КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ и ОНКОЛОГИЯ

CREATIVE SURGERY and ONCOLOGY

ISSN 2076-3093 (Print)
ISSN 2307-0501 (Online)

Том 8, № 3, 2018
Vol. 8, No. 3, 2018

16+

HTTP://SURGONCO.RU

Креативная Хирургия и Онкология

Том 8, № 3, 2018

ISSN 2076-3093 (Print)
ISSN 2307-0501 (Online)

Главный редактор

Павлов Валентин Николаевич,
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, член президиума РОО «Российское общество урологов», председатель Башкортостанского отделения РОО «Российское общество урологов», член Европейской ассоциации урологов

Заместители главного редактора

Ганцев Шамиль Ханафиевич,
член-корреспондент АН РБ, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ

Плечев Владимир Вячеславович,
член-корреспондент АН РБ, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ

Ответственный секретарь

Ишметов Владимир Шамильевич,
д.м.н., проректор по воспитательной и социальной работе ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, профессор кафедры госпитальной хирургии

Состав редакционной коллегии:

А.А. Бакиров — д.м.н., профессор (Уфа)
В.А. Вишневский — д.м.н., профессор (Москва)
М.И. Коган — д.м.н., профессор (Ростов-на-Дону)
В.А. Кубышкин — академик РАН, д.м.н., профессор (Москва)
И.С. Липатов — д.м.н., профессор (Самара)
О.Н. Липатов — д.м.н., профессор (Уфа)
О.Б. Лоран — академик РАН, д.м.н., профессор (Москва)
Ф.В. Моисеенко — д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.Р. Рахматуллина — д.м.н., профессор (Уфа)
В.Ф. Семиглазов — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
А.А. Фокин — д.м.н., профессор (Челябинск)
Е.Л. Чойнзонов — академик РАН, д.м.н., профессор (Томск)
Вольф Ф. Виланд (Wolf F. Wieland) — д.м.н., профессор (Регенсбург, Германия)
Казуо Умезава (Kazuo Umezava) — профессор (Нагакуте, Япония)
Лукас М. Вессель (Lucas M. Wessel) — д.м.н., профессор (Гейдельберг, Германия)
Сергей А. Леонтьев (Sergey A. Leontyev) — д.м.н., профессор (Лейпциг, Германия)

Редакция

Зав. редакцией Н.Р. Кобзева

Ответственный за выпуск А.В. Самородов

Перевод Ю.К. Ксенофонтова

Секретарь Н.В. Понкратова

Дизайн и верстка О.А. Юнина

Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес редакции и издателя:

450008, Республика Башкортостан,
г. Уфа, ул. Пушкина, 96/98, оф. 625
тел./факс: +7 (347) 273-56 -97
http://surgonco.ru
e-mail: csurgonco@mail.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

Регистрационный номер ПИ № ФС 77-69907 от 29.05.2017

© ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
г. Уфа, 2009

Creative Surgery and Oncology

Volume 8, No. 3, 2018

ISSN 2076-3093 (Print)
ISSN 2307-0501 (Online)

Editor in Chief

Valentin N. Pavlov,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Rector of Bashkir State Medical University, Member of the Board of the Russian Society of Urology, Member of the European Association of Urology

Deputy Chief Editor

Shamil Kh. Gantsev,
Doctor of Medical Sciences, Professor, President of the Oncologists Association of the Republic of Bashkortostan, Corresponding member of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Director of the Scientific Research Institute of Oncology of Bashkir State Medical University, Head of the Department of Oncology with IAPE oncology and pathologic anatomy course of Bashkir State Medical University

Vladimir V. Plechev,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, member of the Presidium of the Association of Surgeons of the Republic of Bashkortostan, Head of the Department of Hospital Surgery of Bashkir State Medical University

Executive Editor

Vladimir Sh. Ishmetov,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-Rector for Educational and Social Work of Bashkir State Medical University, Prof. at the Department of Hospital Surgery of Bashkir State Medical University

Editorial Board

Anvar A. Bakirov — Doctor of Medical Sciences, Professor (Ufa, Russia)
Vladimir A. Vishnevsky — Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russia)
Mikhail I. Kogan — Doctor of Medical Sciences, Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Valery A. Kubyshkin — Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russia)
Igor S. Lipatov — Doctor of Medical Sciences, Professor (Samara, Russia)
Oleg N. Lipatov — Doctor of Medical Sciences, Professor (Ufa, Russia)
Oleg B. Loran — Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russia)
Fedor V. Moiseenko — Doctor of Medical Sciences (Saint Petersburg, Russia)
Irina R. Rakhmatullina — Doctor of Medical Sciences, Professor (Ufa, Russia)
Vladimir F. Semiglasov — Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Aleksey A. Fokin — Doctor of Medical Sciences, Professor (Chelyabinsk, Russia)
Evgeny L. Choinzonov — Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor (Tomsk, Russia)
Wolf F. Wieland — Doctor med., Professor (Regensburg, Germany)
Kazuo Umezava — Professor (Nakagute, Japan)
Lucas M. Wessel — Doctor med., Professor (Heidelberg, Germany)
Sergey A. Leontyev — Doctor med., Professor (Leipzig, Germany)

Editorial office

Managing editor Natalya R. Kobzeva

Issuing editor Aleksandr V. Samorodov

Translator Yuliana K. Ksenofontova

Secretary Natalya V. Ponkratova

Design and Artwork Olga A. Yunina

Founder of the journal

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Postal address of the editorial office

96/98 Pushkin St., of. 625, Ufa, 450008, Republic of Bashkortostan
Tel./fax: +7 (347) 273-56-97
http://surgonco.ru
e-mail: csurgonco@mail.ru

The journal is registered by the Federal service for supervision in the sphere of communication, information technologies and mass communications on May 29, 2017 (Certificate of registration PI No. FS 77-69907 from 29.05.2017 — print edition)

© Bashkir State Medical University
Ufa, 2009

Креативная Хирургия и Онкология

Том 8, № 3, 2018

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.А. Измайлов, И.Р. Курбангулов, К.В. Данилко, Я.С. Слесаренко, С.Ю. Максимова, А.Р. Фарганов, В.Ф. Виланд, Л. Прантль, О. Фельтхаус
Первичные результаты применения стромально-васкулярной фракции аутологичной жировой ткани при стрессовом недержании мочи у мужчин 171

Ли Пэнг, И.Р. Кабиров, А.Р. Касинская, Джичи Ван, Ванхай Сю, Е.И. Жук, Р.А. Нуралиева
Комплекс индоцианина зеленого с аргинин-глицин-аспарагиновой кислотой как новый метод интраоперационной визуализации при резекции рака мочевого пузыря 176

Г.С. Мухамедьянов, Р.А. Шарипов, Х.К. Аминев, Р.К. Ягафарова
Опыт хирургического лечения больных туберкулезом с поражением костей и суставов различной этиологии 185

А.В. Султанбаев, К.Ш. Ганцев, Ш.Р. Кзыргалин, Н.М. Азизов
Особенности лимфы и ее реологии при раке как фактор метастазирования (на примере рака молочной железы) 190

М.В. Давыденко, Н.А. Трофимов, А.Г. Драгунов, И.П. Ефимова, Н.И. Киселева, Н.А. Шатилова, О.А. Шипунова, А.А. Сибирцев
Отдаленные результаты хирургического лечения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) методом баллонной ангиопластики (БАП) в сочетании с тромболитической терапией 196

В.С. Пантелеев
Анализ ранних и отдаленных результатов различных вариантов ликвидации остаточной полости печени после эхинококкэктомии 203

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

И.В. Бузаев, В.В. Плечев, Р.М. Галимова, А.Р. Киреев, Л.Х. Юлдыбаев, А.Ф. Шайхулова, С.Г. Ахмерова
Развитие технологий искусственного интеллекта в онкологии и лучевой диагностике 208

Т.А. Ягудин, А.Т. Шабанова, Хонг-Ю Лиу
Новые аспекты в механизмах ишемического и реперфузионного повреждения миокарда 216

А.Ж. Баялиева, Ю.Н. Янкович, Р.Р. Нагимуллин, В.Р. Давыдова
Тактика интенсивной терапии при желудочно-кишечных кровотечениях на фоне портальной гипертензии 225

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В.А. Воробьев, В.А. Белобородов, С.Л. Попов
Двойной уретральный клапан. Клинический случай 231

Д.К. Васильев, Б.А. Руденко, А.С. Шаноян, В.П. Мазаев, Ф.Б. Шукуров, О.М. Драпкина
Осложнение в ходе эндоваскулярного вмешательства: острая ишемия нижней конечности в результате спиралевидной диссекции при антеградной пункции левой общей бедренной артерии 237

В.А. Белобородов, В.А. Воробьев, Б.К. Шаракшинов
Случай гигантской кондиломы Бушке — Левенштейна 243

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

Ш.Х. Ганцев
Назрела ли реформа подготовки кадров по онкологии? 248

Creative Surgery and Oncology

Contents Volume 8, No. 3, 2018

ORIGINAL STUDIES

Adel A. Izmailov, Ildar R. Kurbangulov, Kseniya V. Danilko, Yana S. Slesarenko, Serafima Y. Maksimova, Amir R. Farganov, Wolf F. Wieland, Lukas Prantl, Oliver Felthaus
Early Results of Male Stress Incontinence Treatment Using Stromal-Vascular Fraction
171..... of Autologous Fat Tissue

Li Peng, Ildar R. Kabirov, Adelina R. Kasinskaya, Jiaqi Wang, Wanhai Xu, Ekaterina I. Zhuk, Radmila A. Nuralieva
Indocyanine Green and Arginine-Glycine-Aspartic Acid Complex Used in Intraoperative Visualization
176..... during Resection of Bladder Tumour

Gaysar S. Mukhamedjanov, Raul A. Sharipov, Hanif K. Aminev, Roza K. Yagafarova
185..... Operative Therapy Practices in Tubercular Patients with Bone and Joint Effects of Different Etiologies

Alexander V. Sultanbaev, Kamil Sh. Gantsev, Shamil R. Kzyrgalin, Nail M. Azizov
Peculiarities of Lymph Fluid and Its Rheology as a Metastasising Factor in Cancer
190..... (on the Example of Breast Cancer)

Mariya V. Davydenko, Nikolay A. Trofimov, Andrey G. Dragunov, Irina P. Efimova, Natalia I. Kiseleva, Nadezhda A. Shatilova, Olga A. Shipunova, Andrey A. Sibirtsev
Long-Term Results of Surgical Treatment of Pulmonary Embolism (PE) by Balloon Angioplasty (BAP)
196..... in Combination with Thrombolytic Therapy

Vladimir S. Panteleyev
Analysis of Early and Distant Results of Various Options for Eliminating the Residual Liver Cavity
203..... Following Echinococcectomy

LITERATURE REVIEW

Igor V. Buzaev, Vladimir V. Plechev, Rezida M. Galimova, Ayvar R. Kireev, Lev K. Yuldybaev, Aygul F. Shaykhulova, Svetlana G. Akhmerova
208..... Artificial Intelligence Developments in Medical Visualization and Oncology

Timur A.Yagudin, Azaliya T. Shabanova, Hong-Yu Liu
216..... Novel Aspects of Cardiac Ischemia and Reperfusion Injury Mechanisms

Ainagul Zh. Bayaliyeva, Julia N. Yankovich, Ramil R. Nagimullin, Veronika R. Davydova
225..... Intensive Care Tactics for Reducing Gastrointestinal Bleeding in the Context of Portal Hypertension

CLINICAL CASE

Vladimir A. Vorobev, Vladimir A. Beloborodov, Sergey L. Popov
231..... Double Urethral Valve: a Clinical Case

Dmitry K. Vasiliev, Boris A. Rudenko, Artem S. Shanoyan, Vladimir P. Mazaev, Firdavs B. Shukurov, Oxana M. Drapkina
Complication during Endovascular Intervention: Acute Ischemia of the Lower Extremity
237..... as a Result of Spiral Dissection with Antegrade Puncture of the Left Common Femoral Artery

Vladimir A. Beloborodov, Vladimir A. Vorobev, Bator K. Sharakshinov
243..... A Case of the Giant Buschke — Loewenstein Tumour

LETTER

Kamil Sh. Gantsev
248..... Is an oncologist training reform long overdue?

https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-171-175

CC BY 4.0

Первичные результаты применения стромально-васкулярной фракции аутологичной жировой ткани при стрессовом недержании мочи у мужчин

А.А. Измайлов[1], И.Р. Курбангулов[1], К.В. Данилко[1], Я.С. Слесаренко[1], С.Ю. Максимова[1], А.Р. Фарганов[1], В.Ф. Виланд[2], Л. Прантль[2], О. Фельтхаус[2]

[1] Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3
[2] Университетская клиника города Регенсбург, Германия, 93053, Регенсбург, пр-т Франса-Йозефа Штрауса, 11
Контакты: Курбангулов Ильдар Раисович, e-mail: ikurbangulov@mail.ru

Резюме

Введение. **Стрессовое недержание мочи (СНМ) встречается у 10 % мужчин. Наиболее частой причиной возникновения СНМ у мужчин являются последствия операций на предстательной железе. Несмотря на наличие большого количества хирургических и консервативных методов лечения данного заболевания, проблема выбора тактики лечения до сих пор остается актуальной. Имеются ограниченные данные литературы об эффективности использования стромально-васкулярной фракции (СВФ) аутологичного жира в лечении стрессового недержания мочи. Целью данного исследования является анализ эффективности применения СВФ в лечении пациентов СНМ.**

Материалы и методы. **Проводится открытое проспективное рандомизированное исследование. Исследуемая группа включала 8 пациентов со стрессовым недержанием мочи легкой и средней степени тяжести более одного года после радикальной простатэктомии или трансуретральной резекции простаты. Данным пациентам в период с ноября 2017 по июнь 2018 г. было выполнено введение стромально-васкулярной фракции аутологичного жира в зону сфинктера мочевого пузыря.**

Результаты. **На основании Pad test и опросников ICIQ-SF, QoL через 4 недели получены первые положительные клинические результаты и улучшение качества жизни. Контрольными точками для оценки результатов выбраны 3, 6 и 12 месяцев. Цитологический анализ стромально-васкулярной фракции аутологичного жира выявил экспрессию маркеров мезенхимальных стволовых клеток CD44, CD73, CD90, что, вероятнее всего, и обуславливает высокую эффективность данного метода.**

Заключение. **В данной работе отмечено, что трансплантация СВФ из аутологичной жировой ткани представляется эффективным и безопасным методом лечения пациентов с недержанием мочи.**

Ключевые слова: **стрессовое недержание мочи, стромально-васкулярная фракция, жировая ткань, аутотрансплантация, мезенхимные стромальные клетки**

Для цитирования: **Измайлов А.А., Курбангулов И.Р., Данилко К.В., Слесаренко Я.С., Максимова С.Ю., Фарганов А.Р., Виланд В.Ф., Прантль Л., Фельтхаус О. Первичные результаты применения стромально-васкулярной фракции аутологичной жировой ткани при стрессовом недержании мочи у мужчин. Креативная хирургия и онкология. 2018;8(3):171–175. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-171-175**

Измайлов Адель Альбертович — *профессор кафедры урологии с курсом ИДПО, e-mail: Izmailov75@mail.ru*

Курбангулов Ильдар Раисович — *доцент кафедры хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО, e-mail: ikurbangulov@mail.ru*

Данилко Ксения Владимировна — *доцент кафедры биологии, старший научный сотрудник ЦНИЛ, e-mail: Kse-danilko@yandex.ru, orcid.org/0000-0002-4374-2923*

Слесаренко Яна Сергеевна — *младший научный сотрудник ЦНИЛ, e-mail: yanaslesarenkobio@yandex.ru*

Максимова Серафима Юрьевна — *клинический ординатор кафедры урологии с курсом ИДПО, e-mail: Maksimova-serafima@mail.ru*

Фарганов Амир Рафисович — *аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО, e-mail: amirfarganov@mail.ru*

Виланд Вольф Фердинанд — *профессор кафедры урологии, e-mail: wolfwieland@me.com*

Прантль Лукас — *зав. отделением пластической и реконструктивной хирургии, хирургии кисти, e-mail: lukas.prantl@ukr.de*

Фельтхаус Оливер — *научный сотрудник исследовательской лаборатории, e-mail: oliver.felthaus@klinik.uni-regensburg.de*

Early Results of Male Stress Incontinence Treatment Using Stromal-Vascular Fraction of Autologous Fat Tissue

Adel A. Izmailov[1], Ildar R. Kurbangulov[1], Kseniya V. Danilko[1], Yana S. Slesarenko[1], Serafima Y. Maksimova[1], Amir R. Farganov[1], Wolf F. Wieland[2], Lukas Prantl[2], Oliver Felthaus[2]

[1] Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation
[2] University Hospital of Regensburg, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, Regensburg, 93053, Germany
Contacts: Kurbangulov Ildar Raisovich, e-mail: ikurbangulov@mail.ru

Izmailov Adel Albertovich — *Professor of the Department of Urology with the Course of Additional Professional Education, e-mail: Izmailov75@mail.ru*

Kurbangulov Ildar Raisovich — *Associate professor of the Department of Surgical Diseases and New Technologies with the Course of Additional Professional Education, e-mail: ikurbangulov@mail.ru*

Danilko Kseniya Vladimirovna — *Associate professor of the Department of Biology, Senior Researcher of the Central Research Laboratory, e-mail: Kse-danilko@yandex.ru, orcid.org/0000-0002-4374-2923*

Slesarenko Yana Sergeevna — *Junior Researcher of the Central Research Laboratory, e-mail: yanaslesarenkobio@yandex.ru*

Maksimova Serafima Yur'evna — *Medical Resident of the Department of Urology with the Course of Additional Professional Education, e-mail: Maksimova-serafima@mail.ru*

Farganov Amir Rafisovich — *Post-graduate student of the Department of Urology with the Course of Additional Professional Education, e-mail: amirfarganov@mail.ru*

Wieland Wolf Ferdinand — *Professor of the Department of Urology, e-mail: wolfwieland@me.com*

Prantl Lukas — *Head of the Department of Plastic, Reconstructive and Hand Surgery, e-mail: lukas.prantl@ukr.de*

Felthaus Oliver — *Researcher of the Research Laboratory, e-mail: oliver.felthaus@klinik.uni-regensburg.de*

Summary

Introduction. Male stress urinary incontinence (SUI), which affects 10 % of the population, is most commonly caused by the effects of operations on the prostate gland. Despite the presence of a large number of surgical and conservative methods to treat this disease, the problem of choosing treatment tactics is still relevant. There are limited literature data on the effectiveness of using the stromal-vascular fraction (SVF) of autologous fat in the treatment of stress urinary incontinence. The aim of this study is to analyse the usage of SVF in the treatment of SUI patients.

Materials and methods. A randomised study was carried out on a group of 8 patients with stress urinary incontinence of mild and moderate severity more than one year after radical prostatectomy or transurethral resection of the prostate. The patients received stromal-vascular fractions of autologous fat into the bladder sphincter area during the period November 2017 — June 2018.

Results. After 4 weeks, the Pad Test and ICIQ-SF QoL assessments showed the first positive clinical results and improving quality of life. Checkpoints of 3, 6 and 12 months were selected for measuring results. Cytological analysis of the stromal-vascular fraction of autologous fat revealed the expression of mesenchymal stem cell markers CD44, CD73, CD90, which may explain the method's high efficiency.

Conclusion. This work supports the hypothesis that transplantation of SVF from autologous adipose tissue is an effective and safe method for treating patients with incontinence.

Keywords: stress urinary incontinence, stromal vascular fraction, adipose tissue, autologous transplantation, mesenchymal stromal cells

For citation: Pavlov V.N., Izmailov A.A., Kurbangulov I.R., Danilko V.K., Slesarenko Y.S., Maksimova S.Y., Farganov A.R., Wieland W.F., Prantl L., Felthaus O. Early Results of Male Stress Incontinence Treatment Using Stromal-Vascular Fraction of Autologous Fat Tissue. Creative Surgery and Oncology. 2018;8(3):171–175. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-171-175

Введение

Недержание мочи у мужчин и женщин является одним из самых распространенных урологических заболеваний в мире [1]. Только в США стрессовое недержание мочи у мужчин наблюдается более чем у 12 миллионов пациентов, являясь одной из основных проблем пожилых людей. Частота недержания мочи у мужчин зависит от возраста и колеблется от 3 % в возрасте 45–64 года до 24 % у мужчин старше 75 лет [2]. Различают три формы недержания мочи у мужчин: стрессовое недержание мочи, проявляющееся утечкой мочи во время кашля, чихания, подъема тяжестей, то есть при действиях, во время которых повышается внутрибрюшное давление; ургентное недержание мочи, проявляющееся утечкой мочи после сильного позыва на мочеиспускание, который не может быть остановлен; недержание мочи при переполнении мочевого пузыря, которое проявляется постоянным непроизвольным истечением мочи.

Наиболее частой причиной возникновения стрессового недержания мочи у мужчин являются последствия операций на предстательной железе, мочевом пузыре, мочеиспускательном канале и органах малого таза — радикальное удаление предстательной железы (радикальная простатэктомия), трансуретральная резекция простаты (ТУР простаты), чреспузырная или позадилонная аденомэктомия, манипуляции и операции на мочеиспускательном канале [3, 4].

Согласно последним данным Wiafe и др. стрессовое недержание мочи встречается у 10 % мужчин [5]. Несмотря на наличие большого количества хирургических и консервативных методов лечения данного заболевания, проблема выбора тактики лечения до сих пор остается актуальной. Имеются ограниченные данные литературы об эффективности использования стромально-васкулярной фракции (СВФ) аутологичного жира в лечении стрессового недержания мочи. Считается, что мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки как компонент СВФ способны восстанавливать утраченную функцию сфинктера мочевого пузыря [6–8]. С 2017 года данный метод лечения внедрен в практику Клиники БГМУ, а полученные первые позитивные результаты мотивируют дальнейшую работу в данном направлении. В этой связи основной целью данного исследования является анализ эффективности метода восстановления функции сфинктера мочевого пузыря с применением стромально-васкулярной фракции аутологичного жира.

