and Health*. 2021;4(52):139-143. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4. DENT.2>

Введение

Актуальной проблемой стоматологов-ортопедов в настоящее время является нарушение протокола одонтопрепарирования и, как следствие, некачественная фиксация различных несъемных ортопедических конструкций. Для прочной и надежной фиксации несъемных ортопедических конструкций к ним необходимо предъявлять особые требования по форме и поверхности опоры обрабатываемого зуба. К таким требованиям относятся: параллельность стенок препарированного зуба (должна быть цилиндрической формы); параллельность вертикальных стенок культей зубов, качественный придесневой уступ [1, 2].

Качественно отпрепарированные зубы под ортопедические конструкции, соблюдение параллельности стенок создают оптимальные условия для стабильной фиксации ортопедических конструкций. Правильно выполненный придесневой уступ способствует долговечной фиксации коронки и нивелирует вероятность возникновения инфекции под ней.

Однако, в клинической практике из-за человеческого фактора и физиологического тремора человеческой кисти создать культю зуба, отвечающую всем ортопедическим требованиям, для стоматолога-ортопеда представляется непосильной задачей. В процессе формирования культи рука врача многократно совершает микроколебательные движения, отклоняясь от выбранной физиологической оси. Как правило, последствием данного факта является несоответствие конечного результата одонтопрепарирования с ожидаемым. На этапе подго-

товки боковой поверхности культи зуба, врач-стоматолог создает непараллельную поверхность из-за разного углового градуса одонтопрепарирования [3, 4].

В литературных источниках в качестве описания геометрических параметров полученной культи зуба применяют терминологию «обратного» и «прямого» конуса [5, 6]. Осевые угловые отклонения бора при формировании культи зуба зачастую приводят к образованию перевернутого конуса вместо требуемой цилиндрической формы. Данный факт негативно сказывается на качестве фиксации ортопедической конструкции и, соответственно, сокращает срок ее службы [7–9].

Следует отметить, что помимо неправильной формы культи зуба после проведенного одонтопрепарирования, существует еще фактор, препятствующий стабильной фиксации ортопедической конструкции – это смещение топографии коронок зубов. Несоблюдение параллельности стенок культей способствует затрудненной фиксации мостовидных протезов, а в некоторых случаях и невозможности функционирования [10, 11]. При возникновении описанной ситуации стоматолог-ортопед проводит выборочное сошлифовывание стенок культей зубов, но тем самым формирует следующую проблему – снижение сопротивляемости протеза боковым нагрузкам и, как следствие, его опрокидывание [12].

В стоматологической практике основным параметром, определяющим качество одонтопрепарирования «прямого конуса» является угол конвергенции стенок препарированного зуба. Значительный угол конвер-

генции стенок культи зуба – прямой путь к расцементировке и некачественной стабильности ортопедической конструкции [13, 14].

В литературных источниках имеется множество клинических руководств по допустимому углу конвергенции стенок культей зубов при одонтопрепарировании. Как правило, вариабельность угловых отклонений составляет от 3° до 10° [15–17]. В клинической литературе встречаются данные, когда значение углового отклонения составляло 29° [18, 19].

На срок службы ортопедических конструкций, помимо параллельности опорных стенок и соблюдение угла препарирования, влияет и герметичность фиксации. Немаловажным фактором является и эстетичность конструкции. Ряд авторов дает рекомендации по геометрии слизистой оболочки [20–22]. Так, например, глубина кромки на всем протяжении должна быть идентичной. Угол уступа четко определен и должен соответствовать 135° при одонтопрепарировании под металлокерамические конструкции и 90° – под безметалловые конструкции. Анализ данных стоматологов-ортопедов, работающих в практическом здравоохранении, показывает, что данные рекомендации практически не соблюдаются на практике. В преобладающем большинстве случаев формируемый уступ определяется скосом вершины стоматологического бора [23, 24].

Выбирая геометрию уступа бора, врач руководствуется в первую очередь планируемой ортопедической конструкцией, под которые проводится одонтопрепарирова-

ние. При одонтопрепарировании под безметалловую керамику, угловое значение бора должно соответствовать 90°, в то время как для коронки из металлокерамики уступ готовится с угловым значением торцевой части бора 45°. Таким образом, соблюдая основные требования для одонтопрепарирования, врач может достигнуть надлежащих эстетических и функциональных результатов [25].

Заключение

Проведенный литературный обзор позволяет заключить, что создание различных методик проведения одонтопрепарирования с задачей создания наиболее благоприятной наддесневой части зуба для дальнейшей фиксации ортопедической конструкции, является значимой проблемой в современной стоматологии. Создание и клиническая апробация дентальных навигационных технологий (ДНТ) позволяет проводить точный качественный контроль проведенного одонтопрепарирования.

При клиническом применении дентальных навигационных систем планирование последующего зубного протезирования и нивелирование возможных рисков создается единым тандемом стоматолога-ортопеда и зубного техника.

К сожалению, в практическом здравоохранении вышеописанные технологии на данный момент не нашли широкого применения, поэтому негативное влияние человеческого фактора продолжает отрицательно сказываться на результате одонтопрепарирования и ортопедического лечения в целом.

Литература/References

- 1 Poloneichik N.M., Paliy L.I., Manak T.N. et al. Methods of preparation of hard tissues of teeth (part II). Dentist. Minsk, 2012;1(4):61-70.
- 2 Schillingburg G., Jacobi R. et al. Basics of preparation of teeth for the manufacture of cast metal, metal-ceramic and ceramic restorations. Moscow: Azbuka, 2006:340. (In Russ).
- 3 Ivaschenko A.V. Analysis of angular deviations of a dental instrument when using the standard method of odontopreparation. Institute of Dentistry. 2014;1(62):120-125. (In Russ).
- 4 Iordanishvili A.K. Influence of the tooth replantation operation on the functional state of the periodontium and oral hygiene in patients with chronic periapical foci of odontogenic infection. Iordanishvili. *Nizhegor. honey. zhurn.* 1994;1:82-84.