Материалы и методы

На базе Клиники Башкирского государственного медицинского университета в период с ноября 2017 по июнь 2018 г. пролечено 8 пациентов с СНМ легкой степени тяжести через 1 год и более после перенесенных операций на предстательной железе (6 после радикальной простатэктомии, 2 после трансуретральной резекции простаты), всем пациентам выполнено введение стромально-васкулярной фракции аутологичного жира в зону сфинктера мочевого пузыря. Исследование одобрено этическим комитетом Башкирского медицинского университета, письменное согласие всех участников исследования получено до этапа включения.

Диагноз «стрессовое недержание мочи» выставлялся на основании жалоб пациента, международных опросников по недержанию мочи, рентгенологических исследований, комплексном уродинамическом исследовании, уретроскопии. Пациенты в послеоперационном периоде получали консервативное лечение в виде массажа, лечебной физкультуры, медикаментозных препаратов (М-холиноблокаторы) на протяжении одного года.

Жировую ткань забирали методом стандартной шприцевой тумесцентной липосакции. Липоаспират собирался в двойные шприцы ACP Double-Syringe Arthrex. Общий объем липоаспирата достигал 80–90 мл. Далее производили центрифугирование шприцов с липоаспиратом в течение 4 минут при скорости 2500 об/мин. После центрифугирования жировую фракцию извлекали с помощью верхнего шприца ACP. Заготовленный центрифугированный жир медленно переносили в один из 10 мл шприцов через коннектор 2,4 мм. Затем эту порцию жира интенсивно «перегоняли» 30 раз с максимальной скоростью между двумя 10 мл шприцами через коннектор 1,4 мм. Далее вновь переносили данную эмульгированную жировую фракцию в шприцы ACP и производили повторное центрифугирование в течение 4 мин при 2500 об/мин. После центрифугирования на дне шприцов выявлялся клеточный осадок. В лаборатории Клеточных культур ЦНИЛ Башкирского государственного медицинского университета и Исследовательской лаборатории Университетской клиники г. Регенсбурга (Германия) исследовался клеточный состав полученного осадка методом проточной цитофлоуметрии на предмет экспрессии маркеров мезенхимальных стволовых клеток CD44, CD73, CD90. После подготовки клеточного материала производилось его введение трансуретрально с помощью цистоскопа и иглы Fr 5 — 35 cm в зону наружного сфинктера в трех точках на 12, 5 и 7 часах условного циферблата и в двух точках в область видимого дефекта ткани сфинктера мочевого пузыря. За каждую инъекцию вводилось 0,4 мл СВФ. На сутки устанавливался уретральный катетер ch 14.

Через 1, 3, 6, 12 месяцев после оперативного вмешательства проводилась клиническая оценка результатов на основании жалоб пациента и анализа опросников.

Результаты

По результатам клинического анализа результатов лечения (табл. 1) через 3 месяца установлено, что после введения СВФ качество жизни всей исследуемой группы из 8 пациентов значительно улучшилось в 50 % случаев.

Оценка эффективности метода через 6 месяцев после введения у 6 пациентов данной группы при опросе и обследовании показывает положительный результат также в 50 % случаев.

Анализ стромально-васкулярной фракции, полученной из аутологичной жировой ткани методом проточной цитометрии выявил экспрессию маркеров мезенхимальных стволовых клеток CD44, CD73, CD90 (рис. 1).

Показатель	Оценка до оперативного лечения	Оценка через 3 месяца после оперативного лечения
Pad test, количество прокладок	3 (2–3)	1 (0–1)
ICIQ-SF, баллы	8 (7–9)	3 (3–4)
QoL, баллы	5 (4–5)	1 (1–2)

* Опросники: ICIQ-SF — International Conférence on Incontinence Questionnaire Short Form — Опросник по влиянию недержания мочи на качество жизни, короткая форма. QoL — Quality of Life — оценка качества жизни.

Таблица 1. Оценка клинической эффективности
Table 1. Assessment of clinical effectiveness

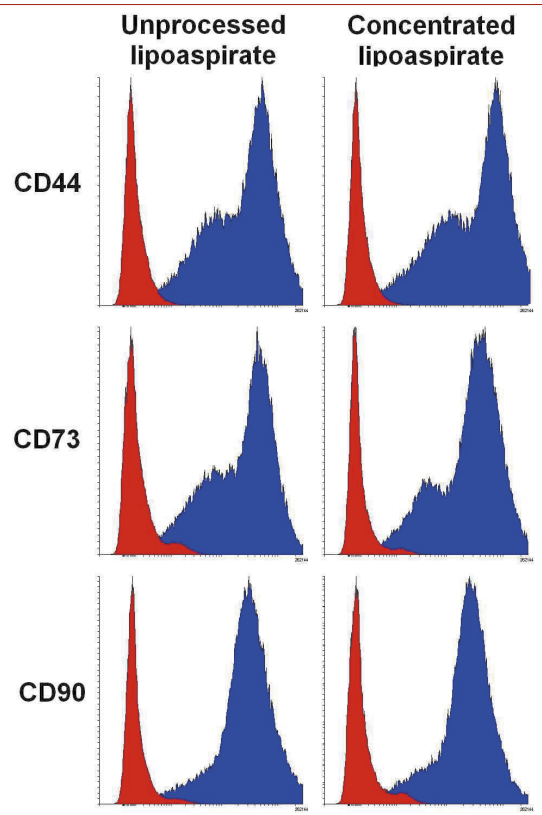

Рисунок 1. Клетки из липоаспирата положительны по мезенхимальным маркерам стволовых клеток CD44, CD73 и CD90. Антитела для изотип-контроля окрашены в красный цвет, антитела, специфичные для CD44, CD73 и CD90, окрашены в синий цвет
Figure 1. Cells from lipoaspirate are positive on mesenchymal stem cell markers CD44, CD73 and CD90. Antibodies for isotype-control are coloured in red; antibodies specific for CD44, CD73 and CD90 are coloured in blue

Обсуждение результатов

Аутотрансплантация СВФ жировой ткани является одним из популярных направлений научных исследований и используется в качестве новой методики для увеличения объема мягких тканей и замещения дефектов, обусловленных травмой или процессами старения. На данный момент проведено достаточное количество доклинических и клинических испытаний, в результате которых была продемонстрирована эффективность применения ММСК жировой ткани (ММСК-ЖТ) в терапии различных заболеваний за счет их способности дифференцироваться в различные линии клеток [9, 10]. Эффективность использования СВФ или ММСК при различных заболеваниях продемонстрирована на множественных моделях животных [11–13].

Список заболеваний, для лечения которых разрабатывают подходы с применением СВФ, включает болезни, связанные с нарушением функций мышц (миодистрофия Дюшенна), нарушения целостности кости различного генеза, несовершенный остеогенез. Также есть примеры успешного применения СВФ при различных аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, диабет I типа), при нейродегенеративных заболеваниях, таких как множественный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера [14]. Кроме того, введение СВФ в качестве нового терапевтического подхода используется в лечении различных урологических патологий, в частности в лечении недержания мочи [15].

На моделях свиней и крыс было показано, что инъекция клеток в составе СВФ в сфинктер мочевого пузыря принесла положительные результаты. В доклинических исследованиях были изучены стволовые клетки, полученные из костного мозга, мышечной и жировой тканей с целью регенерации уретры и сфинктера мочевого пузыря [16, 17]. Обогащенная клетками жировая ткань все больше рассматривается в качестве объемозамещающего агента при поврежденном сфинктере мочевого пузыря и стрессовом недержании мочи. СВФ жировой ткани, богатая ММСК, продемонстрировала высокие регенеративные возможности на множестве моделей животных. В 2007 году инъекции стволовых клеток впервые были применены в терапии недержания мочи. Согласно имеющимся данным, СВФ, содержащая ММСК, способствует регенерации мышечной ткани и может рассматриваться в качестве альтернативного способа лечения заболевания [18–20].

По результатам нашего исследования установлено, что получаемые нами клетки стромально-васкулярной фракции аутологичного жира экспрессируют маркеры мезенхимальных стволовых клеток, что позволяет предположить их высокую потенциальную регенеративную способность.

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании продемонстрировано, что трансплантация обогащенной клетками СВФ из аутологичной жировой ткани в 50 % случаев представляется эффективным методом лечения пациентов с недержанием мочи легкой и средней степени тяжести. Клиническое исследование будет продолжено для получения статистически значимых выборок, а также будет детально охарактеризован субпопуляционный состав СВФ для уточнения механизмов ее терапевтического действия.

Информация о конфликте интересов.
Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.
Данная работа не финансировалась.

Список литературы

1 Guiting Lin, Huixi Li, Tom F. Lue AB046. Potential application of adipose derived stem cells for urological disease. Transl Androl Urol. 2015;4(Suppl 1):AB046. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.s046

2 Павлов В.Н., Измайлова С.М., Измайлов А.А., Викторова Т.В. Роль генетических факторов в формировании злокачественных новообразований мочевого пузыря. Онкоурология. 2008;(2):35–9.

3 Павлов В.Н., Казихинуров А.А., Ишемгулов Р.Р., Казихинуров Р.А., Галимзянов В.З., Махмутов А.Р. и др. Роль лазерной допплеровской флоуметрии как диагностического критерия расстройств микроциркуляции пузырно-уретрального сегмента и предстательной железы. Урология. 2008;(4):27–30.

4 Salomon L., Droupy S., Yiou R., Soulié M. Functional results and treatment of functional dysfunctions after radical prostatectomy. Prog Urol. 2015;25(15):1028–66. DOI: 10.1016/j.purol.2015.07.013

5 Wiafe B., Metcalfe P.D., Adesida A.B. Stem cell therapy: current applications and potential for urology. Curr Urol Rep. 2015;16(11)77. DOI: 10.1007/s11934-015-0551-5

6 Yamamoto T., Momokazu G., Ryohei H., Toriyama K. Periurethral injection of autologous adipose-derived stem cells for the treatment of stress urinary incontinence in patients undergoing radical prostatectomy: Report of two initial cases. Int J Urol. 2010;17(1):75–82. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2009.02429.x

7 Alwaal A., Hussein A.A., Lin C.S., Lue T.F. Prospects of stem cell treatment in benign urological diseases. Korean J Urol. 2015;56(4):257–65. DOI: 10.4111/kju.2015.56.4.257

8 Davis N.F., Cunnane E.M., O'Brien F.J., Mulvihill J.J., Walsh M.T. Tissue engineered extracellular matrices (ECMs) in urology: Evolution and future directions. Surgeon. 2018;16(1):55–65. DOI: 10.1016/j.surge.2017.07.002

9 Basu J., Genheimer C.W., Guthrie K.I., Sangha N., Quinlan S.F., Bruce A.T. et al. Expansion of the human adipose-derived stromal vascular cell fraction yields a population of smooth muscle-like cells with markedly distinct phenotypic and functional properties relative to mesenchymal stem cells. Tissue Eng Part C Methods. 2011;17(8):843–60. DOI: 10.1089/ten.tec.2010.0697

10 Chatterjee S., Laliberte M., Blelloch S., Ratanshi I., Safneck J., Buchel E. et al. Adipose-derived stromal vascular fraction differentially expands breast progenitors in tissue adjacent to tumors compared to healthy breast tissue. Plast Reconstr Surg. 2015;136(4):414–25. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001635

11 You D., Jang M.J., Lee J., Suh N., Jeong I.G., Sohn D.W. et al. Comparative analysis of periprostatic implantation and intracavernosal injection of human adipose tissue-derived stem cells for erectile function recovery in a rat model of cavernous nerve injury. Prostate. 2013;73(3):278–86. DOI: 10.1002/pros.22567

12 Naaijkens B.A., van Dijk A., Kamp O., Krijnen P.A., Niessen H.W., Juffermans L.J. Therapeutic application of adipose derived stem cells in acute myocardial infarction: lessons from animal models. Stem Cell Rev. 2014;10(3):389–98. DOI: 10.1007/s12015-014-9502-7

13 Brown N.K., Zhou Z., Zhang J., Zeng R., Wu J., Eitzman D.T. et al. Perivascular adipose tissue in vascular function and disease: a review of current research and animal models. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34(8):1621–30. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303029

14 Farini A., Sitzia C., Erratico S., Meregalli M., Torrente Y. Clinical applications of mesenchymal stem cells in chronic diseases. Stem Cells Int. 2014;2014:306573. DOI: 10.1155/2014/306573

15 Zhao W., Zhang C., Jin C., Zhang Z., Kong D., Xu W. et al. Periurethral injection of autologous adipose-derived stem cells with controlled-release nerve growth factor for the treatment of stress urinary incontinence in a rat model. Eur Urol. 2011;59(1):155–63. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.10.038

16 Boissier R., Magalon J., Sabatier F., Veran J., Giraudo L., Giusiano S. Histological and urodynamic effects of autologous stromal vascular fraction extracted from fat tissue with minimal ex vivo manipulation in a porcine model of intrinsic sphincter deficiency. J Urol. 2016;196(3):934–42. DOI: 10.1016/j.juro.2016.04.099

17 Tran C., Damaser M.S. The potential role of stem cells in the treatment of urinary incontinence. Ther Adv Urol. 2015;7(1):22–40. DOI: 10.1177/1756287214553968

18 Yamamoto T., Gotoh M., Kato M., Majima T., Toriyama K., Kamei Y. et al. Periurethral injection of autologous adipose-derived regenerative cells for the treatment of male stress urinary incontinence: Report of three initial cases. Int J Urol. 2012;19(7):652–9. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2012.02999.x

19 Ullah I., Subbarao R.B., Rho G.J. Human mesenchymal stem cells — current trends and future prospective. Biosci Rep. 2015;35(2):e00191. DOI: 10.1042/BSR20150025

20 Bara J.J., Richards R.G., Alini M., Stoddart M.J. Concise review: Bone marrow-derived mesenchymal stem cells change phenotype following in vitro culture: implications for basic research and the clinic. Stem Cells. 2014;32(7):1713–23. DOI: 10.1002/stem.1649

References

1 Guiting Lin, Huixi Li, Tom F. Lue AB046. Potential application of adipose derived stem cells for urological disease. Transl Androl Urol. 2015;4(Suppl 1):AB046. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.s046.

2 Pavlov V.N., Izmaylova S.M., Izmaylov A.A., Viktorova T.V. Role of the genetic factors in the formation of malignant neoplasia of urinary bladder. Cancer Urology. 2008;(2):35–9. (in Russ.)

3 Pavlov V.N., Kazikhinurov A.A., Ishemgulov R.R., Kazikhinurov R.A., Galimzyanov V.Z., Makhmutov A.R. et al. The role of laser Doppler flowmetry as a diagnostic criterion of impaired microcirculation of vesico-urethral segment and prostatic gland. Urologiia. 2008;(4):27–30. (in Russ.)

4 Salomon L., Droupy S., Yiou R., Soulié M. Functional results and treatment of functional dysfunctions after radical prostatectomy. Prog Urol. 2015;25(15):1028–66. DOI: 10.1016/j.purol.2015.07.013

5 Wiafe B., Metcalfe P.D., Adesida A.B. Stem cell therapy: current applications and potential for urology. Curr Urol Rep. 2015;16(11)77. DOI: 10.1007/s11934-015-0551-5

6 Yamamoto T., Momokazu G., Ryohei H., Toriyama K. Periurethral injection of autologous adipose-derived stem cells for the treatment of stress urinary incontinence in patients undergoing radical prostatectomy: Report of two initial cases. Int J Urol. 2010;17(1):75–82. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2009.02429.x

7 Alwaal A., Hussein A.A., Lin C.S., Lue T.F. Prospects of stem cell treatment in benign urological diseases. Korean J Urol. 2015;56(4):257–65. DOI: 10.4111/kju.2015.56.4.257

8 Davis N.F., Cunnane E.M., O'Brien F.J., Mulvihill J.J., Walsh M.T. Tissue engineered extracellular matrices (ECMs) in urology: Evolution and future directions. Surgeon. 2018;16(1):55–65. DOI: 10.1016/j.surge.2017.07.002

9 Basu J., Genheimer C.W., Guthrie K.I., Sangha N., Quinlan S.F., Bruce A.T. et al. Expansion of the human adipose-derived stromal vascular cell fraction yields a population of smooth muscle-like cells with markedly distinct phenotypic and functional properties relative to mesenchymal stem cells. Tissue Eng Part C Methods. 2011;17(8):843–60. DOI: 10.1089/ten.tec.2010.0697

10 Chatterjee S., Laliberte M., Blelloch S., Ratanshi I., Safneck J., Buchel E. et al. Adipose-derived stromal vascular fraction differentially expands breast progenitors in tissue adjacent to tumors compared to healthy breast tissue. Plast Reconstr Surg. 2015;136(4):414–25. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001635

11 You D., Jang M.J., Lee J., Suh N., Jeong I.G., Sohn D.W. et al. Comparative analysis of periprostatic implantation and intracavernosal injection of human adipose tissue-derived stem cells for erectile function recovery in a rat model of cavernous nerve injury. Prostate. 2013;73(3):278–86. DOI: 10.1002/pros.22567

12 Naaijkens B.A., van Dijk A., Kamp O., Krijnen P.A., Niessen H.W., Juffermans L.J. Therapeutic application of adipose derived stem cells in acute myocardial infarction: lessons from animal models. Stem Cell Rev. 2014;10(3):389–98. DOI: 10.1007/s12015-014-9502-7

13 Brown N.K., Zhou Z., Zhang J., Zeng R., Wu J., Eitzman D.T. et al. Perivascular adipose tissue in vascular function and disease: a review of current research and animal models. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34(8):1621–30. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303029

14 Farini A., Sitzia C., Erratico S., Meregalli M., Torrente Y. Clinical applications of mesenchymal stem cells in chronic diseases. Stem Cells Int. 2014;2014:306573. DOI: 10.1155/2014/306573

15 Zhao W., Zhang C., Jin C., Zhang Z., Kong D., Xu W. et al. Periurethral injection of autologous adipose-derived stem cells with controlled-release nerve growth factor for the treatment of stress urinary incontinence in a rat model. Eur Urol. 2011;59(1):155–63. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.10.038

16 Boissier R., Magalon J., Sabatier F., Veran J., Giraudo L., Giusiano S. Histological and urodynamic effects of autologous stromal vascular fraction extracted from fat tissue with minimal ex vivo manipulation in a porcine model of intrinsic sphincter deficiency. J Urol. 2016;196(3):934–42. DOI: 10.1016/j.juro.2016.04.099

17 Tran C., Damaser M.S. The potential role of stem cells in the treatment of urinary incontinence. Ther Adv Urol. 2015;7(1):22–40. DOI: 10.1177/1756287214553968

18 Yamamoto T., Gotoh M., Kato M., Majima T., Toriyama K., Kamei Y. et al. Periurethral injection of autologous adipose-derived regenerative cells for the treatment of male stress urinary incontinence: Report of three initial cases. Int J Urol. 2012;19(7):652–9. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2012.02999.x

19 Ullah I., Subbarao R.B., Rho G.J. Human mesenchymal stem cells — current trends and future prospective. Biosci Rep. 2015;35(2):e00191. DOI: 10.1042/BSR20150025

20 Bara J.J., Richards R.G., Alini M., Stoddart M.J. Concise review: Bone marrow-derived mesenchymal stem cells change phenotype following in vitro culture: implications for basic research and the clinic. Stem Cells. 2014;32(7):1713–23. DOI: 10.1002/stem.1649

CC BY 4.0

https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-176-184

Комплекс индоцианина зеленого с аргинин-глицин-аспарагиновой кислотой как новый метод интраоперационной визуализации при резекции рака мочевого пузыря

Ли Пэнг[1], И.Р. Кабиров[2], А.Р. Касинская[2], Джичи Ван[1], Ванхай Сю[1], Е.И. Жук[2], Р.А. Нуралиева[2]

[1] Харбинский медицинский университет, Китай, 150081, Хэйлунцзян, Харбин, Наньган, Баоцзянь-роуд, 157
[2] Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3
Контакты: Кабиров Ильдар Раифович, тел.: +7 (917) 422-58-81, e-mail: ildarkabirov@gmail.com

Ли Пэнг —
аспирант урологического отделения больницы № 4, e-mail: 15636152446@163.com

Кабиров Ильдар Раифович —
аспирант урологического отделения больницы № 4, ассистент кафедры урологии, тел.: +7 (917) 422-58-81, e-mail: ildarkabirov@gmail.com

Касинская Аделина Рустамовна —
аспирант кафедры урологии, тел.: +7 (905) 353-49-50, e-mail: adelina-fly@rambler.ru

Джичи Ван —
врач урологического отделения больницы № 4, e-mail: 346290658@qq.com

Ванхай Сю —
профессор, зав. кафедры урологии, вице-президент больницы № 4, e-mail: xuwanhai@163.com

Жук Екатерина Игоревна —
студент 4 курса лечебного факультета, тел.: +7 (917) 359-48-30, e-mail: Zhukketrin@yandex.ru

Нуралиева Радмила Авазовна —
студент 4 курса лечебного факультета, e-mail: Nayka606@mail.ru

Резюме

Введение. **Рак мочевого пузыря является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований, приносящих значительный экономический и социальный ущерб человеку. Для решения данной проблемы предложено использование высокочувствительного метода обнаружения рака мочевого пузыря, выявления остаточной опухоли и определения границ опухоли мочевого пузыря — интраоперационной флюоресцентной молекулярной визуализации. Ранее нами синтезирован таргетный агент — индоцианина зеленого-аргинин-глицин-аспарагиновая кислота, которая является интегрин avß3-целенаправленной в *in vitro* и *in vivo* моделях рака мочевого пузыря.**

Материалы и методы. **Токсичность индоцианина зеленого-аргинина-глицин-аспарагиновой кислоты (АГАк-ИЦЗ) была измерена с помощью МТТ-теста. Самки BALB/nu и клеточные линии MB49 уротелиальной карциномы мыши использовали для установки опухолевых ксенотрансплантатов, инъекцией в заднюю локтевую область. Рост опухоли наблюдался ежедневно и проверялся магнитно-резонансной томографией, пока он не становился подходящим для экспериментов *in vivo*. Далее лабораторные животные были разделены на 2 группы: ИЦЗ и АГАк-ИЦЗ (150 мкл, 0,2 мг/мл для всех мышей). Затем проводилось хирургическое удаление опухоли. Удаленную ткань подвергали флюоресцентной микроскопии на основе ближневолнового инфракрасного спектра и гистологическому исследованию.**

Результаты. **Операции, проведенные на подкожной и ортотопической мышиных моделях под контролем флюоресцентной визуализации с использованием АГАк-ИЦЗ, демонстрируют эффективность использования прицельной опухолевой пробы для достижения аккуратной и точной РМП резекции. Операции под контролем БИК-спектрометрии продемонстрировали, что предлагаемое вещество может эффективно помочь хирургам найти опухоль, определить край опухоли и постоянно проверять наличие остатков опухоли во время операции.**

Заключение. **Таким образом, по результатам исследования продемонстрирована высокая эффективность АГАк-ИЦЗ как потенциального молекулярного флюоресцентного агента для опухолеспецифичной интраоперационной визуализации при резекции рака мочевого пузыря и большой потенциал для проведения дальнейших клинических исследований.**

Ключевые слова: **новообразования мочевого пузыря, визуализация с использованием потенциал-чувствительных красителей, интраоперационный мониторинг, аспарагиновая кислота, аргинин, глицин, индоцианин зеленый**

Для цитирования: **Ли Пэнг, Кабиров И.Р., Касинская А.Р., Джичи Ван, Ванхай Сю, Жук Е.И., Нуралиева Р.А. Комплекс индоцианина зеленого с аргинин-глицин-аспарагиновой кислотой как новый метод интраоперационной визуализации при резекции рака мочевого пузыря. Креативная хирургия и онкология. 2018;8(3):176–184. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-176-184**

Indocyanine Green and Arginine-Glycine-Aspartic Acid Complex Used in Intraoperative Visualization during Resection of Bladder Tumour

Li Peng [1], Ildar R. Kabirov[2], Adelina R. Kasinskaya[2], Jiaqi Wang [1], Wanhai Xu [1], Ekaterina I. Zhuk[2], Radmila A. Nuralieva[2]

[1] Harbin Medical University, 157 Baojian Rd, Nangang Qu, Haerbin Shi, Heilongjiang Sheng, 150081, China
[2] Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation
Contacts: Kabirov Ildar Raifovich, tel.: +7 (917) 422-58-81, e-mail: ildarkabirov@gmail.com

Summary

Introduction. Bladder cancer is one of the most common malignancies in humans, causing significant economic and social damage. In the connection, it is proposed to use a highly sensitive bladder cancer detection method, which also detects residual tumours. Additionally, the method can be used to determine the boundaries of the bladder tumour, namely through intraoperative fluorescence molecular imaging. The target agent was synthesised earlier with indocyanine green-arginine-glycine-aspartic acid, which is an integrin avß3-targeted in *in vitro* and *in vivo* bladder cancer models.