- 5 Shillingburg H.T., Hobo S., Whitsett L.D. et al. Fundamentals of fixed prosthodontics. 3rd ed. Chicago, IL: Quintessence Publishing Co; 1997. P. 120, 139-42, 151-52.
- 6 Tsukiboshi M. Autotransplantation of teeth. Chicago: Quintessence Publishing Co, Inc; 2001.
- 7 Smith C.T., Gary J.J., Conkin J.E., Franks H.L. Effective taper criterion for the full veneer crown preparation in preclinical prosthodontics. *J Prosthodont.* 1999;196-200.
- 8 Waldean A., Robert C. System for determination of a location in three dimensional space. *United States Patent.* Oct. 31, 2000;6:141-104.
- 9 Wanschitz F., Birkfellner W., Figl M. et al. Computer-enhanced stereoscopic vision in a head-mounted display for oral implant surgery. *Clin Oral Implants Res.* 2002 Dec;13 (6):610.
- 10 Martignoni M., Schoenberger A. Precision Fixed Prosthodontics Clinical and Laboratory Aspect. *Quintessence.* 1991:580.
- 11 Noonan J.E., Goldfogel M.H. Convergence of the axial walls of full veneer crown preparations in a dental school environment. *J Prosthet Dent.* 1991;66:706-708.
- 12 Tuntiprawon M. Effect of tooth surface roughness on marginal seating and retention of complete metal crowns. *J Prosthet Dent.* 1999 Feb;81(2):142-147.
- 13 Massironi D., Pascetta R., Romeo G. Precision in dental esthetics. Clinical and laboratory procedures. *Quintessence.* 2007.
- 14 Milano F., van Baal J.W., Buttar N.S. et al. Bone morphogenetic protein 4 expressed in esophagitis induces a columnar phenotype in esophageal squamous cells. *Gastroenterology.* 2007.132(7):2412-2421.
- 15 Parshin Yu.V., Sapronova O.N., Medvedev A.Yu. Features of orthopedic treatment with metal-ceramic and all-ceramic dentures (literature review). *Institute of Dentistry.* 2013;1(58):87-89.
- 16 Annerstedt A., Engström U., Hansson A. et al. Axial wall convergence of full veneer crown preparations. Documented for dental students and general practitioners. *Acta Odontol Scand.* 1996;54:109-112.
- 17 Gilboe D.B., Teteruck W.R. Fundamentals of extracoronary tooth preparation. Part I. Retention and resistance form. 1974. *J Prosthet Dent.* 2005 Aug. 94 (2).
- 18 Gabysheva-Khlystikova S.Yu. Results of studying the quality of preparation of natural teeth for artificial metal-ceramic crowns. *Dentistry.* 2011;3 (74):52-54.
- 19 Sharagin N.V., Morozov K.A. Assessment of the size of the taper of the preparation of teeth in the manufacture of cermet crowns. *Dentistry.* 2012;91(1):59-61.
- 20 Kulakov A.A. Surgical aspects of rehabilitation of patients with dentition defects using various systems of dental implants: dis. ... Dr. med. sciences. A.A. Kulakov. Moscow, 1997. 351 p.
- 21 Olesova V.N., Kashenko P.V., Bronstein D.A. et al. Computer planning of intraosseous dental implantation. *Dentistry.* 2011;2:43-48.
- 22 Tang P.M., Chan C.P., Chen C.C., Ai. Tsai Intentional replantation of a mandibular molar with calcified canal: a case report. *Chang. Keng. I. Hsueh.* 1996;19(4):364-370.
- 23 Syu J., Byrne G., Laub L., Land M. Influence of finish-line geometry on the fit of crowns. *Int J Prosthodont.* 1993;6:25-30.
- 24 Demiralp B., Nohutçu R., Tepe D., Eratalay K. Intentional replantation for periodontally involved hopeless teeth. *Dent Traumatol.* 2003;19:45-51.
- 25 Douglas R., Przybylska M. Predicting porcelain thickness required for dental shade matches. *J Prosthet Dent.* 1999;82:143-149.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Авторская справка**Дмитриев Дмитрий
Игоревич**

врач-стоматолог-ортопед, главный врач, Новокуйбышевская стоматологическая поликлиника, Новокуйбышевск, Россия
e-mail: s1131149@yandex.ru
ORCID 0000-0001-5522-0420
Вклад в статью 33 % – разработка дизайна исследования, работа с литературой

**Нестеров Александр
Михайлович**

доктор медицинских наук, профессор кафедры ортопедической стоматологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
e-mail: ivachencoaveg@yandex.ru
ORCID 0000-0001-9227-4188
Вклад в статью 33 % – работа с литературой, анализ тенденций и взглядов в литературе

**Буенцов Игорь
Олегович**

клинический ординатор кафедры ортопедической стоматологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
e-mail: bubiksport@gmail.com
ORCID 0000-0002-9448-8232
Вклад в статью 33 % – работа с литературой, подготовка выводов

НЕКРОЛОГИ OBITUARIES

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.OBT.1>

AD MEMORIAM. АКАДЕМИК ВАЛЕРИЙ ГРИГОРЬЕВИЧ САВЧЕНКО

С.Ю. Пушкин¹, А.С. Николаева¹, И.Я. Александрова¹, У.В. Масликова²

¹Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина, Самара

²Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва

Памяти академика В.Г. Савченко, внесшего неоценимый вклад в развитие программы трансплантации костного мозга как в России, так и в Самарском регионе



Для цитирования: Пушкин С.Ю., Николаева А.С., Александрова И.Я., Масликова У.В. Ad memoriam. Академик Валерий Григорьевич Савченко. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. 2021;4(52):144-146. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.OBT.1>



AD MEMORIAM. ACADEMICIAN VALERY GRIGORIEVICH SAVCHENKO

S.Yu. Pushkin¹, A.S. Nikolaeva¹, I.Ya. Aleksandrova¹, U.V. Maslikova²¹Samara Regional Clinical Hospital named. V.D. Seredavina, Samara²National Medical Research Center of Hematology, Moscow

Abstract. In memory of academician V.G. Savchenko, who made an invaluable contribution to the development of the program bone marrow transplants both in Russia and in the Samara region.

Cite as: Pushkin S.Yu., Nikolaeva A.S., Aleksandrova I.Ya., Maslikova U.V. Ad memoriam. Academician Valery Grigorievich Savchenko. *Bulletin of the Medical Institute REAVIZ. Rehabilitation, Doctor and Health.* 2021;4(52):144-146. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2021.4.OBT.1>

25 июля 2021 г. скоропостижно скончался Савченко Валерий Григорьевич – главный внештатный гематолог Минздрава России, Заслуженный работник здравоохранения РФ, президент Национального гематологического общества, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии».

В 1975 г. Валерий Григорьевич с отличием окончил 1-й Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова по специальности «Лечебное дело». Всю последующую клиническую и научную деятельность связал с гематологией. В 1980 г. окончил ординатуру и аспирантуру на кафедре гематологии и интенсивной терапии Центрального института усовершенствования врачей, в 1981 г. защитил кандидатскую диссертацию, посвященную изучению иммунных механизмов тромбоцитопенических состояний. До 1988 г. работал ассистентом кафедры гематологии. В 1988 г. был назначен научным руководителем отделения химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга Гематологического научного центра. В 1993 г. защитил докторскую диссертацию по теме «Современная стратегия терапии острых лейкозов». Учёное звание профессора присвоено в 1996 г. Основным направлением работы Валерия Григорьевич Савченко была трансплантация костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток.

После стажировки в США в лаборатории нобелевского лауреата Эдварда Доннела Томаса, впервые совершившего удачную пересадку костного мозга пациенту с лейкозом, Валерий Григорьевич приложил большие усилия для реализации этой программы в нашей стране.

Неоценимый личный вклад внес Валерий Григорьевич в становление программы трансплантации костного мозга в Самарском регионе. В Самарской областной клинической больнице им. В.Д. Середавина отделение трансплантации костного мозга открыто в 1994 году, когда была выполнена первая трансплантация пациенту с лимфомой Ходжкина. Это достижение не было бы возможным, если бы в 1990 году врачи отделения не прошли стажировку в отделении трансплантации костного мозга и химиотерапии лейкозов Гематологического научного центра РАМН, которым руководил тогда профессор Валерий Григорьевич Савченко. Самарские гематологи получили неоценимую помощь и научились правилам проведения высокодозной химиотерапии, необходимой сопутствующей терапии, протоколам лечения. В практику СОКБ были внедрены разработанные под руководством проф. В.Г. Савченко протоколы антибактериальной, антимикотической, противовирусной терапии, рационального использования компонентов крови. Это позволило снизить летальность в отделении, выхаживать тяжелых больных. На протяжении многих лет Валерий Григорьевич Савченко курировал работу отделения транс-

плантации костного мозга Самарской областной больницы, помогал советами, научной литературой. Благодаря личному участию Валерия Григорьевича, приехавшего для встречи с губернатором Самарской области, в 1997 году в Самарской области была принята Целевая программа финансирования трансплантации костного мозга. Это был первый опыт в стране по трансплантации костного мозга в условиях обычной многопрофильной больницы.

За прошедшие годы в СОКБ проведено более 200 трансплантаций кроветворных клеток, из них 12 – аллогенных. В 1999 году в гематологическом отделении СОКБ впервые в России была осуществлена трансплантация кроветворных клеток с немиелоаблативным режимом кондиционирования больному с острым лейкозом. Валерий Григорьевич Савченко гордился работой самарских гематологов, был соавтором статей в российских научных журналах. С 2000 года в Самарской областной больнице по рекомендации Валерия Григорьевича Савченко была внедрена трансплантация кроветворных клеток при аутоиммунных заболеваниях. У Самарских трансплантологов накоплен наибольший опыт таких

трансплантаций в России – более 70 трансплантаций.