Materials and methods. The toxicity of indocyanine green-arginine-glycine-aspartic acid (Agac-IG) was measured using the MTT-test. Urothelial carcinoma cell lines were introduced in Female BALB/nu and MB49 mice by means of tumour xenografts via injection in the back of the elbow area. Tumour growth was observed on a daily basis and tested by magnetic resonance imaging until it became suitable for in vivo experiments. Then, all the laboratory animals were divided into 2 groups: ig and AGAk-ig (150 µl, 0.2 mg/ml for all mice). Following this, the tumour was surgically removed. The removed tissue was subjected to a fluorescent microscopy on the basis of infrared-spectrum and histologic studies.

Results. Operations carried out on subcutaneous and orthotopic mouse models under the control of fluorescent imaging using AGAk-IG demonstrate the effectiveness of using a targeted tumour sample to achieve consistent and accurate RMP-resection. Operations under the control of BIC-spectrometry have demonstrated that the proposed substance can effectively help surgeons to locate tumours, determine their edges and constantly check the presence of tumour residues during surgery.

Conclusion. The findings demonstrated the high efficiency of AGAk-IG as a potential molecular fluorescent agent for tumour-specific intraoperative imaging in bladder cancer resection, as well as offering great potential for further clinical studies.

Keywords: urinary bladder neoplasms, voltage-sensitive dye imaging, aspartic acid, arginine, glycine, intraoperative monitoring, indocyanine green

For citation: Li Peng, Kabirov I.R., Kasinskaya A.R., Jiaqi Wang, Wanhai Xu, Zhuk E.I., Nuralieva R.A. Indocyanine Green and Arginine-Glycine-Aspartic Acid Complex Used in Intraoperative Visualization during Resection of Bladder Tumour. Creative Surgery and Oncology. 2018;8(3):176–184. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-176-184

Li Peng —
Post-graduate student of the Department of Urology of the Fourth Affiliated Hospital, e-mail: 15636152446@163.com

Kabirov Ildar Raifovich —
Post-graduate student of the Department of Urology of the Fourth Affiliated Hospital; Assistant lecturer of the Department of Urology, tel.: +7 (917) 422-58-81, e-mail: ildarkabirov@gmail.com

Kasinskaya Adelina Rustamovna —
Post-graduate student of the Department of Urology, tel.: +7 (905) 353-49-50, e-mail: adelina-fly@rambler.ru

Jiaqi Wang —
Physician of the Department of Urology of the Fourth Affiliated Hospital, e-mail: 346290658@qq.com

Wanhai Xu —
Professor, Head of the Department of Urology, Vice-president of the Fourth Affiliated Hospital, e-mail: xuwanhai@163.com

Zhuk Ekaterina Igorevna —
Fourth-year-student of the Faculty of General Medicine, tel.:+7 (917) 359-48-30, e-mail: Zhukketrin@yandex.ru

Nuralieva Radmila Avazovna —
Fourth-year-student of the Faculty of General Medicine, e-mail: Nayka606@ mail.ru

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) — одно из наиболее распространенных злокачественных опухолевых заболеваний во всем мире [1, 2]. В Китае уровень заболеваемости РМП достиг 80 случаев на 100 000 населения и продолжает расти [1]. Для немышечного инвазивного рака мочевого пузыря трансуретральная резекция (ТУР) является золотым стандартом [3, 4]. Однако белая световая цистоскопия с трудом может визуализировать плоские новообразования и с точностью определять очаги РМП [5, 6], что приводит к риску остаточной опухоли и, как следствие, рецидиву. Применение δ-Аминолевулиновой кислоты с флюоресцентной цистоскопией в синем спектре является утвержденным методом усиления визуализации опухоли и снижения рецидивов, но чувствительность метода составляет 30 % из-за низкой специфичности визуализационного агента [7]. В этой связи создание нового флюоресцентного агента с более высокой опухолевой специфичностью для применения в клинической практике при резекции РМП является приоритетной задачей.

Ранее проведен синтез индоцианина зеленого-аргинин-глицин-аспарагиновой кислоты (АГАк), конъюгированного с высокоинтенсифицированным индоцианином зеленого (ИЦЗ), как потенциального молекулярного флюоресцентного агента для опухолеспецифичной интраоперационной визуализации при резекции РМП. Химическая структура и стереохимическое описание индоцианин зеленый-аргинин-глицин-аспарагиновой кислоты представлены на рисунке 1.

Основной целью данной работы является доклиническая оценка безопасности и эффективности АГАк-ИЦЗ как потенциального инструмента интраоперационной индификации рецептора avß3 опухоли.

Материалы и методы

Для определения биосовместимости АГАк-ИЦЗ и установки безопасной дозы, которую можно применять *in vivo*, использовали МТТ. Клеточную линию МВ49 (уротелиальная карцинома) высевали в 96-луночные планшеты 10 000 клеток/лунку в 200 мкл клеточной культуральной среды. Через 24 часа после фиксации клетки промывали PBS и среду заменяли свежей с различной концентрацией АГАк-ИЦЗ. Через 24 часа после инкубации клетки промывали PBS, до инкубации-с МТТ 0,5 мг/л в среде с 100 мкл в течение 4 часов. Затем супернатант удаляли, нерастворимые кристаллы формазана растворяли в 200 мкл диметилсульфоксида, измеряли оптическую плотность с использованием считывателя микропланшетов с длиной волны 490 нм.

Экспериментальные исследования в условиях *in vivo* выполнены на лабораторных мышах с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных для экспериментальных животных, правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований. На проведение исследования получено одобрение Комитета по институциональному уходу за животными и этикой Четвертой больницы Харбинского медицинского университета, вся работа проведена в соответствии с утвержденными методическими рекомендациями. Животные приобретались в лаборатории Vital River Laboratory Animal Technology Co. Ltd (Китай) и прошли карантинизацию в течение 2 недель.

Самки BALB/nu (возрастом 5 недель) и клеточные линии МВ49 уротелиальной карциномы мыши использовали для установки опухолевых ксенотрансплантатов. Около 2×10^6 МБ49 клеток в 75 мкл среды для культивирования клеток DMED инъецировали в заднюю локтевую область каждой мыши. Рост опухоли наблюдался ежедневно и проверялся магнитно-резонансной томографией (МРТ), пока он не становился подходящим для экспериментов *in vivo*. Шесть мышей с размером опухоли 5 мм в диаметре были выбраны и разделены на 2 группы. ИЦЗ и АГАк-ИЦЗ (150 мкл, 0,2 мг/мл для всех мышей) вводили внутривенно (IV) в обеих группах соответственно. Затем флюоресцентные изображения *in vivo* были получены в нескольких точках времени (0 ч, 0,5 ч, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч, 36 ч, 48 ч)

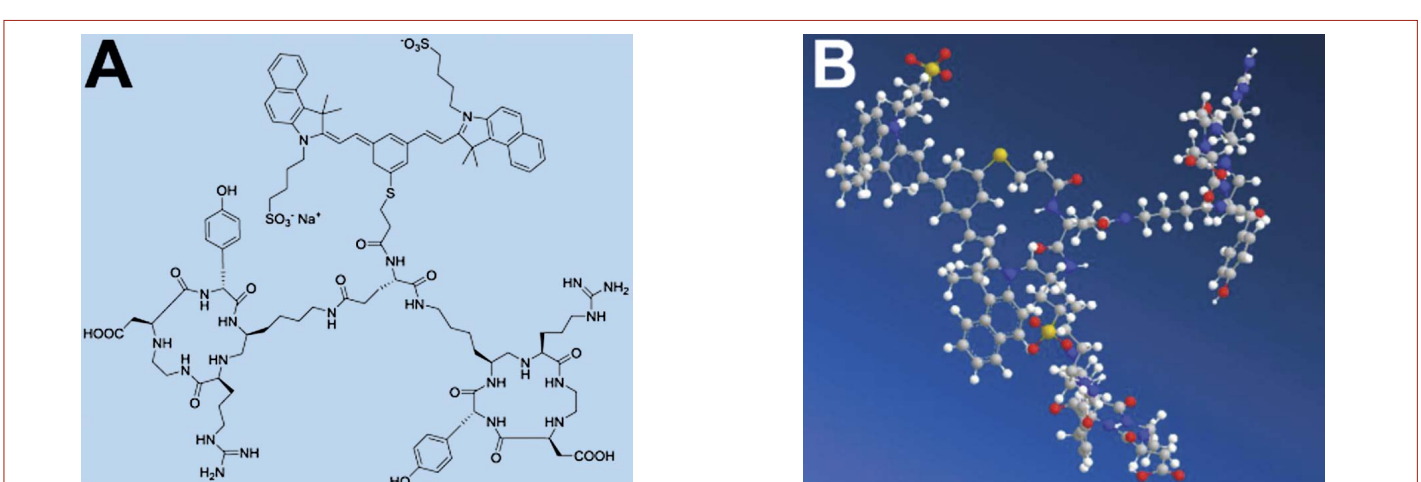

Рисунок 1. Структура (A) и стереохимическое (B) описание индоцианин зеленый-аргинин-глицин-аспарагиновой кислоты
Figure 1. Structure (A) and stereochemical (B) description of indocyanine green-arginine-glycine-aspartic acid

в течение следующих 48 ч с использованием системы визуализации спектра IVIS (PerkinElmer, USA) для доступа ИЦЗ и АГАк-ИЦЗ к накоплению в опухоли. Для получения всех изображений мышам была проведена анестезия с 3 % изофураном/воздушной смесью.

Для анестезии использовали пентобарбитал натрия, мыши катетеризированы модифицированным IV катетером (размер 24G). Затем последовательно промывали HCl и NaOH внутреннюю поверхность мочевого пузыря, чтобы вызвать повреждение эпителиальных клеток. После этого его промывали буферным раствором для выведения остаточного NaOH. Наконец мы вводили 100 мкл (1×10^7) клеток MB49 и инкубировали их в мочевом пузыре в течение 2 часов.

Диагностические исследования МРТ (Aspect M3, Aspect Imaging, Israel) были выполнены для подтверждения опухолевой прогрессии в моделях РМП мыши. Входными параметрами были взвешенные спиновые эхопоследовательности T1/T2, толщина среза: 0,8–1,0 мм, матрица 256 × 256, ширина окна 19 119 и уровень окна 9733. T1 и T2 МРТ-исследование проводилось как диагностическая процедура для опухолевых мышей и интерпретировалась опытными радиологом и урологом для обеспечения успешного создания модели (рис. 2).

Мышам с подкожной опухолевой имплантацией была проведена инъекция АГАк-ИЦЗ кислоты в шейную вену за 8 ч до операции. Затем они были подвергнуты эвтаназии, и опухоли были удалены хирургом под руководством сделанной нами интраоперационной системы визуализации на основе ближневолнового инфракрасного спектра (NIR). В течение операции остаточная опухоль была удалена и визуализирована в реальном времени, и далее постепенно проводили резекцию до того времени, пока хирург не решил, что резекция R0 была достигнута. Удаленную ткань подвергали флюоресцентной микроскопии на основе ближневолнового инфракрасного спектра и гистологическому исследованию.

Все животные были приобретены в лаборатории Vital River Laboratory Animal Technology Co. Ltd (Китай). Все экспериментальные протоколы мелких животных были одобрены Комитетом по институциональному уходу за животными и этикой Четвертой больницы Харбинского медицинского университета, все методы были выполнены в соответствии с утвержденными методическими рекомендациями.

Статистические данные анализировались с использованием SPSS v.20 (IBM Software, США). Данные приведены в качестве средних чисел ± стандартные отклонения, характерные для экспериментов, выполненных в трех повторениях. Для оценки различий в интенсивности флюоресценции и соотношения опухоль-фон между группами использовали двухсторонние независимые двухкамерные t-тесты. Критический уровень значимости p для статистических критериев принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Цитотоксичность и поглощение АГАк-ИЦЗ in vitro

По результатам МТТ анализа установлено, что АГАк-ИЦЗ проявляла сопоставимую с ИЦЗ цитотоксичность при всех исследованных концентрациях ($p > 0,05$), а жизнеспособность клеток превышала 80 %, даже когда концентрация достигала 400 мкг/мл (рис. 3).

Таким образом, АГАк-ИЦЗ имеет токсичность, аналогичную утвержденному FDA ИЦЗ, а значит, может безопасно использоваться для визуализации с помощью ближневолнового инфракрасного спектра *in vivo*.

Флюоресцентная визуализация in vivo и биораспределение АГАк-ИЦЗ

Результаты оценки специфичности опухоли к АГАк-ИЦЗ (рис. 4) демонстрируют, что АГАк-ИЦЗ имеет лучший оптический контраст в опухолевом участке, чем ИЦЗ спустя 8 ч наблюдения. После начального периода распределения (<3 ч) в опухолевых и абдоминальных областях наблюдалось относительно более высокое накопление, чем в остальных частях тела, как для АГАк, так и для АГАк-ИЦЗ, но спустя 8 ч АГА постепенно

Рисунок 2. Пример результатов МРТ-диагностики подкожной опухоли (A, B) или ортотопической опухоли мочевого пузыря (C, D)
Figure 2. An example of the results of MRI diagnosis for subcutaneous tumour (A, B) or orthotopic bladder tumour (C, D)

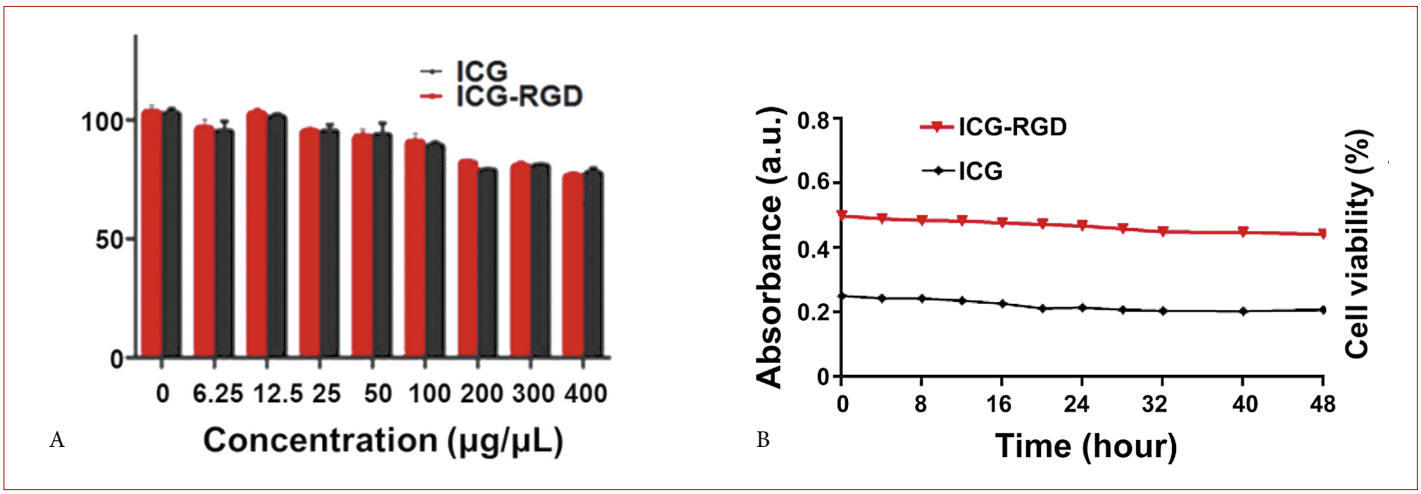

Рисунок 3. МТТ-анализ АГАк-ИЦЗ и ИЦЗ на клетках MB49 в разных концентрациях (A) и различные моменты времени (B)
Figure 3. MTT analysis of AGAk-IG and IG on MB49 cells at different concentrations (A) and different time points (B)

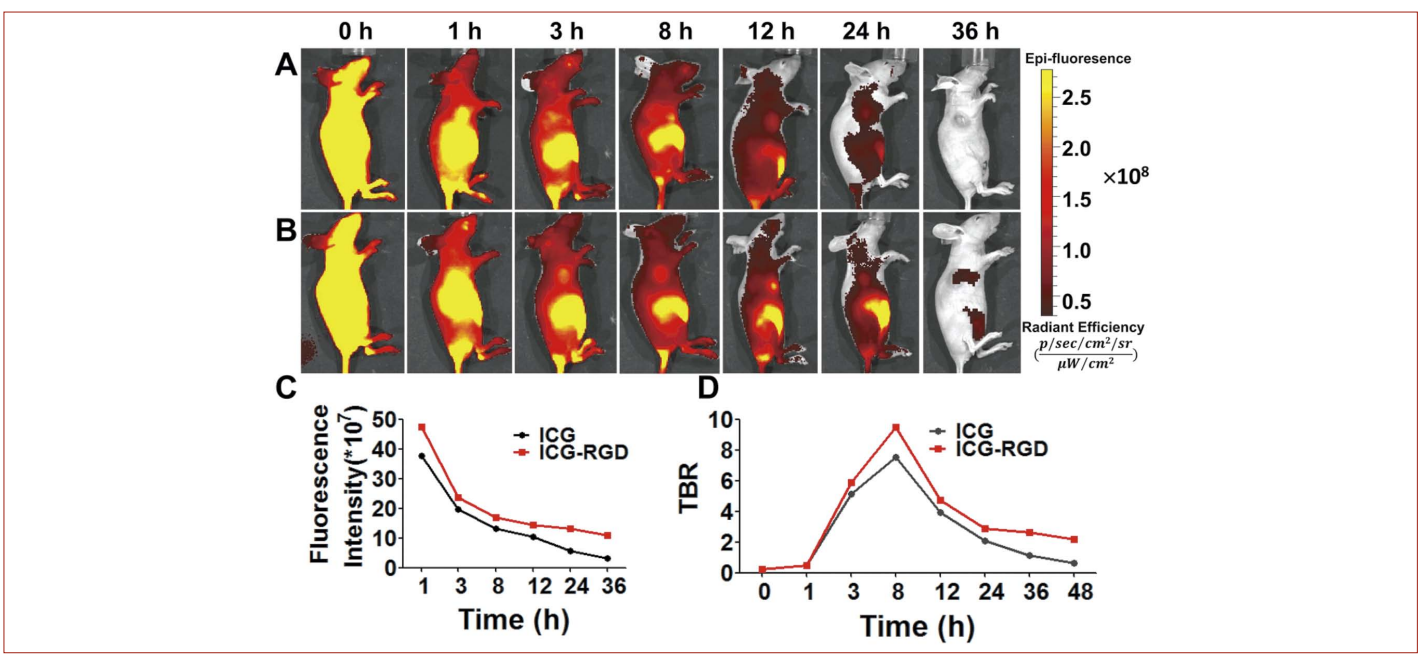

Рисунок 4. Флюоресцентная визуализация *in vivo* и биораспределение АГАк-ИЦЗ. A, B — продолжительное (48 ч) наблюдение *in vivo* ксенотрасплантата рака мочевого пузыря после назначения АГАк-ИЦЗ и АГАк, используя IVIS (*in vitro* irritancy score — оценка раздражительности *in vitro*); C — количественная оценка интенсивности флюоресцентного излучения на участке с опухолью показывает накопление АГАк-ИЦЗ; D — сравнение отношения опухоли к фону в двух пробах
Figure 4. Fluorescence imaging *in vivo* and biodistribution AGAk-IG. A, B — prolonged (48 h) observation *in vivo* of xenotransplants of bladder cancer after prescription of AGAk-IG and AGAk using IVIS (*in vitro* irritancy score — assessment of irritability in vitro); C — quantitative assessment of the intensity of the fluorescent radiation at the site the tumour shows accumulation of AGAk-IG; D — comparison of the relationship of the tumour to the background in the two samples

выводилась из печени, как и ожидалось, тогда как время нахождения АГАк-ИЦЗ внутри опухоли было по меньшей мере на 12 ч дольше. Количественное сравнение также подтвердило, что АГАк-ИЦЗ обеспечивала лучшую интенсивность сигнала и большее отношение опухоли к фону по сравнению с ИЦЗ в каждый момент времени, что подразумевает его превосходное прицельное действие *in vivo*. Данные непрерывные наблюдения *in vivo* также предполагали, что лучшим временем для исследования будет через 8 ч после инъекции, потому что профиль отношения опухоли к фону к этому времени достигает своего пика (максимальное отношение опухоли к фону, АГАк-ИЦЗ против ИЦЗ: 9,9 ± 0,8 против 7,5 ± 0,7, P <0,05).