Большую роль сыграл Валерий Григорьевич в развитии гематологической службы Самарской области. Научные гематологические школы, которые проводились два раза в год, позволяли узнать гематологам всей страны последние достижения мировой науки, обменяться опытом. Гематологи СОКБ неоднократно выступали с сообщениями на таких конференциях российского и зарубежного уровня. В последнее время Валерий Григорьевич вёл активную работу по восстановлению и дальнейшему развитию программы трансплантации костного мозга в Самарской областной клинической больнице. Он выступил одним из организаторов научной конференции «Высокотехнологическая медицинская помощь пациентам Самарской области – новые горизонты», состоявшейся в Самаре 18 июня 2021 года, определил порядок дальнейших шагов.

Долг памяти талантливого учёного, прекрасного врача, харизматичного и яркого человека, которым остаётся для нас Валерий Григорьевич Савченко, – продолжать то дело, которому он отдал всю свою жизнь.

Авторская справка

**Пушкин Сергей
Юрьевич**

доктор медицинских наук, главный врач, Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина, Самара, Россия
ORCID 0000-0003-2206-6679

**Николаева Анна
Сергеевна**

заведующая гематологическим отделением, Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина, Самара, Россия
ORCID 0000-0002-3185-7934

**Александрова Ирина
Яковлевна**

врач-гематолог гематологического отделения, Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина, Самара, Россия
ORCID 0000-0001-6793-8931

**Масликова Ульяна
Владиславовна**

врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия
ORCID 0000-0002-3009-4744

Статья поступила 08.07.2021

Одобрена после рецензирования 10.08.2021

Принята в печать 17.08.2021

Received July, 8th 2021

Approved after reviewing August, 10th 2021

Accepted for publication August, 17th 2021

Правила для авторов

Все материалы направляются в редакцию журнала строго через форму на сайте <http://vestnik.reaviz.ru>. Редакция не рассматривает материалы, полученные другим путём. Присланные в редакцию статьи должны быть оригинальными. Статьи могут быть представлены только на русском или английском языках. Редакция не принимает статьи, готовящиеся к публикации или уже опубликованные в других изданиях. Статьи и другие материалы должны быть написаны на хорошем литературном языке без орфографических и стилистических ошибок, тщательно отредактированы, соответствовать научному стилю речи и научной терминологии, не требовать дополнительного редактирования, либо нуждаться в минимальной правке. Все специальные термины, включая термины на латинском языке, должны точно соответствовать международным номенклатурам терминов: Terminologia Anatomica (TA), Terminologia Histologica (TH) и Terminologia Embryologica (TE), Международной классификации болезней 10-го пересмотра и другим международным терминологическим стандартам биомедицинских наук. Названия растений должны быть приведены в соответствии с Международной номенклатурой водорослей, грибов и растений (Мельбурн – Кодексом, 2011 г.) Международной ассоциации по таксономии растений; названия животных – в соответствии с Международным кодексом зоологической номенклатуры (IV издание, 2000 г.) Международной комиссии по зоологической номенклатуре; названия химических веществ и реактивов – в соответствии с номенклатурой Chemical Abstracts Service Registry Number (CASRN) и (или) Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC) и т.д. Не допускается использование в статьях терминов «больной» (ед. ч.), «больные» (мн. ч.), рекомендуются термины «пациент» (ед. ч.) и «пациенты» (мн. ч.).

РУКОПИСЬ

Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в одном из следующих форматов: *.odt, *.doc, *.docx, *.rtf.

Объем полного текста рукописи, в том числе таблицы и список литературы, для оригинальных исследования не должен превышать 25 000 знаков, для лекций и обзоров – 60 000. В случае, когда превышающий нормативы объем

статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна быть следующей:

РУССКОЯЗЫЧНАЯ АННОТАЦИЯ

Название статьи. Должно быть информативным и достаточно кратким (аббревиатуры не допускаются).

Авторы статьи. При написании авторов статьи фамилию следует указывать после инициалов (А.В. Иванов, В.Г. Петров, Д.Е. Сидоров). В случае, если в авторском списке представлено более одного имени, обязательно указание вклада (процент и описание) в данную работу каждого из авторов. Если авторство приписывают группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов (например: разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи), фамилии располагаются в порядке уменьшения размера вклада соавторов. Для ответственного за связь с редакцией автора указывается контактная информация (почтовый и электронный адреса и доступный номер телефона, место работы, должность, научная степень и звание). Для всех авторов статьи следует привести идентификатор ORCID (например, <https://orcid.org/0000000207461884>), а также место работы, должность, научную степень и звание.

Название учреждения. Необходимо привести полное официальное название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов. Фамилии первого автора должно соответствовать названию учреждения, упоминаемого также первым.

Резюме статьи должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материал и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответ-

ствовать содержанию работы. Объем текста реферата для оригинальной статьи – не более 300 слов, для обзора литературы, клинического наблюдения – не более 200 слов. Текст резюме не должен содержать аббревиатур и сокращений, за исключением единиц измерения.

Ключевые слова. Необходимо указать ключевые слова – от 3 до 10, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны по значению и количеству соответствовать друг другу на русском и английском языках.

АНГЛОЯЗЫЧНАЯ АННОТАЦИЯ

Article title. Англоязычное название при соблюдении правил английского языка по смыслу должно полностью соответствовать русскоязычному.

Author names. ФИО необходимо писать так же, как в ранее опубликованных зарубежных работах. Авторам, публикующимся впервые, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

Affiliation. Необходимо указывать официальное англоязычное название учреждения. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru

Abstract. Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной.

Keywords. Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH). (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>).

ПОЛНЫЙ ТЕКСТ (на русском, английском или обоих языках), подписанный всеми соавторами, должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинального исследования, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель и задачи, материал и методы, результаты, обсуждение (дискуссия), заключение, выводы.

Цель исследования – отражает необходимость решения актуального вопроса, вытекающую из содержания введения.

Задачи – последовательное представление этапов клинических, лабораторных и экспериментальных исследований, необходимых для достижения цели.

Введение. Раздел раскрывает актуальность исследования на основании литературных дан-

ных, освещает состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации. В конце введения формулируется его цель (см. выше).

Материал и методы. Раздел посвящен информации о включенных в исследование пациентах (приводятся количественные и качественные характеристики больных/обследованных) или экспериментальных животных/устройствах, дизайне исследования, использованных клинических, лабораторных, инструментальных, экспериментальных и прочих методиках, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и лекарств в скобках указываются фирма и страна-производитель. В журнале используются международные непатентованные названия (МНН) лекарств и препаратов. Торговые (патентованные) названия, под которыми препараты выпускаются различными фирмами, приводятся в разделе «Материал и методы», с указанием фирмы изготовителя и их международного непатентованного (генерического) названия.

Результаты – основная часть рукописи. Результаты следует излагать в тексте в логической последовательности, они также могут быть представлены в виде таблиц и иллюстраций. Не допускается дублирование результатов: в тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать или комментировать только наиболее важные из них; в рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией представляются на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ). Используемые сокращения, кроме общеупотребительных, должны быть обязательно расшифрованы и вынесены в список, размещаемый в начале статьи.

Обозначения химических элементов и соединений, кроме случаев, когда в написании химических формул имеется объективная необходимость, приводятся в тексте словесно.

Латинские названия микроорганизмов приводятся в соответствии с современной классификацией, курсивом. При первом упоминании название микроорганизма дается полностью – род и вид (например, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptomyces lividans*), при повторном упоминании родовое название сокращается до одной буквы (*E. coli*, *S. aureus*, *S. lividans*).