Интраоперативная резекция опухоли мочевого пузыря в мышиных моделях с подкожным типом опухоли

Через 8 часов после инъекции АГАк-ИЦЗ (0,2 мг/мл, 150 μL) опухоль была подсвечена с помощью высокооптического контрастного вещества (рис. 5A1–A3).

Затем опухолевая ткань была поэтапно удалена хирургом, а остаточную опухолевую ткань поместили справа от мыши (рис. 5B1–B3). Ожидаемые остатки были эффективно найдены во время операции, и эти с размером 1–2 мм могут быть точно определены и удалены (рисунок 5B2, красные стрелки). Для того чтобы доказать точность определения края опухоли, используя АГАк-ИЦЗ, хирург удаляет кусочки опухоли, содержащие и не содержащие флюоресцентный агент (рис. 5C1–C3, белые стрелки). Из изъятой ткани были отобраны образцы и исследованы с помощью флюоресцентной БИК-микроскопии для определения области с высоким содержанием АГАк-ИЦЗ (рис. 5D1–D3). После этого выбранная область была окрашена гематоксилин-эозином для дальнейшего гистологического исследования. Заметно, что там было также излучение, исходящее из абдоминальной области мыши после удаления кожи (рис. 5B3 и C3), но, скорее всего, АГАк-ИЦЗ выделилось в полость кишечника.

Интраоперационная резекция РМП на ортотопических мышиных моделях с РМП

В отличие от модели подкожной опухоли ортотопическая опухоль мочевого пузыря расположена далеко от печени и кишечника, поэтому нет помех от флюоресцентного сигнала АГАк-ИЦЗ, выделившегося в пищеварительную систему. БИК-спектроскопия показывала отличные изображения контраста в опухоли в режиме реального времени (рис. 6A1–A3), что позволяло хирургу удалить опухолевую ткань под контролем спектроскопии (рис. 6B1–B3). Образец выделенной ткани был подтвержден с помощью флюоресцентной БИК-микроскопии (рис. 6C1–C2), которая показала распространение АГАк-ИЦЗ в ткани.

Гистологический анализ

Замороженные срезы были получены из пограничных областей между опухолью и соседней нормальной тканью, обнаруженной с помощью флюоресцентной БИК-спектроскопии, а затем окрашены гематоксилин-эозином. Результаты подтвердили, что хирург действительно нашел границу опухоли в обоих случаях — подкожной (рис. 7A–B) и ортотопической мышиных моделях (рис. 7C–D) под контролем флюоресцентной БИК-спектроскопии.

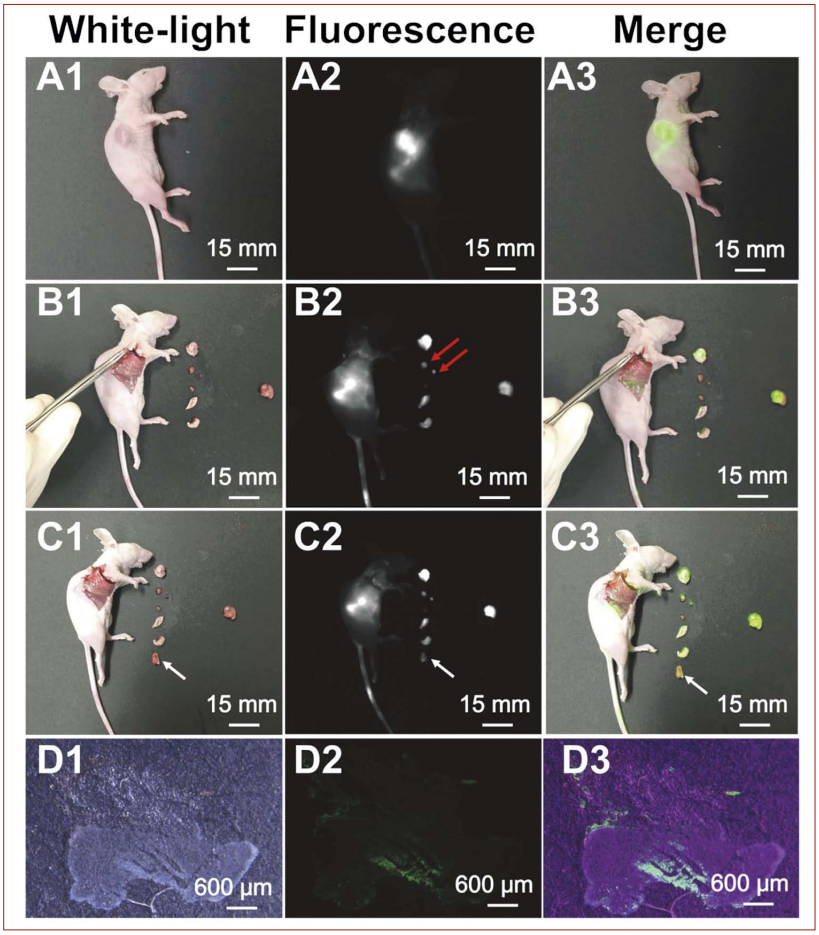

Рисунок 5. Основные этапы резекция опухоли мочевого пузыря в мышиных моделях с подкожным типом опухоли. A1–A3 — опухоль была подсвечена с помощью высокооптического контрастного вещества; B1–B3 — опухолевая ткань поэтапно удалена хирургом. Красная стрелка указывает на остаточную опухолевую ткань 1–2 мм; C1–C3 — остаток опухоли удален хирургом. Белая стрелка показывает остаточную опухолевую ткань, точно определенную пинцетом под контролем БИК-спектроскопии; D1–D3 — образец удаленной ткани был подтвержден с помощью флюоресцентной БИК-микроскопии

Figure 5. The main stages of bladder tumour resection in mouse models with subcutaneous tumour type. A1–A3 — the tumour was illuminated by a highly optical contrast agent. B1–B3 — the tumour tissue was removed by the surgeon in stages. The red arrow indicates the residual tumour tissue 1-2 mm. C1–C3 — the tumour residue was removed by the surgeon. The white arrow shows the residual tumour tissue precisely defined by the tweezers under the control of BIC-spectroscopy. D1–D3 — the sample of the removed tissue was confirmed by fluorescence BIC-microscopy

Обсуждение

Хирургическое лечение, трансуретральная резекция и радикальная цистэктомия, являются золотым стандартом лечения локализованного РМП [8]. Однако, несмотря на предпринятые большие усилия по оптимизации стратегии хирургического лечения для улучшения долгосрочных результатов, частота рецидива РМП остается высокой и составляет 15–61 % в первый год, а в течение 5 лет возрастает до 78 % [4, 5].

Технологии оптической визуализации уже широко применяются в хирургии при РМП. Обычные цистоскопии под белым и синим светом с использованием гексаминолевулината являются ценными клиническими инструментами в минимально инвазивной трансуретральной резекции при мышечно-неинвазивном РМП. Однако рандомизированные клинические испытания и метаанализ предполагали, что они по-прежнему страдают от ограниченной чувствительности и специфичности, что обычно считается причиной высокой частоты послеоперационных рецидивов.

В последнее время представлены различные флюоресцентные агенты ближнего инфракрасного спектра для применения в интраоперационной визуализации при резекции опухолей как на доклинических, так и клинических этапах исследования. [9, 10]. Применение ближневолнового инфракрасного спектра (650–900 нм) имеет несколько очевидных преимуществ: высокая

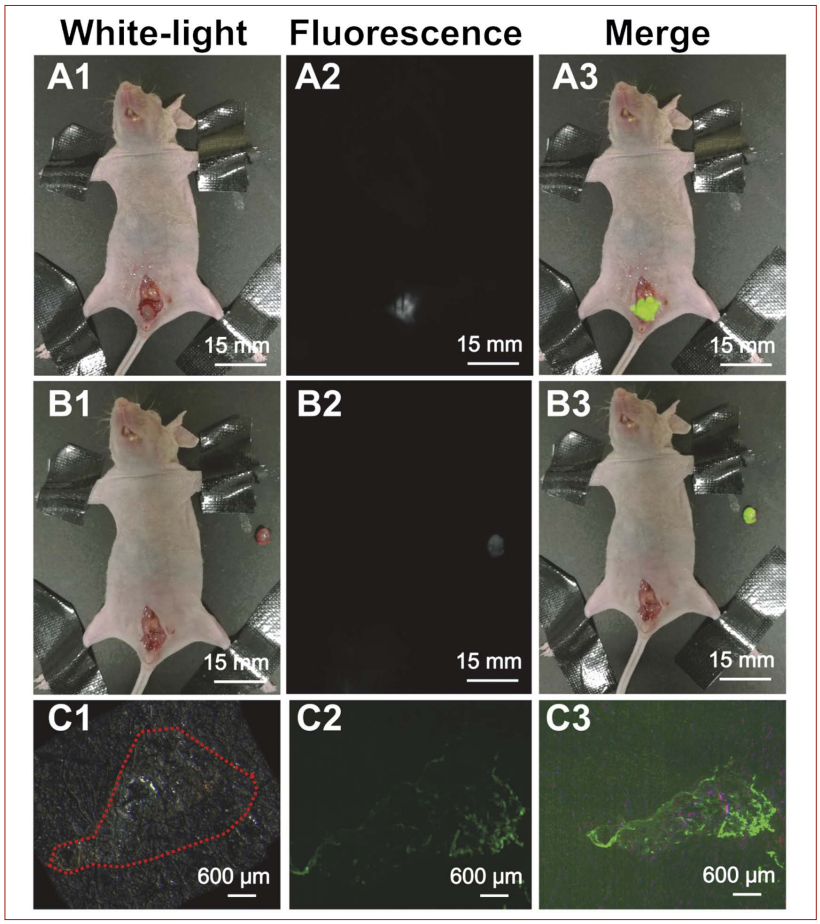

Рисунок 6. Интраоперативное определение ортотопического РМП MB49 под контролем БИК-спектроскопии. A1–A3 — изображения БИК-спектроскопии отлично показывают контрастное вещество в опухоли; B1–B3 — опухолевая ткань удалена под контролем спектроскопии; C1–C3 — выделенный образец опухолевой ткани подтвержден с помощью флюоресцентной БИК-микроскопии
Figure 6. Intraoperative determination of orthotopic RMP MV49 under the control of BIC spectroscopy. A1–A3 — BIC spectroscopy images show excellent contrast agent in the tumour; B1–B3 — the tumour tissue was removed under spectroscopy control; C1–C3 — the isolated tumour tissue sample was confirmed by fluorescence BIC-microscopy

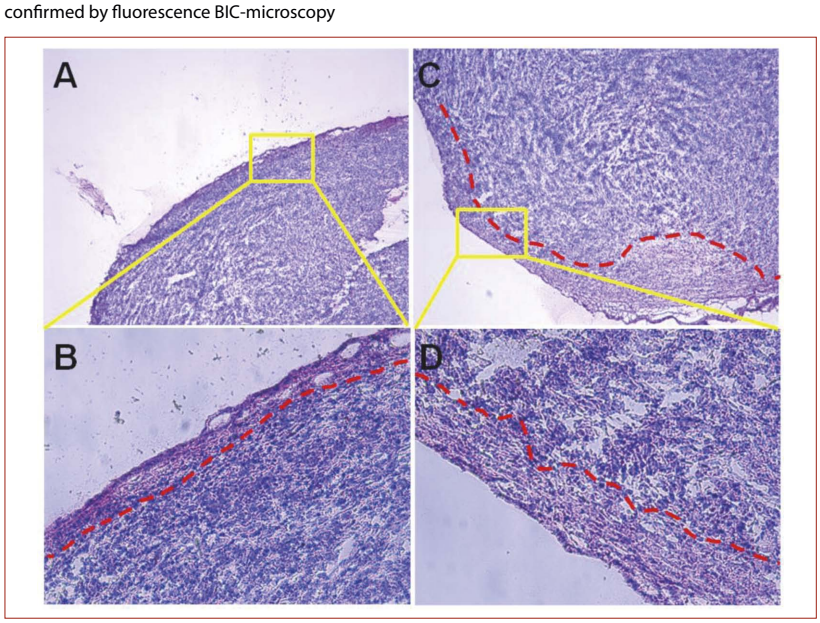

Рисунок 7. Гистологический анлиз выделенной опухолевой ткани. A и B — ткань подожной опухоли, окр. гематоксилин-эозин; C и D — ткань ортотопической опухолевой ткани, окр. гематоксилин-эозин. Линия красным пунктиром обозначает край опухоли
Figure 7. Histological analysis of the selected tumour tissue. A and B — Tissue of the subcutaneous tumour, hematoxylin-eosin staining; C and D — tissue of orthotopic tumour tissue, hematoxylin-eosin. The red dotted line indicates the edge of the tumour

способность проникновения в ткани, отсутствие флюоресценции с нормальных тканей, высокое отношение сигнал-фон и отсутствие помех от света в операционной [11–13]. В нескольких исследованиях было доказано, что интраоперационная визуализация на основе ближневолнового инфракрасного спектра может эффективно обнаруживать микроопухолевые очаги диаметром менее 2 мм при раке печени [14], раке молочной железы [15], раке яичников [16] и т. д. Однако флюоресцентная визуализация с помощью ближневолнового инфракрасного спектра при хирургическом вмешательстве (резекции РМП) пока полностью не изучена.

Ранее проведен синтез индоцианина зеленого-аргинин-глицин-аспарагиновой кислоты (АГАк), конъюгированной с высокоинтенсифицированным индоцианина зелененного (ИЦЗ), как потенциального молекулярного флюоресцентного агента для опухолеспецифичной интраоперационной визуализации при резекции РМП. АГАк является пептидом, лиганды которого специфично связываются с интегрином αvβ3 [17, 18]. Экспрессия интегрина происходит в различных типах опухоли [19–22] и играет критическую роль в регуляции опухолевого роста, метастазировании и ангиогенезе [23, 24]. Именно поэтому он использовался в качестве молекулярной мишени для разработки новых методов визуализации опухоли в клинических испытаниях [25–27]. ИЦЗ в настоящее время является единственным флюоресцентным красителем ближневолнового инфракрасного спектра, разрешенным управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в Соединенных Штатах и Китае.

В данном исследовании с помощью клеточных исследований *in vitro* и в ксенотрансплантате *in vivo* мы оценили возможности АГАк-ИЦЗ как потенциального молекулярного флюоресцентного агента для опухолеспецифичной интраоперационной визуализации при резекции РМП. Операции, проведенные на подкожной и ортотопической мышиных моделях под контролем флюоресцентной визуализации с использованием АГАк-ИЦЗ, демонстрируют эффективность использования прицельной опухолевой пробы для достижения аккуратной и точной РМП резекции. Операции под контролем БИК-спектрометрии продемонстрировали, что предлагаемое вещество может эффективно помочь хирургам найти опухоль, определить край опухоли и постоянно проверять наличие остатков опухоли во время операции. Из-за высокой чувствительности БИК-спектрометрии микроостатки опухоли размером от 1 до 2 мм были успешно визуализированы и удалены, и это было достигнуто с аналогичного поля зрения клинической операции. Следует отметить, что вырезанные ткани по-прежнему обладали большой контрастностью флюоресценции БИК между предполагаемой областью с опухолью и соседней нормальной тканью. Это может также помочь хирургам или патологоанатомам с забором криоматериала из правильного места, а не резать образцы для гистологического анализа произвольно. Это может дополнительно сократить время работы в реальных клинических применениях.

Заключение

Таким образом, по результатам исследования продемонстрирована высокая эффективность АГАк-ИЦЗ как потенциального молекулярного флюоресцентного агента для опухолеспецифичной интраоперационной визуализации при резекции рака мочевого пузыря. Считаем, что данный метод является многообещающим и имеет большой потенциал для проведения дальнейших клинических исследований.

Информация о конфликте интересов.
Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.
Данная работа не финансировалась.

Список литературы

1 Chen W., Zheng R., Baade P.D., Zhang S., Zeng H., Bray F. et al. Cancer statistics in China, 2015. Ca-cancer J Clin. 2016;66(2):115–32. DOI: 10.3322/caac.21338
2 Voltaggio L., Cimino-Mathews A., Bishop J.A., Argani P., Cuda J.D., Epstein J.I. et al. Current concepts in the diagnosis and pathobiology of intraepithelial neoplasia: a review by organ system. Ca-cancer J Clin. 2016;66(5):408–36. DOI: 10.3322/caac.21350
3 Babjuk M., Burger M., Zigeuner R., Shariat S.F., van Rhijn B.W., Compérat E. et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. Eur Urol. 2008;54(2):303–14. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.06.003
4 Pan Y., Volkmer J.P., Mach K.E., Rouse R.V., Liu J.J., Sahoo D. et al. Endoscopic molecular imaging of human bladder cancer using a CD47 antibody. SCI Transl Med. 2014;6(260):e524. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009457
5 Witjes J.A., Gomella L.G., Stenzl A., Chang S.S., Zaak D., Grossman H.B. Safety of hexaminolevulinate for blue light cystoscopy in bladder cancer. A combined analysis of the trials used for registration and postmarketing data. Urology. 2014;84(1):122–6. DOI: 10.1016/j.urology.2014.03.006
6 Павлов В.Н., Абдрахимов Р.В., Измайлов А.А., Урманцев М.Ф., Кутлияров Л.М., Насибуллин И.М. Интраоперационная флюоресцентная экспресс-диагностика для выбора объема лимфаденэктомии при радикальном хирургическом лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Медицинский вестник Башкортостана. 2016;11(3):31–4.
7 Inoue K., Anai S., Fujimoto K., Hirao Y., Furuse H., Kai F. et al. Oral 5-aminolevulinic acid mediated photodynamic diagnosis using fluorescence cystoscopy for non-muscle-invasive bladder cancer: a randomized, double-blind, multicentre phase II/III study. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2015;12(2):193–200. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2015.03.008
8 Baltacı S., Bozlu M., Yıldırım A., Gökçe M.I., Tinay I., Aslan G. et al. Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guérin. BJU Int. 2015;116(5):721–6. DOI: 10.1111/bju.13102
9 Saccomano M., Dullin C., Alves F., Napp J. Preclinical evaluation of near-infrared (NIR) fluorescently labeled Cetuximab as a potential tool for fluorescence-guided surgery. Int J Cancer. 2016;139(10):2277–89. DOI: 10.1002/ijc.30277
10 Vahrmeijer A.L., Hutteman M., Van Der Vorst J.R., Van De Velde C., Frangioni J.V. Image-guided cancer surgery using near-infrared fluorescence. Nat Rev Clin Oncol. 2013;10(9):507–18. DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.123
11 Garciaallende P.B., Glatz J., Koch M., Tjalma J.J., Hartmans E., Symvoulidis P. et al. Towards clinically translatable NIR fluorescence molecular guidance for colonoscopy. Biomed Opt Express. 2014;5(5):78–92. DOI: 10.1364/BOE.5.000078
12 Wada H., Hyun H., Vargas C., Gravier J., Park G., Gioux S. et al. Pancreas-targeted NIR fluorophores for dual-channel image-guided abdominal surgery. Theranostics. 2015;5(1):1–11. DOI: 10.7150/thno.10259
13 Liang X., Shang W., Chi C., Zeng C., Wang K., Fang C. et al. Dye-conjugated single-walled carbon nanotubes induce photothermal therapy under the guidance of near-infrared imaging. Cancer Lett. 2016;383(2):243–9. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.09.006
14 Zeng C., Shang W., Wang K., Chi C., Jia X., Fang C. et al. Intraoperative identification of liver cancer microfoci using a targeted near-infrared fluorescent probe for imaging-guided surgery. Sci Rep. 2016;6:21959. DOI: 10.1038/srep21959
15 Hill T.K., Kelkar S.S., Wojtynek N.E., Souchek J.J., Payne W.M., Stumpf K. et al. Near infrared fluorescent nanoparticles derived from hyaluronic acid improve tumor contrast for image-guided surgery. Theranostics. 2016;6(13):2314–28. DOI: 10.7150/thno.16514
16 Lee J.Y., Thawani J.P., Pierce J., Zeh R., Martinez-Lage M., Chanin M. et al. Intraoperative near-infrared optical imaging can localize gadolinium-enhancing gliomas during surgery. Neurosurgery. 2016;79(6):1. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001450
17 Chen H., Niu G., Wu H., Chen X. Clinical application of radiolabeled RGD peptides for PET imaging of integrin αvβ3. Theranostics. 2016;6(1):78–92. DOI: 10.7150/thno.13242
18 Wang Y., Xiao W., Zhang Y., Meza L., Tseng H., Takada Y. et al. Optimization of RGD containing cyclic peptides against αvβ3 integrin. Mol Cancer Ther. 2016;15(2):232–40. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0544
19 Leblanc R., Lee S.C., David M., Bordet J.C., Norman D.D., Patil R. et al. Interaction of platelet-derived autotaxin with tumor integrin αVβ3 controls metastasis of breast cancer cells to bone. Blood. 2014;124(20):3141–50. DOI: 10.1182/blood-2014-04-568683
20 López-Rodríguez V., Galindo-Sarco C., García-Pérez F.O., Ferro-Flores G., Arrieta O., Ávila-Rodríguez M.A. PET-based human dosimetry of the dimeric αvβ3 integrin ligand 68Ga-DOTA-E-[c(RGDfK)]2, a potential tracer for imaging tumor angiogenesis. J Nucl Med. 2015;57(3):404–9. DOI: 10.2967/jnumed.115.161653
21 Oudart J.B., Doué M., Vautrin A., Brassart B., Sellier C., Dupontdeshorgue A. et al. The anti-tumor NC1 domain of collagen XIX inhibits the FAK/PI3K/Akt/mTOR signaling pathway through αvβ3 integrin interaction. Oncotarget. 2015;7(2):1516–28. DOI: 10.18632/oncotarget.6399
22 Ma P., Yu H., Zhang X., Mu H., Chu Y., Ling N. et al. Increased active tumor targeting by an αvβ3-targeting and cell-penetrating bifunctional peptide-mediated dendrimer-based conjugate. Pharm Res. 2016;34(1):1–15. DOI: 10.1007/s11095-016-2045-7
23 Schittenhelm J., Schwab E.I., Sperveslage J., Tatagiba M., Meyermann R., Fend F. et al. Longitudinal expression analysis of αv integrins in human gliomas reveals upregulation of integrin αvβ3 as a negative prognostic factor. J Neuropathol Exp Neurol. 2013;72(3):194–210. DOI: 10.1097/NEN.0b013e3182851019
24 Tucci S., Tucci M., Passarelli A., Silvestris F. Avβ3 integrin: pathogenetic role in osteotropic tumors. Crit Rev Oncol Hematol. 2015;96(1):183–93. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.05.018
25 Schmieder A.H., Winter P.M., Williams T.A., Allen J.S., Hu G., Zhang H. et al. Molecular MR imaging of neovascular progression in the Vx2 tumor with αvβ3-targeted paramagnetic nanoparticles. Radiology. 2013;268(2):470–80. DOI: 10.1148/radiol.13120789
26 Terry S.Y., Abiraj K., Frielink C., van Dijk L.K., Bussink J., Oyen W.J. et al. Imaging integrin αvβ3 on blood vessels with 111In-RGD2 in head and neck tumor xenografts. J Nucl Med. 2014;55(2):281. DOI: 10.2967/jnumed.113.129668
27 Wenk C.H., Ponce F., Guillermet S., Tenaud C., Boturyn D., Dumy P. et al. Near-infrared optical guided surgery of highly infiltrative fibrosarcomas in cats using an anti-αvß3 integrin molecular probe. Cancer Lett. 2013;334(2):188. DOI: 10.1016/j.canlet.2012.10.041

References

1 Chen W., Zheng R., Baade P.D., Zhang S., Zeng H., Bray F. et al. Cancer statistics in China, 2015. Ca-cancer J Clin. 2016;66(2):115–32. DOI: 10.3322/caac.21338
2 Voltaggio L., Cimino-Mathews A., Bishop J.A., Argani P., Cuda J.D., Epstein J.I. et al. Current concepts in the diagnosis and pathobiology of intraepithelial neoplasia: a review by organ system. Ca-cancer J Clin. 2016;66(5):408–36. DOI: 10.3322/caac.21350
3 Babjuk M., Burger M., Zigeuner R., Shariat S.F., van Rhijn B.W., Compérat E. et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. Eur Urol. 2008;54(2):303–14. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.06.003
4 Pan Y., Volkmer J.P., Mach K.E., Rouse R.V., Liu J.J., Sahoo D. et al. Endoscopic molecular imaging of human bladder cancer using a CD47 antibody. SCI Transl Med. 2014;6(260):e524. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009457
5 Witjes J.A., Gomella L.G., Stenzl A., Chang S.S., Zaak D., Grossman H.B. Safety of hexaminolevulinate for blue light cystoscopy in bladder

cancer. A combined analysis of the trials used for registration and postmarketing data. Urology. 2014;84(1):122–6. DOI: 10.1016/j.urology.2014.03.006

6 Pavlov V.N., Abdrakhimov R.V., Izmailov A.A., Urmantsev M.F., Kutliyarov L.M., Nasibullin I.M. Fluorescent intraoperative express diagnostics for the choice of lymphadenectomy in radical surgical treatment of muscle-invasive bladder cancer. Bashkortostan Medical Journal. 2016;11(3):31–4. (in Russ.)

7 Inoue K., Anai S., Fujimoto K., Hirao Y., Furuse H., Kai F. et al. Oral 5-aminolevulinic acid mediated photodynamic diagnosis using fluorescence cystoscopy for non-muscle-invasive bladder cancer: a randomized, double-blind, multicentre phase II/III study. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2015;12(2):193–200. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2015.03.008

8 Baltacı S., Bozlu M., Yıldırım A., Gökçe M.I., Tinay I., Aslan G. et al. Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guérin. BJU Int. 2015;116(5):721–6. DOI: 10.1111/bju.13102

9 Saccomano M., Dullin C., Alves F., Napp J. Preclinical evaluation of near-infrared (NIR) fluorescently labeled Cetuximab as a potential tool for fluorescence-guided surgery. Int J Cancer. 2016;139(10):2277–89. DOI: 10.1002/ijc.30277

10 Vahrmeijer A.L., Hutteman M., Van Der Vorst J.R., Van De Velde C., Frangioni J.V. Image-guided cancer surgery using near-infrared fluorescence. Nat Rev Clin Oncol. 2013;10(9):507–18. DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.123

11 Garciaallende P.B., Glatz J., Koch M., Tjalma J.J., Hartmans E., Symvoulidis P. et al. Towards clinically translatable NIR fluorescence molecular guidance for colonoscopy. Biomed Opt Express. 2014;5(5):78–92. DOI: 10.1364/BOE.5.000078

12 Wada H., Hyun H., Vargas C., Gravier J., Park G., Gioux S. et al. Pancreas-targeted NIR fluorophores for dual-channel image-guided abdominal surgery. Theranostics. 2015;5(1):1–11. DOI: 10.7150/thno.10259

13 Liang X., Shang W., Chi C., Zeng C., Wang K., Fang C. et al. Dye-conjugated single-walled carbon nanotubes induce photothermal therapy under the guidance of near-infrared imaging. Cancer Lett. 2016;383(2):243–9. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.09.006

14 Zeng C., Shang W., Wang K., Chi C., Jia X., Fang C. et al. Intraoperative identification of liver cancer microfoci using a targeted near-infrared fluorescent probe for imaging-guided surgery. Sci Rep. 2016;6:21959. DOI: 10.1038/srep21959

15 Hill T.K., Kelkar S.S., Wojtynek N.E., Souchek J.J., Payne W.M., Stumpf K. et al. Near infrared fluorescent nanoparticles derived from hyaluronic acid improve tumor contrast for image-guided surgery. Theranostics. 2016;6(13):2314–28. DOI: 10.7150/thno.16514

16 Lee J.Y., Thawani J.P., Pierce J., Zeh R., Martinez-Lage M., Chanin M. et al. Intraoperative near-infrared optical imaging can localize gadolinium-enhancing gliomas during surgery. Neurosurgery. 2016;79(6):1. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001450

17 Chen H., Niu G., Wu H., Chen X. Clinical application of radiolabeled RGD peptides for PET imaging of integrin αvβ3. Theranostics. 2016;6(1):78–92. DOI: 10.7150/thno.13242

18 Wang Y., Xiao W., Zhang Y., Meza L., Tseng H., Takada Y. et al. Optimization of RGD containing cyclic peptides against αvβ3 integrin. Mol Cancer Ther. 2016;15(2):232–40. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0544

19 Leblanc R., Lee S.C., David M., Bordet J.C., Norman D.D., Patil R. et al. Interaction of platelet-derived autotaxin with tumor integrin αVβ3 controls metastasis of breast cancer cells to bone. Blood. 2014;124(20):3141–50. DOI: 10.1182/blood-2014-04-568683

20 López-Rodríguez V., Galindo-Sarco C., García-Pérez F.O., Ferro-Flores G., Arrieta O., Ávila-Rodríguez M.A. PET-based human dosimetry of the dimeric αvβ3 integrin ligand 68Ga-DOTA-E-[c(RGDfK)]2, a potential tracer for imaging tumor angiogenesis. J Nucl Med. 2015;57(3):404–9. DOI: 10.2967/jnumed.115.161653

21 Oudart J.B., Doué M., Vautrin A., Brassart B., Sellier C., Dupontde-shorgue A. et al. The anti-tumor NC1 domain of collagen XIX inhibits the FAK/PI3K/Akt/mTOR signaling pathway through αvβ3 integrin interaction. Oncotarget. 2015;7(2):1516–28. DOI: 10.18632/oncotarget.6399

22 Ma P., Yu H., Zhang X., Mu H., Chu Y., Ling N. et al. Increased active tumor targeting by an αvβ3-targeting and cell-penetrating bifunctional peptide-mediated dendrimer-based conjugate. Pharm Res. 2016;34(1):1–15. DOI: 10.1007/s11095-016-2045-7

23 Schittenhelm J., Schwab E.I., Sperveslage J., Tatagiba M., Meyermann R., Fend F. et al. Longitudinal expression analysis of αv integrins in human gliomas reveals upregulation of integrin αvβ3 as a negative prognostic factor. J Neuropathol Exp Neurol. 2013;72(3):194–210. DOI: 10.1097/NEN.0b013e3182851019

24 Tucci S., Tucci M., Passarelli A., Silvestris F. Avβ3 integrin: pathogenetic role in osteotropic tumors. Crit Rev Oncol Hematol. 2015;96(1):183–93. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.05.018

25 Schmieder A.H., Winter P.M., Williams T.A., Allen J.S., Hu G., Zhang H. et al. Molecular MR imaging of neovascular progression in the Vx2 tumor with αvβ3-targeted paramagnetic nanoparticles. Radiology. 2013;268(2):470–80. DOI: 10.1148/radiol.13120789

26 Terry S.Y., Abiraj K., Frielink C., van Dijk L.K., Bussink J., Oyen W.J. et al. Imaging integrin αvβ3 on blood vessels with 111In-RGD2 in head and neck tumor xenografts. J Nucl Med. 2014;55(2):281. DOI: 10.2967/jnumed.113.129668

27 Wenk C.H., Ponce F., Guillermet S., Tenaud C., Boturyn D., Dumy P. et al. Near-infrared optical guided surgery of highly infiltrative fibrosarcomas in cats using an anti-αvß3 integrin molecular probe. Cancer Lett. 2013;334(2):188. DOI: 10.1016/j.canlet.2012.10.041

https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-185-189

CC BY 4.0

Опыт хирургического лечения больных туберкулезом с поражением костей и суставов различной этиологии

Г.С. Мухамедьянов[1], Р.А. Шарипов[1], Х.К. Аминев[2], Р.К. Ягафарова[2]

[1] Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер, Россия, 450080, Уфа, ул. С. Агиша, 4
[2] Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3
Контакты: Мухамедьянов Гайсар Саматович, тел.: +7 (917) 385-02-89, e-mail: mgs1977@yandex.ru

Резюме

Введение. **На сегодняшний день имеются тенденции к уменьшению количества пациентов с туберкулезом костной системы и расширению показаний и способов их оперативного лечения. Развитие хирургии туберкулеза костей определяет «поиски нового материала, способного заменить аутокость». В этой связи основная цель данной работы: улучшить результаты лечения туберкулезного спондилита, ускорить излечение туберкулезных остеомиелитов применением коллагенового материала и решить проблемы ортопедического лечения больных туберкулезом.**

Материалы и методы. **В 2016–2018 гг. хирургическое лечение проведено у 32 пациентов. Пациенты представляли несколько групп: 18 пациентам выполнена транспедикулярная фиксация позвоночника, у двоих сопутствующей патологией была ВИЧ-инфекция, 2 выполнена некрэктомия тел позвонков с передним спондилодезом лифт-системой, 1 пациенту — некрэктомия тел позвонков с аутопластикой костью и фиксацией пластиной, 2 пациентам — фиксация накостной пластиной шейного отдела позвоночника, 2 пациентам с туберкулезом легких при травматическом переломе плечевой кости установлена интрамедуллярная система.**

Результаты. **После операции 31 пациент отмечал положительную динамику, летальный исход был в одном случае (не связан с операцией). Из осложнений наблюдались аллергическая реакция в одном случае, у трех пациентов — серома послеоперационной раны (у обоих пациентов с ВИЧ-инфекцией). Одна пациентка после ТПФ отметила появление болевого синдрома в нижних конечностях. 3 больным с оститами сделана некрэктомия, пломбировка полостей коллагеновым материалом. Заживление ран произошло через вторичное заживление, отторжения коллагенового материала не произошло.**

Заключение. **Внедрение коллагенового материала в лечение оститов позволяет ускорить заживление свищей. Обоснована возможность оказания травматологической помощи больным в условиях противотуберкулезного учреждения.**

Ключевые слова: **костно-суставной туберкулез, хирургические фиксирующие устройства, интрамедуллярная иммобилизация перелома, биосовместимые материалы, туберкулезный спондилит, остеомиелит, коллаген, ВИЧ-инфекции**

Для цитирования: **Мухамедьянов Г.С., Шарипов Р.А., Аминев Х.К., Ягафарова Р.К. Опыт хирургического лечения больных туберкулезом с поражением костей и суставов различной этиологии. Креативная хирургия и онкология. 2018;8(3):185–189. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-185-189**

Мухамедьянов Гайсар Саматович —
к.м.н., зав. туберкулезным легочно-хирургическим отделением,
тел.: +7 (917) 385-02-89,
e-mail: mgs1977@yandex.ru,
orcid.org/0000-0003-2950-9989

Шарипов Рауль Ахнафович —
к.м.н., доцент, главный врач,
тел.: +7 (987) 255-60-94

Аминев Ханиф Киямович —
д.м.н., зав. кафедрой фтизиатрии с курсом ИДПО,
тел.: +7 (917) 753-39-85,
orcid.org/0000-0002-6487-9697

Ягафарова Роза Каюмовна —
д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии с курсом ИДПО,
тел.: +7 (917) 421-05-41

Operative Therapy Practices in Tubercular Patients with Bone and Joint Effects of Different Etiologies

Gaysar S. Mukhamedjanov[1], Raul A. Sharipov[1], Hanif K. Aminev[2], Roza K. Yagafarova[2]

[1] Republican Clinical Tuberculosis Treatment Center, 4 Sagita Agisha str., Ufa, 450080, Russian Federation
[2] Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation
Contacts: Mukhamedjanov Gaysar Samatovich, e-mail: mgs1977@yandex.ru

Mukhamedjanov Gaysar Samatovich — *Candidate of Medical Sciences, Head of the Tuberculous Pulmonary Surgical Department, tel.:+7 (917) 385-02-89, e-mail: mgs1977@yandex.ru, orcid.org/ 0000-0003-2950-9989*

Sharipov Raul Ahnafovich — *Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Chief Medical Officer, tel.: +7 (987) 255-60-94*

Aminev Hanif Kiyamovich — *Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Phthisiology with the Course of Additional Professional Education, tel.: +7 (917) 753-39-85, orcid.org/0000-0002-6487-9697*

Yagafarova Roza Kayumovna — *Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Phthisiology with the Course of Additional Professional Education, tel.: +7 (917) 421-05-41*

Summary

Introduction. A decrease in the number of patients with tuberculosis of the bone system coincides with an increase in the number of indications and methods for operational treatment. The continuing development in skeletal tuberculosis surgery techniques determines the search for a material capable of replacing autologous bone. Therefore, the main purpose of this paper is to enhance the results of treatment of spinal caries to speed up treatment of tuberculous osteomyelitis by applying collagen material and to solve the issues of orthopedic alignment for TB patients.

Materials and methods. Surgical treatment was carried out on 32 patients in 2016–2018. The patients were divided into several groups: 18 underwent transpedicular fixation of the spine, 2 had concomitant HIV-infection, 2 underwent necrectomy of vertebral bodies with anterior spondylodesis lift system, 1 underwent necrectomy of vertebral bodies with bone autoplasty and with plate fixation, 2 had cervical spine fixation, while 2 patients with pulmonary tuberculosis in the humerus traumatic fracture received intramedullary surgery.

Results. 31 patients reported a positive dynamic following surgery, while a fatal outcome not connected with the surgery was experienced in one case. Complications included allergic reaction in one case, while three patients developed postoperative wound seroma (both patients having HIV infection). One patient reported pain in the lower extremities following TPF. 3 patients with osteitis underwent necrectomy and filling of cavities with collagen material. Wounds were healed by secondary healing, while no rejection of collagen material took place.

Conclusions. Introduction of collagen material in osteitis treatment can speed up fistula healing. The research work demonstrated the possibility of providing trauma care to patients under the conditions of an antitubercular centre.

Keywords: osteoarticular tuberculosis, surgical fixation devices, intramedullary fracture fixation, biocompatible materials, spinal tuberculosis, osteomyelitis, collagen, HIV infections

For citation: Mukhamedjanov G.S., Sharipov R.A., Aminev H.K., Yagafarova R.K. Operative Therapy Practices in Tubercular Patients with Bone and Joint Effects of Different Etiologies. Creative Surgery and Oncology. 2018;8(3):185–189. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-185-189

Введение

Туберкулез (ТБ) является на сегодняшний день одним из самых распространенных и часто поздно диагностируемых инфекционных заболеваний в мире, несмотря на появление новых методов диагностики и лечения [1, 2]. Анализ эпидемических показателей как в Российской Федерации, так и в Республике Башкортостан (РБ) показывает, что имеют место недостаточная диагностика и, соответственно, недоучет значительного числа больных внелегочным туберкулезом (ВЛТ). Это подтверждает большой разброс показателей заболеваемости как в разных регионах Российской Федерации, так и в одном регионе [3, 4]. Однако эта проблема остро стоит во всем мире. Так, по данным иранских исследователей на 2003 год, на 100 тыс. населения приходилось 39 больных туберкулезом, из них около 17 % пациенты с ВЛТ [5]. Актуальность проблемы костно-суставного туберкулеза (КСТ) высока по-прежнему и обоснована ростом поздно диагностируемых случаев заболевания, особенно в детском возрасте, занимая в структуре больных ТБ не менее 3 % [6, 7]. В последние 5 лет КСТ занимает лидирующее положение в структуре больных внелегочным туберкулезом, причем зачастую диагностируется у пациентов старшей возрастной группы (треть пациентов старше 45 лет) [8, 9]. В последнее время, по данным литературы, определяется снижение количества больных туберкулезом костной системы, однако с целью снижения глубокой инвалидизации этой группы пациентов расширились показания и способы оперативного пособия. Если в 80–90-х годах прошлого века на оперативное лечение направлялись преимущественно больные с локальными формами туберкулеза в фазе стабилизации, то в последние годы расширились показания к операции при распространенных и прогрессирующих формах внелегочного туберкулеза зачастую с сочетающимся поражением легких [10]. Их лечение и содержание требует больших материальных затрат, создавая значительную социальную проблему. При этом хирургическое лечение таких больных из-за высокого риска осложнений и прогрессирования туберкулеза после операции представляет серьезную проблему. Бурное развитие технологий в конце XX — начале XXI веков, в том числе и в медицине, позволило значительно улучшить результаты лечения, вместе с тем изменив тактику и расширив показания к оперативному лечению. Современная система хирургического лечения туберкулеза и остеомиелита позвоночника основана на применении радикальных, радикально-восстановительных и реконструктивных операций. До настоящего времени остается открытым вопрос о необходимости инструментальной стабилизации пояснично-крестцового отдела позвоночника при его воспалительных заболеваниях, в то время как в хирургии дегенеративно-дистрофических поражений и повреждений оптимальной для данной локализации считается транспедикулярная фиксация (ТПФ). Развитие хирургии туберкулеза костей определяет «поиски нового пластического материала, способного заменить аутокость», так как остаточные полости после некрэктомии туберкулезных очагов в костях препятствуют раннему заживлению ран [11, 12]. В свое время ксенотрансплантация не получила развития из-за боязни бионесовместимости тканей человека и животных разных видов. В литературе мы не встречали данные о возможности пломбирования остаточных полостей ксенотрансплантатами после иссечения туберкулезных свищей костей. Однако новые технологии позволяют получить биоматериал из животных, обработанный таким образом, что эпидерма, жировая клетчатка и все дермальные клетки удаляются без нарушения коллагеновой матрицы, что лишает его чужеродной антигенной структуры, вследствие чего он является неиммуногенным, инертным материалом. Другой проблемой в оказании медицинской помощи пациентам с открытой формой туберкулеза легких является недоступность получения адекватного лечения по сопутствующей соматической патологии вследствие отсутствия подготовленных специалистов соответствующего профиля в противотуберкулезных учреждениях. Кроме того, вызывает вопросы необходимость оказания оперативного вмешательства с применением сложных реконструктивных операций пациентам ВЛТ с сопутствующей ВИЧ-инфекцией 4 и более стадий (по Покровскому В.И.) [13]. ВЛТ у данной группы пациентов встречается часто, и отдаленные результаты как терапевтического, так хирургического лечения этой группы пациентов, по данным разных авторов, значительно различаются [14, 15].

Цель исследования: улучшить результаты лечения больных с активным туберкулезным спондилитом путем хирургической стабилизации позвоночника в сочетании с непосредственным воздействием на очаг поражения; ускорить излечение больных с хроническим туберкулезным остеомиелитом, осложненным наружными свищами костей, путем использования коллагенового материала «Коллост». Решить проблемы ортопедического лечения больных с легочным туберкулезом в сочетании с травматическим и иными поражениями костной системы в условиях противотуберкулезных учреждений. Оценить возможность проведения расширенных операций с использованием металлоконструкций у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией.

Материал и методы

В течение 2016–2018 гг. хирургическое лечение с использованием современных методик проведено 32 пациентам, которым были выполнены различные вмешательства по поводу патологии костной системы. С учетом не поддающихся сравнению показателей разных групп пациентов разделение по полу и возрасту в каждой отдельной группе не проводилось. Группа наблюдения включала в себя несколько групп пациентов: 18 пациентам была выполнена транспедикулярная фиксация позвоночника на различных уровнях, у двоих из них сопутствующей патологией была ВИЧ-инфекция, ст. 4 Б по классификации В.А. Покровского. Из этой группы 13 пациентам была выполнена ТПФ без сочета-

ния с другими операциями, у троих оперативное лечение сочеталось с некрэктомией тел позвонков с передним спондилодезом лифт-системой, у двоих пациентов вместе с некрэктомией тел позвонков и абсцессотомией паравертебральных абсцессов. Двум пациентам операция была выполнена одномоментно, остальным 3 пациентам — с разделением этапов операции на 14 дней; 2 пациентам выполнена некрэктомия тел позвонков с передним спондилодезом лифт-системой, 1 пациенту выполнена некрэктомия тел позвонков с аутопластикой дефекта из гребня подвздошной кости и накостной фиксацией пластиной, 2 пациентам выполнена фиксация шейного отдела позвоночника с использованием наружной накостной пластины, 2 пациентов были оперированы по поводу перелома плечевой кости со смещением отломков, они из-за наличия у них фиброзно-кавернозного туберкулеза не были госпитализированы в общелечебную сеть, им была установлена блокирующая интрамедуллярная система (БИОС) с репозицией костей. Срок заболевания в среднем составил 2 года, в исследовании участвовали 20 мужчин, 12 женщин. Средний возраст пациентов 55 лет. Двадцать один больной был оперирован по поводу туберкулезного спондилита, все они ранее не состояли на учете по поводу туберкулеза. После выполнения необходимых диагностических исследований и проведения курса специфической химиотерапии по третьему режиму лечения, в связи с отсутствием рентгенологической и клинической положительной динамики, а в 4 случаях — и ухудшения, больным было предложено оперативное лечение в разных объемах.