Названия генетических элементов даются в трехбуквенном обозначении латинского алфавита строчными буквами, курсивом (*tet*), а продукты, кодируемые соответствующими генетическими элементами – прописными прямыми буквами (TET).

Обсуждение. Раздел включает в себя интерпретацию результатов и их значимости со ссылкой на ранее опубликованные собственные и работы других авторов. Содержание раздела должно быть четким и кратким. Необходимо выделить новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставить их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». Необходимо отметить пределы компетенции исследования и его практическую значимость. В обсуждение можно включить гипотезы и обоснованные рекомендации.

Закключение. В разделе в тезисном плане подводятся итоги проведенного исследования, основанные на проанализированных данных, и выделяются вопросы, требующие дальнейшего решения.

Выводы. Последовательно, с использованием собственных данных, полученных в ходе исследования, отражают результаты решения поставленных задач.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Список литературы должен быть оформлен в соответствии с правилами оформления пристатейных списков литературы, разработанными в соответствии с рекомендациями PubMed и Scopus (стандарт U.S. National Information Standards Organization NISO Z39.292005 [R2010]). Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке публикационных показателей ее авторов и организаций, где они работают.

В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.

В библиографическом описании каждого источника недопустимо сокращать название статьи. Названия англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных PubMed. Если журнал не индексируется в PubMed, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать не следует.

В список цитированной литературы рекомендуется включать работы, опубликованные в течение последних 5 лет.

Не допускаются: ссылки на неопубликованные работы, диссертации, авторефераты и материалы, опубликованные в различных сборниках конференций, съездов и т.д.

Ссылки на тезисы докладов конференций, конгрессов, съездов, законы и т.п. могут быть включены в список литературы **только в том случае**, если они доступны и обнаруживаются поисковиками в Интернете – при этом указывается URL и дата обращения.

Ссылки на работы многолетней давности (исключение – редкие высокоинформативные работы), как и на учебники, пособия использовать категорически не рекомендуется.

Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>).

Если количество авторов не превышает 6, в библиографическом описании указываются все авторы. Если количество авторов более 6, следует указать шесть первых авторов и добавить «и др. (et al.)».

Ссылки на иностранные источники должны содержать электронный адрес размещения (PMID) и цифровой идентификатор объекта (DOI), которые определяются на сайтах (<http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed>) и (<http://www.crossref.org/guestquery/>) соответственно. Просим обратить внимание на единственно правильное оформление ссылки DOI: Пример. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2020.4.1>

После ссылки DOI и URL (http) точка не ставится!

Все источники (название монографии, сборника, журнала) в списке литературы выделяются курсивом.

Кроме русскоязычного списка источников необходимо сформировать аналогичный список в латинице – References (романские источники остаются без изменений, кириллические – транслитерируются (транслитерация – передача русского слова буквами латинского алфавита) в стандарте BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names/Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), если нет оригинального перевода). Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <https://translit.ru/ru/bgn/>

До помещения текста в рабочее поле для транслитерации убедитесь, что вы выбрали именно стандарт BGN. В самом конце библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации (In Russ.).

Информация о конфликте интересов.

Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменению их трактовки. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Однако выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи. Декларировать конфликт интересов удобно в специальной электронной форме, разработанной ICMJE www.icmje.org/conflictinterest/

Информация о спонсорстве. Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

Благодарности. Авторы могут выразить благодарности лицам и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами.

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. В таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных ($M \pm m$; $M \pm SD$; Me ; Mo и т.д.). Пояснительные примечания при необходимости приводятся под таблицей. Сокращения должны быть перечислены в сноске также под таблицей в алфавитном порядке.

Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации в растровом и векторном форматах) должны быть контрастными и четкими. Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ниже приводится объяснение значения всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений.

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде

файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx – в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть более 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст. Векторные иллюстрации должны быть экспортированы в формат *.svg или *.eps.