Результаты и обсуждение

В послеоперационном периоде у 31 пациента наблюдалась положительная динамика, летальный исход был в одном случае (не связан с оперативным вмешательством). Из послеоперационных осложнений наблюдались аллергическая реакция в одном случае (выяснить аллергический агент не удалось) и серома послеоперационной раны у троих пациентов, двое из которых с ВИЧ-инфекцией. У одной пациентки после выполнения некрэктомии тел поясничных позвонков с абсцессотомией и ТПФ купировались явления нижней параплегии, однако возник болевой синдром в нижних конечностях. Также у двух пациентов через 3 мес. при контрольном обследовании была выявлена транспозиция элементов ТПФ-системы. Им была выполнена переустановка ТПФ-системы (без осложнений). 2 пациентам был выполнен артродез коленных суставов с использованием винтов и наложением компрессионно-дистракционных аппаратов Илизарова после неоднократных неэффективных некрэктомий (в большей части, в других ЛУ). Осложнений в данной группе пациентов мы не наблюдали. 3 больных с туберкулезными оститами были ранее неоднократно оперированы в различных лечебных учреждениях, гистологически был диагностирован туберкулез, после чего они были направлены в ГБУЗ РКПТД МЗ РБ, где малоэффективно проводились специфическая химиотерапия, некрэктомии. Вследствие малой эффективности лечения нами было выполнено оперативное лечение с использованием коллагенового материала «Коллост», обладающего механической пластичностью, позволяющей достичь максимальной конгруэнтности остаточной полости и введенной в нее пломбировочной массы. Пациентам была выполнена некрэктомия с иссечением туберкулезных свищей костей, затем пломбировка остаточных полостей коллагеновым материалом «Коллост». В послеоперационном периоде проводились перевязки, специфическая химиотерапия. Заживление ран во всех случаях произошло через вторичное заживление, однако отторжения коллагенового материала не произошло, не наблюдалось аллергической реакции. Во всех случаях произошло закрытие остаточных полостей без признаков вторичного инфицирования. Средний срок закрытия полостей составил 3 мес.

Выводы

Проведенное исследование показало хороший клинический результат при применении современных хирургических технологий в лечении костно-суставного туберкулеза, способствуя ранней активизации пациентов, уменьшению срока их реабилитации, препятствуя развитию глубокой инвалидизации пациентов.

Получение осложнений (в виде серомы) у обоих пациентов с ВИЧ-инфекцией вызывает сомнение в наличии показаний и положительного результата при выполнении высокотехнологичных вмешательств при отсутствии полноценного иммунитета. Необходимо более длительное наблюдение с контролем за иммунологическими показателями и полноценным приемом ВААРТ для получения отдаленных результатов.

Внедрение коллагенового материала «Коллост» в хирургическое лечение туберкулезных свищей костей позволяет улучшить результаты лечения данной группы больных, ускорить время заживления свищей. Простота применения позволяет рекомендовать его в клинической практике в комплексном лечении для закрытия длительно не заживающих свищевых дефектов.

Обоснована возможность оказания травматологической помощи больным с туберкулезом в условиях противотуберкулезного учреждения при наличии специалистов соответствующей специальности.

Информация о конфликте интересов.
Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.
Данная работа не финансировалась.

Список литературы

1 Sunnetcioglu M., Baran A.I., Binici I., Esmer F., Gultepe B. Evaluation of 257 extra pulmonary tuberculosis cases at the Tuberculosis Control Dispensary, Van, Turkey. J Pak Med Assoc. 2018;68(5):764–7. PMID: 29885178

2 Краснов В.А., Ревякина О.В., Филимонов П.Н., Степанов Д.В. Туберкулез: общие закономерности эпидемического процесса в России и за Уралом. Туберкулез и болезни легких. 2016;94(10):5–11. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-10-5-11

3 Правада Н.С., Василенко Н.В., Серегина В.А., Будрицкий А.М. Клинические особенности диагностики и течения некоторых форм внелегочного туберкулеза. Клиническая инфектология и паразитология. 2016;(4):465–72.

4 Цыбульская Ю.А., Шутихина И.В. Туберкулез позвоночника — лучевая диагностика. Справочник поликлинического врача. 2016;(6):51–5.

5 Hadadi A., Rasoulinejad M., Khashayar P., Mosavi M., Maghighi Morad M. Osteoarticular tuberculosis in Tehran, Iran: a 2-year study. Clin Microbiol Infect. 2010;16:1270–3. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03082.x

6 Мушкин А.Ю. Туберкулез позвоночника у детей: современная концепция. Хирургия позвоночника. 2017;14(2):88–94. DOI: 10.14531/ss2017.2.88-94

7 Rizvi N., Singh A., Yadav M., Hussain S.R., Siddiqui S., Kumar V. et al. Role of alpha-crystallin, early-secreted antigenic target 6-kDa protein and culture filtrate protein 10 as novel diagnostic markers in osteoarticular tuberculosis. J Orthopaed Translat. 2016;6:18–26. DOI: 10.1016/j.jot.2016.01.001

8 Kabore C., Poncin M., Hurtgen B., Moerman F., Moonen M. Osteoarticular tuberculosis nosology and diagnostic pitfalls. Rev Med Liege. 2018;73(4):191–6. PMID: 29676872

9 Suarez-Garcia I., Noguerado A. Drug treatment of multidrug-resistant osteoarticular tuberculosis: a systematic literature review. Int J Infect Dis. 2012;16:774–8. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.07.011

10 Раткин И.К., Матулевич А.В., Долгов С.В., Круглов И.А., Иванова Е.В. Опыт лечения больных с туберкулезом позвоночника. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2017;(2):42–9.

11 Виноградова Т.И., Кафтырев А.С., Витовская М.Л., Заболотных Н.В., Васильева С.Н., Ариэль Б.М. и др. Оценка репаративных процессов костной ткани при использовании ронколейкина в лечении костно-суставного туберкулеза (экспериментальное исследование). Современное искусство медицины. 2013;(2–3):59–63.

12 Кафтырев А.С., Сердобинцев М.С., Линник С.А., Марковиченко Р.В. Биоситалл в хирургии туберкулеза костей и суставов. Травматология и ортопедия России. 2010;1:28–32. DOI: 10.21823/2311-2905-2010-0-1-28-32

13 Юдин А.Л., Афанасьева Н.И., Блажко В.Д., Мясников Д.А., Лобанов Г.Е. Генерализованный туберкулез с поражением позвоночника у больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2015;(12):68–71.

14 Мишина А.В., Дитятков А.Е., Мишин В.Ю. Гендерные и клинические особенности больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, состоящих на учете в противотуберкулезном диспансере. Медицинский альянс. 2015;(3):36–43.

15 Es-Souiri J., Aradoini N., Ezzahra AbourazzakF., Harzy T. Multifocal osteoarticular tuberculosis and pleuropulmonary involvement in an immunocompetent patient. Egypt Rheumatol. 2017;39(3):199–201. DOI: 10.1016/j.ejr.2016.06.003

References

1 Sunnetcioglu M., Baran A.I., Binici I., Esmer F., Gultepe B. Evaluation of 257 extra pulmonary tuberculosis cases at the Tuberculosis Control Dispensary, Van, Turkey. J Pak Med Assoc. 2018;68(5):764–7. PMID: 29885178

2 Krasnov V.A., Revyakina O.V., Filimonov P.N., Stepanov D.V. Tuberculosis: common consistent epidemic patterns in Russia and behind the Urals. Tuberculosis and Lung Diseases. 2016;94(10):5–11. (in Russ.). DOI 10.21292/2075-1230-2016-94-10-5-11

3 Pravada N., Vasilenko N., Seregina V., Budritsky A. Clinical features of diagnostics and treatment of some forms of extrapulmonary TB. Clinical infectology and parasitology. 2016;(4):465–72. (in Russ.)

4 Tsybulskaia Yu.A., Shutikhina I.V. Tuberculosis of the spine: radiodiagnosis. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2016;(6):51–5. (in Russ.)

5 Hadadi A., Rasoulinejad M., Khashayar P., Mosavi M., Maghighi Morad M. Osteoarticular tuberculosis in Tehran, Iran: a 2-year study. Clin Microbiol Infect. 2010;16:1270–3. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03082.x

6 Mushkin A.Yu. Tuberculosis of the spine in children: a modern concept. Hirurgiâ pozvonočnika. 2017;14(2):88–94. (in Russ.). DOI: 10.14531/ss2017.2.88-94

7 Rizvi N., Singh A., Yadav M., Hussain S.R., Siddiqui S., Kumar V. et al. Role of alpha-crystallin, early-secreted antigenic target 6-kDa protein and culture filtrate protein 10 as novel diagnostic markers in osteoarticular tuberculosis. J Orthopaed Translat. 2016;6:18–26. DOI: 10.1016/j.jot.2016.01.001

8 Kabore C., Poncin M., Hurtgen B., Moerman F., Moonen M. Osteoarticular tuberculosis nosology and diagnostic pitfalls. Rev Med Liege. 2018;73(4):191–6. PMID: 29676872

9 Suarez-Garcia I., Noguerado A. Drug treatment of multidrug-resistant osteoarticular tuberculosis: a systematic literature review. Int J Infect Dis. 2012;16:774–8. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.07.011

10 Ratkin I.K., Matulevich A.V., Dolgov S.V., Kruglov I.A., Ivanova E.V. Experience in treating patients with spinaltuberculosis. Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2017;(2):42–9. (in Russ.)

11 Vinogradova T.I., Kaftyrev A.S., Vitovskaya M.L., Zabolotnykh N.V., Vasilyeva S.N., Ariel B.M. et al. Evaluation reparative processes bone using roncoleukin in the treatment of osteoarticular tuberculosis (pilot study). Sovremennoe iskusstvo meditsiny. 2013;(2–3):59–63. (in Russ.)

12 Kaftyrev A., Serdobintsev M., Linnik S., Markovichenko R. Bioglasseramics in the surgery of tuberculosis of bones and joints. Traumatology and Orthopedics of Russia. 2010;(1):28–32. (in Russ.). DOI: 10.21823/2311-2905-2010-0-1-28-32

13 Yudin A.L., Afanas'eva N.I., Blazhko V.D., Myasnikov D.A., Lobanov G.E. Generalized tuberculosis with spinal lesions in HIV patients. Tuberculosis and Lung Diseases. 2015;(12):68–71. (in Russ.)

14 Mishina A.V., Dityatkov A.E., Mishin V.Y. Gender and clinical features of patients with tuberculosis associated with HIV infection, registered in tb dispensary. MEDalliance. 2015;(3):36–43. (in Russ.)

15 Es-Souiri J., Aradoini N., Ezzahra AbourazzakF., Harzy T. Multifocal osteoarticular tuberculosis and pleuropulmonary involvement in an immunocompetent patient. Egypt Rheumatol. 2017;39(3):199–201. DOI: 10.1016/j.ejr.2016.06.003

CC BY 4.0

https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-190-195

Особенности лимфы и ее реологии при раке как фактор метастазирования (на примере рака молочной железы)

Султанбаев Александр Валерьевич —
к.м.н., зав. отделением амбулаторной химиотерапии, e-mail: sovaa@rambler.ru

Ганцев Камиль Шамилевич —
д.м.н., профессор кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, e-mail: gantseff@mail.ru, orcid.org/0000-0002-7562-5684

Кзыргалин Шамиль Римович —
к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, e-mail: ufa.shamil@gmail.com, orcid.org/0000-0001-9721-108X

Азизов Наиль Мансурович —
клинический ординатор кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, e-mail: nailazizov197@mail.ru, orcid.org/0000-0002-3721-4040

А.В. Султанбаев[1], К.Ш. Ганцев[2], Ш.Р. Кзыргалин[2], Н.М. Азизов[2]

[1] Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, 450054, Уфа, пр-т Октября, 73/1
[2] Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3
Контакты: Кзыргалин Шамиль Римович, e-mail: ufa.shamil@gmail.com

Резюме

Введение. **Несмотря на многочисленность научных исследований по проблемам метастазирования, вопросы состояния жидких сред (лимфы и крови) при онкологических заболеваниях оставались без достаточного внимания.**

Материалы и методы. **Изучались свойства лимфы у женщин со злокачественными новообразованиями молочной железы. Вязкость лимфы определена у 100 больных раком молочной железы. Возраст пациентов имел диапазон от 50 до 80 лет. Все пациентки были в менопаузе. Материал для определения вязкости забирался на 5–7 сутки после мастэктомии с расширенной лимфодиссекцией аксиллярных лимфоузлов. На первые-вторые сутки содержимое раны было представлено кровяными сгустками и серозной жидкостью. На 3–5 сутки отделяемое раны состояло из серозного отделяемого, прелимфы и лимфы. На пятые сутки и последующие дни в отделяемом из раны превалировала лимфа, что обусловлено завершившимся гемостазом и сохранением отделяемого из мелких лимфатических сосудов.**

Результаты. **Метастатический процесс проходит более активно при начальных стадиях рака, так как среда метастазирования представлена лимфой менее вязкой, а сосуды в своем большинстве сохраняют проходимость. При продвинутых стадиях рака, когда повышается вязкость лимфы, процессы метастазирования замедляются.**

Выводы. **1. При раке молочной железы вязкость зависит от стадии рака, при этом лимфа в бассейне опухоли ведет себя как неньютоновская жидкость. 2. При I–II стадии рака метастазирование происходит более активно, чем при раке с продвинутыми стадиями. Этот феномен определяется реологическими свойствами лимфы и степенью функциональной состоятельности регионарной сосудистой системы.**

Ключевые слова: **молочной железы новообразования, мастэктомия, метастазы, лимфа, вязкость, реология**

Для цитирования: **Султанбаев А.В., Ганцев К.Ш., Кзыргалин, Азизов Н.М. Особенности лимфы и ее реологии при раке как фактор метастазирования (на примере рака молочной железы). Креативная хирургия и онкология. 2018;8(3):190–195. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-190-195**

Peculiarities of Lymph Fluid and Its Rheology as a Metastasising Factor in Cancer (on the Example of Breast Cancer)

Alexander V. Sultanbaev[1], Kamil Sh. Gantsev[2], Shamil R. Kzyrgalin[2], Nail M. Azizov[2]

[1] Republican Clinical Oncology Centre, 73/1 Oktyabrya avenue, Ufa, 450054, Russian Federation
[2] Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation
Contacts: Kzyrgalin Shamil Rimovich, e-mail: ufa.shamil@gmail.com

Summary

Introduction. Despite the large number of scientific studies on metastasis problems, the state of liquid media (lymph and blood) in oncological diseases remained without sufficient attention.

Materials and methods. A study of the lymph fluid properties, including viscosity, of 100 female patients with malignant breast tumours was carried out. The age of the patients ranged from 50 to 80 years. All patients were in menopause. The material for determination of viscosity was taken 5–7 days following mastectomy with extended dissection of axillary lymph nodes. On the first and second days, the contents of the wound were represented by blood clots and serous fluid. Between three- and five-days following surgery, the discharge from the wound consisted of serous discharge, prelims and lymph. On the fifth day and the following days, the wound discharge consisted primarily of lymph fluid caused by the completed haemostasis and continuation of discharge from the small lymphatic vessels.

Results. The metastatic process is more active during the initial stages of cancer, since the metastatic medium is represented by less viscous lymph fluid while the vessels for the most part retain their permeability. With advanced stages of cancer, when the viscosity of the lymph rises, metastasis slows down.

Conclusions: (1) In breast cancer, the viscosity depends on the stage of the cancer, while the lymph in the tumour pool behaves like a non-Newtonian fluid. (2) In stages I-II of cancer, metastasis occurs more actively than in cancer at more advanced stages. This phenomenon is determined by the rheological properties of the lymph and the functional viability of the regional vascular system.

Keywords: breast neoplasms, mastectomy, neoplasm metastasis, lymph, viscosity, rheology

For citation: Sultanbaev A.V., Gantsev K.Sh., Kzyrgalin S.R., Azizov N.M. Peculiarities of Lymph Fluid and Its Rheology as a Metastasising Factor in Cancer (on the Example of Breast Cancer). Creative Surgery and Oncology. 2018;8(3):190–195. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-190-195

Sultanbaev Alexander Valer'evich — *Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Outpatient Chemotherapy, e-mail: sovaa@rambler.ru*

Gantsev Kamil Shamilevich — *Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Oncology with Oncology and Anatomical Pathology courses in the Institute of Additional Professional Education, e-mail: gantseff@mail.ru, orcid.org/0000-0002-7562-5684*

Kzyrgalin Shamil Rimovich — *Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Oncology with Oncology and Anatomical Pathology courses in the Institute of Additional Professional Education, e-mail: ufa.shamil@gmail.com, orcid.org/0000-0001-9721-108X*

Azizov Nail Mansurovich — *Medical Resident of the Department of Oncology with Oncology and Anatomical Pathology courses in the Institute of Additional Professional Education, e-mail: nailazizov197@mail.ru, orcid.org/0000-0002-3721-4040*

Введение

Рассмотрение вопросов метастазирования, как правило, происходит без учета особенностей лимфы, ее текучести, вязкости и других характеристик. Поэтому во врачебной практике особенности метастазирования рассматриваются с позиции органа, пораженного опухолью, и органа-мишени, куда чаще всего распространяются опухолевые клетки. При таком подходе лимфа и кровеносная среда остаются как бы безучастными [1–3]. Но это не так.

Лимфогенное метастазирование происходит по определенной закономерности. Первым этапом происходит пенетрация и проникновение опухолевых клеток в лимфатические капилляры, далее эти клетки образуют опухолевые конгломераты, которые с током лимфы перемещаются в направлении к органам-мишеням, минуя барьерные структуры лимфатического аппарата. Причем часть раковых клеток проникает в лимфатические узлы первого порядка, другая обходит блокированные узлы и устремляется на последующие уровни [4, 5].

Несмотря на многочисленность научных исследований по проблемам метастазирования, вопросы состояния жидких сред (лимфы и крови) при онкологических заболеваниях оставались без достаточного внимания. В связи с этим было предпринято настоящее исследование, целью которого была оценка лимфореологических показателей при различных стадиях рака молочной железы и описание модели метастазирования [6–8].

Стадия	Динамическая вязкость r (Pas)
I	1,68
II	1,829333
III	2,24

Таблица 1. Зависимость вязкости от стадии заболевания при касательном напряжении 0,435–0,485 Pa
Table 1. Dependence of viscosity on the stage of the disease at tangential stress 0,435–0,485 Pa

Стадия	Динамическая вязкость r (Pas)
1	1,604
2	1,724111
3	2,0025

Таблица 2. Зависимость вязкости от стадии заболевания при касательном напряжении 0,7–0,85 Pa
Table 2. Dependence of viscosity on the stage of the disease at tangential stress 0.7–0.85 Pa

Стадия	Динамическая вязкость r (Pas)
I	1,5983
II	1,68125
III	1,93

Таблица 3. Зависимость вязкости от стадии заболевания при касательном напряжении 1,1–1,23 Pa
Table 3. The dependence of viscosity on the stage of the disease at tangential stress 1.1–1.23 Pa

Материалы и методы

Изучались свойства лимфы у женщин со злокачественными новообразованиями молочной железы. Вязкость лимфы определена у 100 больных раком молочной железы. Возраст пациентов имел диапазон от 50 до 80 лет. Все пациентки были в менопаузе. Материал для определения вязкости забирался на 5–7 сутки после мастэктомии с расширенной лимфодиссекцией аксиллярных лимфоузлов. На первые-вторые сутки содержимое раны было представлено кровяными сгустками и серозной жидкостью. На 3–5 сутки отделяемое раны состояло из серозного отделяемого, прелимфы и лимфы. На пятые сутки и последующие дни в отделяемом из раны превалировала лимфа, что обусловлено завершившимся гемостазом и сохранением отделяемого из мелких лимфатических сосудов.

Вязкость определяли на ротационном вискозиметре «Вискотестер Haake VT550». Учитывая влияние температуры среды на вязкость, исследование лимфы проводилось при температуре 36,8 °C.

Пациенты были распределены по стадиям заболевания: I–III стадии. Измерения проводились при оборотах вращения: 60, 80, 100 об./сек.

Полученные результаты

В таблице 1 представлена зависимость вязкости от стадии заболевания при касательном напряжении 0,435–0,485 Pa.

В таблице 2 представлена зависимость вязкости от стадии заболевания при касательном напряжении 0,7–0,85 Pa.

В таблице 3 представлена зависимость вязкости от стадии заболевания при касательном напряжении 1,1–1,23 Pa.

На рисунке 1 представлен график зависимости вязкости от стадии заболевания при разных касательных напряжениях.

Следующим этапом нашего исследования явилось определение плотности лимфы:

$$\text{Плотность} = \text{масса}/\text{объем}.$$

Исследование проводили на 30 пробах. Удельный вес лимфы в среднем составлял 1,012368 г/мл, при этом показатель колебался от 1,002387 до 1,01921 г/мл.

Лимфодинамика и метастазирование раковых клеток зависят от реологических свойств лимфы, которые обусловлены стадией рака. Для рассмотрения гидродинамики метастазирования и лимфооттока необходимо подчеркнуть, что по закону Паскаля давление на все участки сообщающихся сосудов передается одинаково. Лимфатический аппарат как дренажная система представляет собой «паутину» лимфатических сосудов, сообщающихся между собой. Ток лимфы по сосудам направлен в одну сторону, что обеспечивается клапанами.

Нами создана модель лимфооттока при блокировке подмышечных лимфоузлов. При блокаде лимфоузлов происходит перераспределение направлений тока лимфы, обусловленное необходимостью поддержания гомеоста-

за и продиктованное законом сохранения энергии. При более детальном рассмотрении процессов перераспределения тока лимфы определяются патологические процессы, обусловленные расширением лимфатических сосудов и открытием нефункционирующих лимфососудов. На рисунке 2 представлено фото карты лимфатической системы при раке молочной железы, где определяется развитая сеть расширенных лимфатических сосудов (коллатералей).

При повышении вязкости лимфы происходит уменьшение скорости тока лимфы, приводящее впоследствии к эффекту динамической обтурации лимфатических сосудов (рис. 3).

Изучение сети лимфатических сосудов аксиллярной зоны с морфометрическими измерениями позволило выявить зависимость количества лимфатических сосудов и их диаметра от стадии рака молочной железы.

Мы полагаем, что внутрисосудистое давление в системе лимфатического аппарата существенно влияет на процессы метастазирования.

Для подтверждения нашего предположения рассмотрены этапы метастазирования раковых клеток и создана физико-математическая модель [9].

Расчеты проведены для определения возможных завихрений при движении раковых клеток. При наличии турбулентности образование конгломерата ускоряется, что определяет стаз раковых клеток, блокировку сосуда и развитие метастаза.

Расчеты проведены следующим образом:

Согласно закону Бернули для идеальных жидкостей:

$$? \cdot U^2 = -p.$$

При учете коэффициента вязкости:

$$-p = ? \cdot U^2 - \eta \cdot U/L.$$

Наличие вихревых линий можно определить числом Рейнольдса, что соответствует соотношению коэффициента инертности к коэффициенту вязкости:

$$R= (? \cdot U^2) / (\eta \cdot U / L).$$

При R < 1 наблюдается ламинарное течение: обтекание раковой клетки лимфой, что представлено на рисунке 4.

При R > 1 наблюдаются вихревые линии, определяющие турбулентное течение, что представлено на рисунке 5.

При R = 1 при движении раковой клетки наблюдаются незначительные завихрения (рис. 6).

Учитывая, что ток лимфы определяет функциональность органа, сокращение мышц, пульсацию сосудов, давление, образующееся в сосуде, перистальтические сокращения лимфангионов, и учитывая наличие клапанов, следует — U << 1. Тогда R << 1, что позволяет утверждать преобладание ламинарного течения в лимфатических сосудах, за исключением некоторых случаев.

При быстрых сокращениях соответствующих мышц или быстром однонаправленном перистальтическом сокращении лимфососудов возможно форсирование лимфы по сосудам. При данных условиях и низкой вязкости наблюдаются турбулентные течения лимфы.

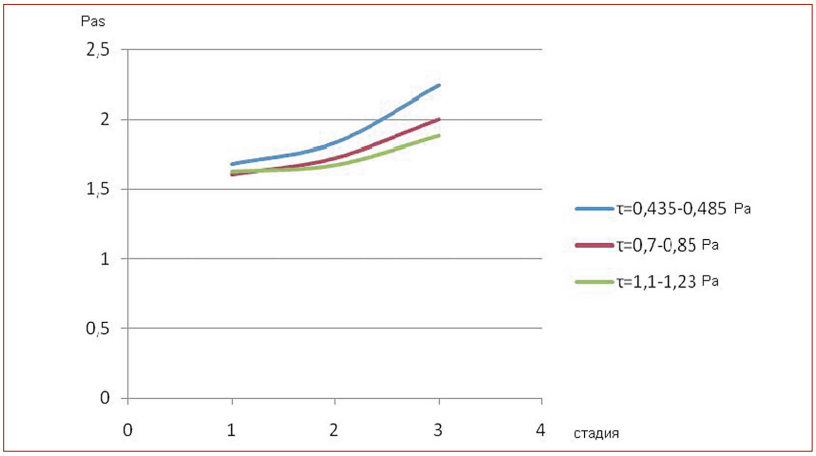

Рисунок 1. Зависимости вязкости от стадии заболевания при разных касательных напряжениях
Figure 1. Dependence of viscosity on the stage of the disease at different tangential stresses

Рисунок 2. Лимфатические узлы и многочисленные сосуды при раке молочной железы. Выражены вновь образованные лимфатические сосуды
Figure 2. Lymph nodes and numerous vessels in breast cancer. Newly-formed lymphatic vessels are depicted

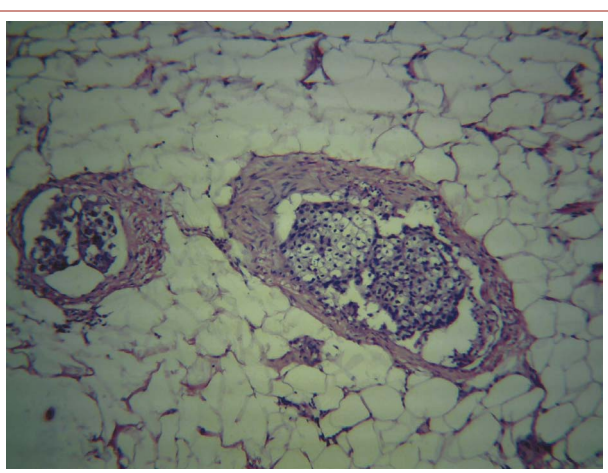

Рисунок 3. Конгломераты раковых клеток в приносящих лимфатических сосудах. Диаметр крупного сосуда достигает 305 мкм. Окраска-гематоксилин и эозин, ×225
Figure 3. Conglomerates of cancer cells in the bringing lymphatic vessels. The diameter of a large vessel reaches 305 microns. Coloring-hematoxylin and eosin, ×225

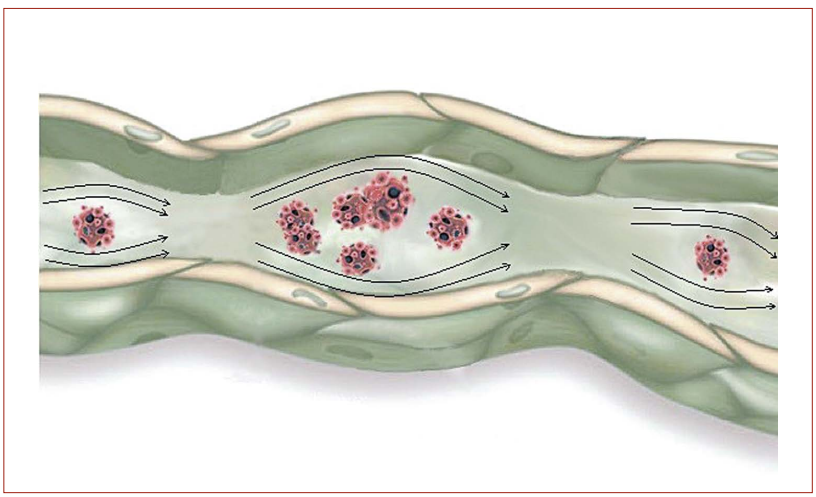

Рисунок 4. Обтекание раковой клетки лимфой при ламинарном течении
Figure 4. Laminar lymph flow around cancer cells

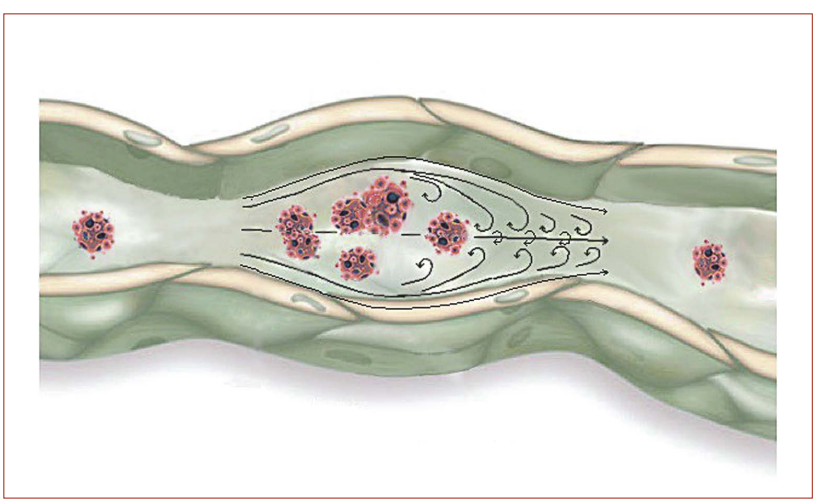

Рисунок 5. Вихревые линии при турбулентном течении
Figure 5. Vortex lines in turbulent flow

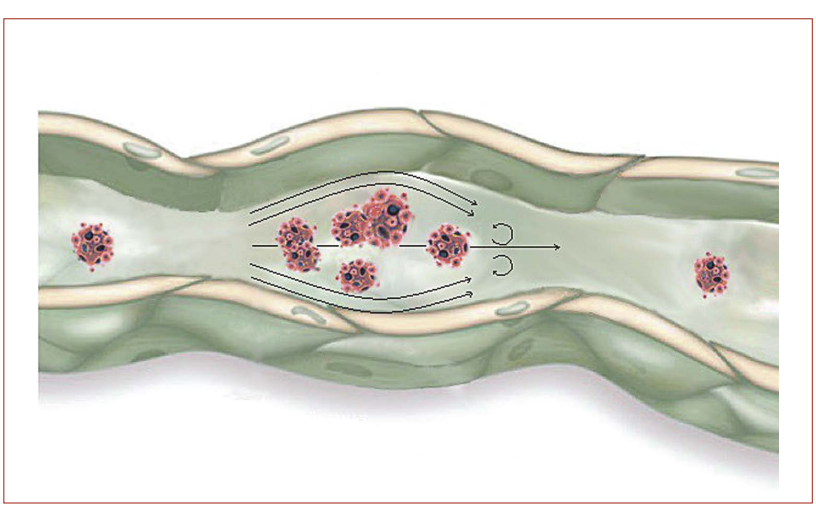

Рисунок 6. Незначительные завихрения при R = 1
Figure 6. Minor turbulence at R = 1

То есть из сопоставления данных из полученных исследований следует, что при ранних стадиях рака в связи с меньшим коэффициентом вязкости, в отличие от поздних стадий рака, возможно образование вихревых линий. В свою очередь, наличие турбулентности за счет более динамического взаимодействия раковой клетки с компонентами лимфы определяет скорость образования конгломерата «раковая клетка — фибриноген — тромбоциты».
Учитывая, что скорость лимфы можно рассматривать как медленное движение — к нему применима теория Стокса:

$$F = 6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot r \cdot U,$$

где η — вязкость лимфы, r — радиус движущейся частицы, U — скорость лимфы.

Из представленной формулы видно, что переменными числами являются вязкость и скорость движения лимфы и рассматриваемой частицы. F можно рассматривать как постоянную величину, зависящую от вышеизложенных факторов. При развитии рака от стадии *in situ* до IV стадии факторы, определяющие ток лимфы, постоянны.
Зная вязкость лимфы, мы можем определить скорость движения частиц в лимфе, соответственно, и скорость лимфотока.
Нами рассмотрена скорость движения лимфы в зависимости от стадии заболевания.
U_1 — скорость при первой стадии, U_2 — скорость при второй стадии, U_3 — скорость при третьей стадии.
η_1 — вязкость при первой стадии, η_2 — вязкость при второй стадии, η_3 — вязкость при третьей стадии.
Из формулы Стокса выводится скорость:

$$U = F / 6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot r.$$

Из вышеизложенного следует, что $\eta_1 < \eta_2 < \eta_3$ пропорционально $U_1 > U_2 > U_3$.
В связи с уменьшением скорости лимфооттока может наблюдаться задержка жидкости в патологической зоне. При увеличении вязкости для поддержания прежнего уровня дренажа необходимо увеличение поперечного сечения лимфатических сосудов, что нами обнаружено в исследуемых препаратах.

Обсуждение результатов

Метастатический процесс проходит более активно при начальных стадиях рака, так как среда метастазирования представлена лимфой менее вязкой, а сосуды в своем большинстве сохраняют проходимость. При продвинутых стадиях рака, когда повышается вязкость лимфы, процессы метастазирования замедляются. Однако в этой ситуации усиливается неолимфангиогенез, который компенсирует затрудненную лимфоциркуляцию [10–13].
Полученные данные определяют современную доктрину лечения рака молочной железы в части хирургических вмешательств на путях лимфатического оттока [14, 15].

Выводы

1. При раке молочной железы вязкость зависит от стадии рака, при этом лимфа в бассейне опухоли ведет себя как неньютоновская жидкость.
2. При I–II стадии рака метастазирование происходит более активно, чем при раке с продвинутыми стадиями. Этот феномен определяется реологическими свойствами лимфы и степенью функциональной состоятельности регионарной сосудистой системы.

Информация о конфликте интересов.
Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.
Данная работа не финансировалась.

Список литературы

1 Ohhashi T., Kawai Y. Proposed new lymphology combined with lymphatic physiology, innate immunology, and oncology. JPS. 2015;65(1):51–66. DOI: 10.1007/s12576-014-0343-6
2 Lv L., Ma R.M., Yang F., Zhang X.H., Huang D.P. Lymphangiogenesis in breast cancer is associated with non-sentinel lymph node metastases in sentinel node positive patients. Int J Clin Experim Pathol. 2015;8(9):11171–7. PMCID: PMC4637653
3 Триголосов А.В., Уйманов В.А., Черных М.В., Петровский А.В., Никитина Е.А., Нечушкин М.И. Метастазы рака молочной железы в парастернальные лимфоузлы: нужна ли морфологическая верификация? Современная онкология. 2017;19(2):22–7.
4 Ермаганбетова А.Т., Макишев А.К., Иманбаев Х.А. Роль сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. Современное состояние проблемы. Клиническая медицина Казахстана. 2017;(2):15–8.
5 Манихас Г.М., Лойт А.А., Звонарёв Е.Г., Гуслев А.Б. Особенности лимфогенного метастазирования рака молочной железы. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2016;19(1):26–32.
6 Wiig H., Swartz M.A. Interstitial fluid and lymph formation and transport: physiological regulation and roles in inflammation and cancer. Physiol Rev. 2012;92(3):1005–60. DOI: 10.1152/physrev.00037.2011
7 Guleria P., Srinivas V., Basannar D., Dutta V. Comparison of lymphangiogenesis, lymphatic invasion, and axillary lymph node metastasis in breast carcinoma. Indian J Pathol Microbiol. 2018;61(2):176–80. DOI: 10.4103/IJPM.IJPM_774_16
8 Султанбаев А.В., Фролова В.Ю. Белковый баланс периферической лимфы — показатель противоопухолевой резистентности организма. Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2013;(1):60–5.
9 Ганцев Ш.Х., Урманчеев С.Ф., Султанбаев А.В., Киреев В.Н., Ишмуратова Р.Ш., Абрамова О.А. Математическое моделирование лимфоциркуляции при раке молочной железы. Евразийский онкологический журнал. 2014;(1):24–33.
10 Ozerdem U., Wojcik E.M., Barkan G.A., Duan X., Ersahin C. A practical application of quantitative vascular image analysis in breast pathology. Pathol Res Pract. 2013;209(7):455–8. DOI: 10.1016/j.prp.2013.03.004
11 Chen Y., Yan J., Yuan Z., Yu S., Yang C., Wang Z. et al. A meta-analysis of the relationship between lymphatic microvessel density and clinicopathological parameters in breast cancer. Bull Cancer. 2013;100(3):1–10.
12 Morley S.T., Newport D.T., Walsh M.T. Towards the prediction of flow-induced shear stress distributions experienced by breast cancer cells in the lymphatics. Biomechanics & Modeling in Mechanobiology. 2017;16(6):2051–62.
13 Завьялова М.В., Телегина Н.С., Вторушин С.В., Перельмутер В.М., Слонимская Е.М., Денисов Е.В. и др. Особенности лимфогенного метастазирования при люминальном а типе рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2013;(2):41–4.
14 Keser S.H., Kandemir N.O., Ece D., Gecmen G.G., Gul A.E., Barisik N.O. et al. Relationship of mast cell density with lymphangiogenesis and prognostic parameters in breast carcinoma. Kaohsiung J Med Sci. 2017;33(4):171–80. DOI: 10.1016/j.kjms.2017.01.005
15 Zhang Z.Q., Han Y.Z., Nian Q., Chen G., Cui S.Q., Wang X.Y. Tumor Invasiveness, Not Lymphangiogenesis, Is Correlated with Lymph Node Metastasis and Unfavorable Prognosis in Young Breast Cancer Patients (<=35 Years). PLoS ONE. 2015;10(12):e0144376.

References

1 Ohhashi T., Kawai Y. Proposed new lymphology combined with lymphatic physiology, innate immunology, and oncology. JPS. 2015;65(1):51–66. DOI: 10.1007/s12576-014-0343-6
2 Lv L., Ma R.M., Yang F., Zhang X.H., Huang D.P. Lymphangiogenesis in breast cancer is associated with non-sentinel lymph node metastases in sentinel node positive patients. Int J Clin Experim Pathol. 2015;8(9):11171–7. PMCID: PMC4637653
3 Trigolosov A.V., Uimanov V.A., Chernikh M.V., Petrovskiy A.V., Nikitina E.A., Nechushkin M.I. Internal mammary nodes metastases for breast cancer: whether the morphological verification is necessary? Journal of Modern Oncology. 2017;19(2):22–7. (in Russ.)
4 Yermagambetova A., Makishev A., Imanbayev Kh. The role of sentinel lymph nodes in breast cancer. The current state of the problem. Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan. 2017;(2):15–8. (in Russ.)
5 Manikhas G.M., Loyt A.A., Zvonarev Ye.G., Guslev A.B. Features of nodal metastasis in breast cancer. Issues of Reconstructive and Plastic Surgery. 2016;19(1):26–32. (in Russ.)
6 Wiig H., Swartz M.A. Interstitial fluid and lymph formation and transport: physiological regulation and roles in inflammation and cancer. Physiol Rev. 2012;92(3):1005–60. DOI: 10.1152/physrev.00037.2011
7 Guleria P., Srinivas V., Basannar D., Dutta V. Comparison of lymphangiogenesis, lymphatic invasion, and axillary lymph node metastasis in breast carcinoma. Indian J Pathol Microbiol. 2018;61(2):176–80. DOI: 10.4103/IJPM.IJPM_774_16
8 Sultanbaev A.V., Frolova V.Yu. Protein balance in peripheral lymph — indicator of the antineoplastic resistance of the organism. Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo medizhinskogo universiteta. 2013;(1):60–5. (in Russ.)
9 Gantsev Sh.Kh., Urmancheyev S.F., Sultanbaev A.V., Kireyev V.N., Ishmuratova R.Sh., Abramova O.A. Mathematical modeling of the lymphatic circulation in breast cancer. Eurasian Journal of Oncology. 2014;(1):24–33. (in Russ.)
10 Ozerdem U., Wojcik E.M., Barkan G.A., Duan X., Ersahin C. A practical application of quantitative vascular image analysis in breast pathology. Pathol Res Pract. 2013;209(7):455–8. DOI: 10.1016/j.prp.2013.03.004
11 Chen Y., Yan J., Yuan Z., Yu S., Yang C., Wang Z. et al. A meta-analysis of the relationship between lymphatic microvessel density and clinicopathological parameters in breast cancer. Bull Cancer. 2013;100(3):1–10.
12 Morley S.T., Newport D.T., Walsh M.T. Towards the prediction of flow-induced shear stress distributions experienced by breast cancer cells in the lymphatics. Biomechanics & Modeling in Mechanobiology. 2017;16(6):2051–62.
13 Zavjalova M.V., Telegina N.S., Vtorushin S.V., Perelmuter V.M., Slonimskaya E.M., Denisov E.V. et al. Lymphogenic metastasis in luminal-type a breasr cancer. Siberian Journal of Oncology. 2013;(2):41–4. (in Russ.)
14 Keser S.H., Kandemir N.O., Ece D., Gecmen G.G., Gul A.E., Barisik N.O. et al. Relationship of mast cell density with lymphangiogenesis and prognostic parameters in breast carcinoma. Kaohsiung J Med Sci. 2017;33(4):171–80. DOI: 10.1016/j.kjms.2017.01.005
15 Zhang Z.Q., Han Y.Z., Nian Q., Chen G., Cui S.Q., Wang X.Y. Tumor Invasiveness, Not Lymphangiogenesis, Is Correlated with Lymph Node Metastasis and Unfavorable Prognosis in Young Breast Cancer Patients (<=35 Years). PLoS ONE. 2015;10(12):e0144376.