В подписях к микрофотографиям указывается увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски или импрегнации материала. Ссылки на иллюстрации в тексте обязательны.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы, являющейся проспективным исследованием, необходимо указать, подписывали ли участники исследования (волонтеры) информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). В ином случае исследование должно удовлетворять принципам Хельсинкской декларации.

Сопроводительные документы. При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится сопроводительное письмо (направление в печать, заключение экспертной комиссии или аналогичные им документы) с места работы автора, заверенные печатями и руководителем организации и другими уполномоченными лицами, а также последняя страница текста статьи с подписями всех соавторов и сопроводительное письмо от ответственного автора свободного образца. Кроме того, здесь же приводится информация о том, что рукопись не находится на рассмотрении в другом издании, не была ранее опубликована и содержит полное раскрытие конфликта интересов (если конфликты интересов нет, то пишется «Конфликт интересов не заявляется»). В случае, если рукопись является частью диссертационной работы, то необходимо указать предполагаемые сроки защиты.

Порядок отзыва (ретрагирования) статьи от публикации

1. Данный документ подготовлен на основе «Правил отзыва (ретрагирования) статьи от публикации» Ассоциации научных редакторов и издателей (АНРИ) и описывает порядок устранения нарушений в опубликованных Издательством научных материалах.

2. Отзыв текста от публикации (ретракция) – механизм исправления опубликованной научной информации и оповещения читателей о том, что публикация содержит серьезные недостатки, ошибочные данные, которым нельзя доверять, о случаях дублирующих публикаций (когда авторы представляют одни и те же данные в нескольких публикациях), плагиата и сокрытия конфликтов интересов, которые могли повлиять на интерпретацию данных или рекомендации об их использовании.

3. Основания для отзыва статьи: обнаружение плагиата в публикации, дублирование статьи в нескольких изданиях, обнаружение в работе фальсификаций или фабрикаций (например, подтасовки экспериментальных данных), обнаружение в работе серьезных ошибок (например, неправильной интерпретации результатов), что ставит под сомнение ее научную ценность, некорректный состав авторов (отсутствует тот, кто достоин быть автором; включены лица, не отвечающие критериям авторства), скрыт конфликт интересов (и иные нарушения публикационной этики), перепубликация статьи без согласия автора.

4. Издательство осуществляет ретракцию по официальному обращению автора/коллектива авторов статьи, мотивированно объяснившего причину своего решения, а также по решению редакции журнала на основании собственной экспертизы или поступившей в редакцию информации.

5. Редакция в обязательном порядке информирует автора (ведущего автора в случае коллективного авторства) о ретракции статьи и обосновывает ее причины. Если автор/авторский коллектив игнорирует сообщения, редакция информирует об этом Совет по этике научных публикаций АНРИ.

6. Статья и описание статьи остаются на интернет-сайте журнала в составе соответствующего выпуска, но на электронную версию текста наносится надпись ОТОЗВАНА/RETRACTED и дата ретракции, эта же помета ставится при статье в оглавлении выпуска. В комментарии к статье указывается причина ретракции (в случае обнаружения плагиата – с указанием на источники заимствования). Механическое удале-

ние статьи из электронной версии журнала и из архива не происходит, тексты отозванных статей остаются там, где они были ранее, с соответствующей пометой.

7. Информация об отозванных статьях передается в Совет по этике научных публикаций АНРИ (для внесения информации в единую базу ретрагированных статей) и в НЭБ (elibrary.ru) (информация о статье и полный текст остаются на elibrary.ru, но дополняются информацией о ретракции. Отозванные статьи и ссылки из них исключаются из РИНЦ и не участвуют при расчете показателей).

8. Оплата за сопутствующие расходы по публикации ретрагированных статей не возвращается.

Авторские права. Авторы, публикующие в данном журнале, соглашаются со следующим:

1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договорённости, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3. Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например, в институтском хранилище или персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу.

Приватность. Имена и адреса электронной почты, введенные на сайте журнала, будут использованы исключительно для целей, обозначенных журналом, и не будут использованы для каких-либо других целей или предоставлены другим лицам и организациям.