CC BY 4.0

https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-196-202

Отдаленные результаты хирургического лечения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) методом баллонной ангиопластики (БАП) в сочетании с тромболитической терапией

М.В. Давыденко, Н.А. Трофимов, А.Г. Драгунов, И.П. Ефимова, Н.И. Киселева, Н.А. Шатилова, О.А. Шипунова, А.А. Сибирцев

Республиканский кардиологический диспансер, Россия, 428020, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, 29А
Контакты: Трофимов Николай Александрович, тел.: +7 (8352) 56-10-03, e-mail: nikolai.trofimov@mail.ru

Давыденко Мария Владиславовна — *врач — реаниматолог-анестезиолог, тел.: +7 (8352) 56-10-03, e-mail: davydenkomv@yandex.ru*

Трофимов Николай Александрович — *к.м.н., врач — сердечно-сосудистый хирург, тел.: +7 (8352) 56-10-03, e-mail: nikolai.trofimov@mail.ru*

Драгунов Андрей Геннадьевич — *к.м.н., руководитель отделения кардиохирургии № 2, тел.: +7 (8352) 56-10-03, e-mail: davydenkomv@yandex.ru*

Ефимова Ирина Петровна — *кардиолог, главный врач, тел.: +7 (8352) 56-10-03, e-mail: davydenkomv@yandex.ru*

Киселева Наталья Ивановна — *врач отделения функциональной диагностики, тел.: +7 (8352) 56-10-03, e-mail: davydenkomv@yandex.ru*

Шатилова Надежда Анатольевна — *врач-кардиолог поликлинического отделения, тел.: +7 (8352) 56-10-03, e-mail: davydenkomv@yandex.ru*

Шипунова Ольга Александровна — *врач — сердечно-сосудистый хирург, тел.: +7 (8352) 56-10-03, e-mail: davydenkomv@yandex.ru*

Сибирцев Андрей Александрович — *врач — рентген-эндоваскулярный хирург, тел.: +7 (8352) 56-10-03, e-mail: davydenkomv@yandex.ru*

Резюме

Введение. **ТЭЛА характеризуется низкой вероятностью прогноза и потенциально высокой опасностью, занимает третье место в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Основным методом лечения ТЭЛА является реканализация пораженных эмболией легочных артерий. Несмотря на доказанную эффективность разрушения тромбоэмболов тромболитическими препаратами, у значительной части пациентов с массивной легочной эмболией правожелудочковая недостаточность прогрессирует быстрее. Настоящее исследование посвящено оценке отдаленных результатов хирургического лечения ТЭЛА методом баллонной ангиопластики в сочетании с тромболитической терапией в сравнении с изолированным системным тромболизисом.**

Материалы и методы. **Проведен анализ отдаленных результатов лечения у 80 пациентов с ТЭЛА высокого и промежуточно-высокого риска с 2015 по 2018 г. Пациенты разделены на 2 группы в зависимости от выбранной тактики лечения: 1 группа — 39 пациентов, которым было проведено БАП легочной артерии в сочетании с тромболизисом, 2 группа — 41 пациент, которым проводилось консервативное лечение (тромболизис с последующей антикоагулянтной терапией).**

Результаты. **Несмотря на малую выборку и небольшой срок наблюдения, можно говорить о получении достоверно лучших результатов лечения в 1 группе исследования. Положительная динамика ЭхоКГ показателей, в частности легочной гипертензии, КДР ПЖ, функционального класса сердечной недостаточности по NYHA, а также уменьшение перегрузки правых отделов сердца по данным ЭКГ, указывает на то, что метод хирургического лечения ТЭЛА — БАП ЛА в сочетании с тромболитической терапией — является эффективным и безопасным.**

Заключение. **Баллонная ангиопластика легочных артерий в сочетании с тромболитической терапией является безопасным и эффективным методом лечения пациентов с ТЭЛА, позволяющим значительно снизить степень легочной гипертензии ($p\chi^2 = 0{,}027$), ускорить ремоделирование правого желудочка ($p\chi^2 < 0{,}001$) и улучшить функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA ($p\chi^2 = 0{,}026$) по сравнению с группой пациентов с изолированной тромболитической терапией.**

Ключевые слова: **тромбоэмболия легочной артерии, легочная артерия, баллонная ангиопластика, тромболитическая терапия, легочная гипертензия**

Для цитирования: **Давыденко М.В., Трофимов Н.А., Драгунов А.Г., Ефимова И.П., Киселева Н.И., Шатилова Н.А., Шипунова О.А., Сибирцев А.А. Отдаленные результаты хирургического лечения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) методом баллонной ангиопластики (БАП) в сочетании с тромболитической терапией. Креативная хирургия и онкология. 2018;8(3):196–202. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-196-202**

Long-Term Results of Surgical Treatment of Pulmonary Embolism (PE) by Balloon Angioplasty (BAP) in Combination with Thrombolytic Therapy

Mariya V. Davydenko, Nikolay A. Trofimov, Andrey G. Dragunov, Irina P. Efimova, Natalia I. Kiseleva, Nadezhda A. Shatilova, Olga A. Shipunova, Andrey A. Sibirtsev

Republican Cardiology Center, 29a Fedor Gladkov str., Cheboksary, 428020, Russian Federation
Contacts: Trofimov Nikolay Aleksandrovich, tel.: +7 (8352) 56-10-03, e-mail: nikolai.trofimov@mail.ru

Summary

Introduction. Pulmonary Arterial Thromboembolism (PATE), which is characterised by low prognosis probability and potentially high danger, ranks third in the mortality structure of cardiovascular diseases. The primary method for treating PATE is recanalisation of the pulmonary arteries affected by embolism. Although the destruction of thromboemboli with thrombolytic drugs has proven effective, the right ventricular failure progresses faster in a majority of patients with massive pulmonary embolism. The aim of the present study is to evaluate the long-term results of surgical treatment of PATE by balloon angioplasty in combination with thrombolytic therapy in comparison with isolated systemic thrombolysis.

Materials and methods. The treatment of 80 patients with pulmonary embolism was analysed. Depending on the selected treatment approaches, the patients were divided into 2 groups as follows: group 1 — 39 patients, conducted by the BAP LA, in combination with thrombolysis; group 2 — 41 patients who underwent conservative treatment (thrombolysis and subsequent anticoagulation therapy).

Results. Despite the small sample and short period of observation, we may note the significantly better results of treatment in group 1 of the study. Positive dynamics of ECG indicators — in particular, pulmonary hypertension, RV KDR, functional class of heart failure NYHA as well as the reduction of right ventricular overload according to the ECG — indicates that the BAP LA method for the surgical treatment of pulmonary embolism, in combination with thrombolytic therapy, is effective and safe.

Conclusions. Balloon angioplasty of pulmonary arteries in combination with thrombolytic therapy can significantly reduce the degree of pulmonary hypertension ($p\chi^2 = 0.034$), as well as helping to normalise the size of the right ventricle ($p\chi^2 < 0.001$) and improvement in functional class of heart failure NYHA ($p\chi^2 = 0.026$) in patients with pulmonary embolism compared with patients with isolated thrombolytic therapy.

Keywords: pulmonary thromboembolism, pulmonary artery, balloon angioplasty, thrombolytic therapy, pulmonary hypertension

For citation: Davydenko M.V., Trofimov N.A., Dragunov A.G., Efimova I.P., Kiseleva N.I., Shatilova N.A., Shipunova O.A., Sibirtsev A.A. Long-Term Results of Surgical Treatment of Pulmonary Embolism (PE) by Balloon Angioplasty (BAP) in Combination with Thrombolytic Therapy. Creative Surgery and Oncology. 2018;8(3):196–202. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-196-202

Davydenko Mariya Vladislavovna — *Doctor of Medical Sciences, Physician Anesthesiologist, tel.: +7 (8352) 56-10-03, e-mail: davydenkomv@yandex.ru*

Trofimov Nikolay Aleksandrovich — *Candidate of Medical Sciences, Cardiovascular Surgeon, tel.: +7 (8352) 56-10-03, e-mail: nikolai.trofimov@mail.ru*

Dragunov Andrey Gennad'evich — *Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Cardiac Surgery No. 2, tel.: +7 (8352) 56-10-03, e-mail: davydenkomv@yandex.ru*

Efimova Irina Petrovna — *Doctor of Medical Sciences, Cardiologist, Chief Medical Officer, tel.: +7 (8352) 56-10-03, e-mail: davydenkomv@yandex.ru*

Kiseleva Natalia Ivanovna — *Doctor of Medical Sciences, Physician of functional diagnostics, tel.: +7 (8352) 56-10-03, e-mail: davydenkomv@yandex.ru*

Shatilova Nadezhda Anatol'evna — *Doctor of Medical Sciences, Cardiologist, tel.: +7 (8352) 56-10-03, e-mail: davydenkomv@yandex.ru*

Shipunova Olga Aleksandrovna — *Doctor of Medical Sciences, Cardiovascular Surgeon, tel.: +7 (8352) 56-10-03, e-mail: davydenkomv@yandex.ru*

Sibirtsev Andrey Aleksandrovich — *Doctor of Medical Sciences, X-ray Endovascular Surgeon, tel.: +7 (8352) 56-10-03, e-mail: davydenkomv@yandex.ru*

Введение

Тромбоэмболическая болезнь (ТБ) — единый патологический процесс, в котором можно выделить следующие основные звенья: острый венозный тромбоз (ОВТ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), посттромбофлебитический синдром (хроническая венозная недостаточность), хроническая постэмболическая легочная гипертензия (ХПЛГ) [1]. ТЭЛА является наиболее грозным проявлением ТБ и занимает 3 место в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний с ежегодной встречаемостью 100–200 на 100 000 человек [2]. Необходимо отметить, что наиболее серьезным последствием ТЭЛА в отдаленном периоде является хроническая постэмболическая гипертензия [3]. По данным V. Tapson и M. Humbert, ХПЭЛГ через 6 мес. наблюдается у 1,0 %, через 1 год — у 3,1 %, через 2 года — у 3,8 % больных, которые перенесли эпизод тромбоэмболии легочной артерии [4]. Если среднее давление в легочной артерии при измерении насчитывает 31–40 мм рт. ст., то без активного лечения 5-летняя выживаемость пациентов составляет примерно 50 %, при давлении 41–50 мм рт. ст. — около 35 %, а у больных с более высокой легочной гипертензией — около 10 % [5].

Главным фактором в развитии гемодинамических расстройств и угнетения сердечной деятельности при ТЭЛА является механическая обструкция легочного артериального русла [6]. Из этого следует, что основное направление в лечении ТЭЛА — это восстановление проходимости обтурированных тромботическими массами легочных сосудов, что в результате ведет к снижению легочной гипертензии и предотвращению развития недостаточности правого желудочка [7].

В 70-е годы прошлого столетия появление тромболитических препаратов отодвинуло оперативное лечение на второй план. Методом выбора в лечении ТЭЛА стал тромболизис [8, 12].

Несмотря на доказанную эффективность разрушения тромбоэмболов под воздействием тромболитических препаратов, у значительной части больных с массивной легочной эмболией правожелудочковая недостаточность прогрессирует быстрее. В этом случае даже частичная реканализация легочных сосудов может предотвратить или отсрочить нарастающие гемодинамические расстройства, дисфункцию правых отделов сердца, выиграть время для тромболитической терапии, улучшить состояние фактически обреченных пациентов. Для них малотравматичное эндоваскулярное восстановление проходимости окклюзированных легочных артерий, не требующее общего обезболивания, создает реальные перспективы сохранения жизни.

Впервые в 1969 году L. Greenfield и соавт., сообщили об успешном применении эндоваскулярной эмболэктомии из легочной артерии, в то время они использовали для этого аспирационный катетер.

В конце XX века в клинической практике были применены катетерная реканализация и регионарный тромболизис, роторная фрагментация катетером «pigtail», тромбоэкстрактор Амплатца, «Гидролайзер», реолитический тромбэктомический аппарат «Ангиоджет», устройство Арроу — Треротола и др. для эндоваскулярной дезобструкции легочной артерии. Предложенные методы дали возможность освободить ветви легочной артерии от эмболов, способствовали улучшению гемодинамики и оксигенации крови, позволили сохранить здоровье и жизнь больных [9].

При ограниченных возможностях тромболитической терапии и хирургической эмболэктомии имеются показания к эндоваскулярному восстановлению проходимости ЛА при эмболических окклюзиях. Учитываются особенности течения заболевания, что особенно важно для пациентов с ТЭЛА при быстро развивающейся декомпенсации правого желудочка сердца. Имеются данные, что при использовании тромболизиса около 20 % тромботических масс разрушатся через 24 часа и 40 % — спустя 48 часов. Однако правожелудочковая недостаточность может закончиться остановкой сердца раньше, чем проявится эффект тромболизиса. Кроме того, по данным M. Terrin и соавт., S. Goldhaber, почти у половины больных имеются противопоказания к применению тромболитических препаратов, а у 14 % могут возникнуть тяжелые геморрагические осложнения [10, 11].

Обзор литературы подчеркивает актуальность проблемы ТЭЛА, и, несомненно, остро стоит вопрос эффективного лечения данной категории больных.

Цель: Изучить отдаленные результаты хирургического лечения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) методом баллонной ангиопластики (БАП) в сочетании с тромболитической терапией в сравнении с изолированным системным тромболизисом.

Материалы и методы

Проведен анализ отдаленных результатов лечения у 80 пациентов с ТЭЛА высокого и промежуточно-высокого риска с 2015 по 2018 г. Период наблюдения составил 12 мес. Анализ отдаленных результатов проводили на основании комплексного клинико-инструментального обследования больных. Средний возраст пациентов составил 58,44 ± 12,97 года (от 26 до 84 лет). Женщин было 39, мужчин — 41. Пациенты разделены на 2 группы в зависимости от выбранной тактики лечения: 1 группа — 39 пациентов, которым было проведено БАП легочной артерии в сочетании с тромболизисом, 2 группа — 41 пациент, которым проводилось консервативное лечение (тромболизис с последующей антикоагулянтной терапией). Исследуемые пациенты были сопоставимы по основным клинико-диагностическим параметрам (табл. 1).

После ангиопульмонографии (рис. 1) пациентам 1 группы проводилась операция БАП ЛА с использованием периферических баллонных катетеров диаметрами 6–7 FR (3–7 мм), длиной до 40 мм.

Принцип методики заключается в механической реканализации окклюзирующего тромба проводником, катетером, с последующим раздуванием баллонного катетера, чем достигается создание канала в окклюзирующем тромбе, по которому тромболитик, введенный

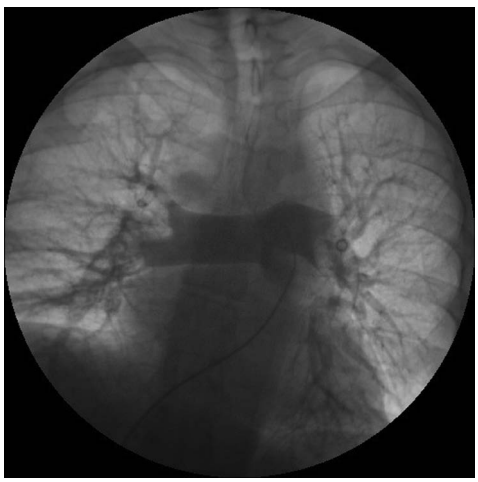

Рисунок 1. Ангиопульмонография пациента с ТЭЛА
Figure 1. Angiolieri patient with pulmonary embolism

Рисунок 2. Баллонная ангиопластика правой нижнедолевой легочной артерии
Figure 2. Balloon angioplasty of the right lower lobe pulmonary artery

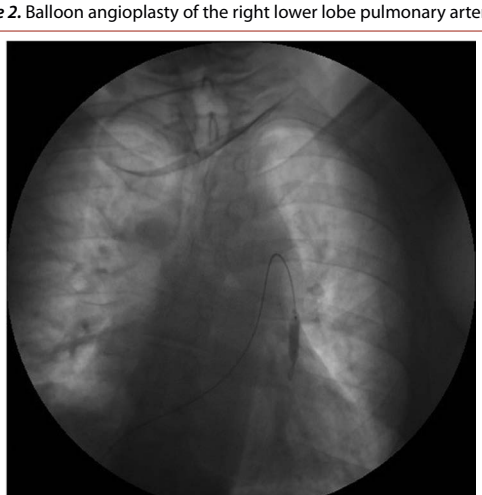

Рисунок 3. Баллонная ангиопластика левой нижнедолевой легочной артерии
Figure 3. Balloon angioplasty of the left lower lobe pulmonary artery

Показатель		Группа		Pχ²
		1БАП + ТЛТ (n = 39)	2 ТЛТ (n = 41)	
Возраст		58 ± 13,76	59 ± 15,77	P > 0,05*
Пол	муж	22	18	0,430
	жен	17	23	
Давность ТЭЛА	До 7 дн.	26	29	0,361
	До 1 мес.	13	12	
Рецидив ТЭЛА		2	3	0,662
ФВ ЛЖ, %		63,69 ± 4,54	62,74 ± 6,65	P > 0,05*
КДР ПЖ, см		3,94 ± 0,59	3,9 ± 0,64	P > 0,05*
КСР ПП, см		5,42 ± 0,77	5,47 ± 0,89	P > 0,05*
ЛГ (СДЛА) мм рт. ст.		53,1 ± 17,28	48,26 ± 19,34	P > 0,05*
Признаки перегрузки правых отделов по ЭКГ [13]		24	27	0,688
Степень ДН	II	15	19	0,476
	III	24	22	
Степень ХСН	IIA	27	29	0,883
	IIБ	12	12	
Степень ФК по NYHA	II	1	7	P < 0,001*
	III	18	30	
	IV	20	4	

* Достоверность результатов рассчитана по критерию Манна — Уитни.

Таблица 1. Исходные клинико-диагностические показатели исследуемых пациентов
Table 1. Initial clinical and diagnostic parameters of the studied patients

болюсно, локально размывает тромб. Реканализацию тромба с локальным тромболизисом выполняли во всех окклюзированных сосудах (рис. 2, 3).

В послеоперационном периоде всем пациентам продолжали тромболитическую терапию в условиях реанимационного отделения. Время наблюдения пациентов в отделении реанимации составило 2,3 ± 1,5 дня. Дальнейший подбор антикоагулянтной и базисной терапии осуществлялся при переводе в кардиологическое отделение. Ведение пациентов 1 группы не отличалось от больных 2 группы. В послеоперационном периоде всем пациентам проводилось трансторакальное ЭхоКГ на аппарате PHILIPS iE-33 с оценкой основных показателей [13].

Статистическая обработка материала проведена на персональном компьютере в программах Statistica 6.0, Excel. В ходе работы в программе Statistica использованы рекомендации научного директора StatSoft Russia В.П. Боровикова. Результаты выражали в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки (M ± SE) для непрерывных. Статистическую значимость различий количественных параметров в двух группах определяли с помощью критерия Манна — Уитни. Статистическую значимость различий распределения частот между группами вычисляли по критерию хи-квадрат (χ^2). Вероятность ошибки указывали как p и считали приемлемой при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Летальных исходов, а также специфических осложнений у исследуемых пациентов не наблюдалось. Все больные отмечали постепенное повышение толерантности к физической нагрузке и восстановление трудоспособности в течение 12 месяцев после оперативного вмешательства. Рецидивов ТЭЛА в группах исследования не наблюдалось. В ходе исследования у пациентов обеих групп наблюдалась положительная динамика клинико-диагностических показателей (табл. 2).

При исследовании пациентов обеих групп мы наблюдали достоверно лучшую динамику в 1 группе по степени снижения дыхательной недостаточности (ДН) как при выписке ($p = 0,018$), так и через 12 месяцев после проведения операции ($p = 0,028$). Также в группе БАП с последующей тромболитической терапией наблюдалась достоверно лучшая динамика снижения сердечной недостаточности (ФК по NYHA) как на момент выписки ($p = 0,037$), так и в отдаленном периоде ($p = 0,026$). При анализе ЭхоКГ показателей обращает на себя внимание достоверное снижение степени легочной гипертензии у пациентов 1 группы, $p < 0,05$. Признаки перегрузки правых отделов сердца по ЭКГ у обеих групп исследования достоверно не отличались как исходно, так и в последующем при выписке, и через 12 месяцев наблюдения.

В ходе исследования мы провели анализ достижения целевых значений степени ЛГ у исследуемых групп после проведенного лечения (рис. 4).

На данной диаграмме наглядно представлена эффективность дополнительной БАП у пациентов с ТЭЛА

	ДН исходно				ДН при выписке				ДН через 12 месяцев			
группа	I	II	III	$P\chi^2$	I	II	III	$P\chi^2$	I	II	III	$P\chi^2$
1 (N = 39)	0	15	24	0,476	12	25	0	0,018 **P < 0,05***	14	6	0	0,028 **P < 0,05***
2 (N = 41)	0	19	22		3	37	0		25	35	0	

	Степень ХСН исходно			Степень ХСН при выписке			Степень ХСН через 12 месяцев		
группа	IIA	II Б	$P\chi^2$	IIA	IIБ	$P\chi^2$	IIA	IIБ	$P\chi^2$
1 (N = 39)	27	12	0,883	35	4	0,361	36	3	0,07
2 (N = 41)	29	12		39	2		41	0	

	Степень ФК по NYHA исходно				Степень ФК по NYHA при выписке				Степень ФК по NYHA через 12 месяцев			
группа	II	III	IV	$P\chi^2$	I	II	III	$P\chi^2$	I	II	III	$P\chi^2$
1 (N = 39)	1	18	20	P < 0,001*	2	13	24	0,037 **P <0,05***	12	17	10	0,026 **P <0,05***
2 (N = 41)	7	30	4		0	6	35		4	17	20	

	Признаки перегрузки правых отделов по ЭКГ исходно		Признаки перегрузки правых отделов по ЭКГ при выписке		Признаки перегрузки правых отделов по ЭКГ через 12 месяцев	
группа		$P\chi^2$		$P\chi^2$		$P\chi^2$
1 (N = 39)	24	0,688	22	0,977	18	0,502
2 (N = 41)	27		23		22	

	КДР ПЖ исходно, см		КДР ПЖ при выписке, см		КДР ПЖ через 12 месяцев, см	
группа		$P\chi^2$		$P\chi^2$		$P\chi^2$
1 (N = 39)	3,94 ± 0,60	P > 0,05*	3,66 ± 0,40	0,043	3,34 ± 0,40	P < 0,001*
2 (N = 41)	3,90 ± 0,64		3,79 ± 0,44		3,60 ± 0,41	

	КСР ПП исходно, см		КСР ПП при выписке, см		КСР ПП через 12 месяцев, см	
группа		$P\chi^2$		$P\chi^2$		$P\chi^2$
1 (N = 39)	5,42 ± 0,77	P > 0,05*	5,20 ± 0,64	P > 0,05*	4,95 ± 0,65	P > 0,05*
2 (N = 41)	5,47 ± 0,89		5,30 ± 0,51		4,92 ± 0,61	

	ЛГ (СДЛА) исходно, мм.рт.ст.		ЛГ (СДЛА) при выписке, мм.рт.ст.		ЛГ (СДЛА) через 12 месяцев, мм.рт.ст.	
группа		$P\chi^2$		$P\chi^2$		$P\chi^2$
1 (N = 39)	53,10 ± 17,28	P > 0,05*	38,10 ± 12,10	0,034 **P < 0,05***	31,60 ± 10,15	0,027 **P < 0,05***
2 (N = 41)	48,26 ±19,34		36,80 ± 10,31		36,44 ± 8,47	

Таблица 2. Клинико-диагностические данные исследуемых пациентов после лечения
Table 2. Clinical and diagnostic data of the examined patients after treatment

высокого и среднего риска по динамике нормализации легочной гипертензии за 12 месяцев в сравнении с группой пациентов только с тромболитической терапией.

В ходе исследования наблюдается положительная динамика показателей ЭКГ по признакам перегрузки правых отделов сердца в обеих группах. По данному критерию достоверных различий между группами не выявлено (табл. 2).

Также результаты трансторакальной эхокардиографии у пациентов обеих групп регистрируют положительную динамику редукции правых отделов сердца в сравнении с исходными значениями.

Лучшие показатели ремоделирования ПЖ ($p < 0,001$) и снижения легочной гипертензии по абсолютным значениям ($p < 0,05$) демонстрируют пациенты с комбинированным лечением (БАП + ТЛТ), динамика остальных ЭхоКГ-показателей достоверно не отличалась, что может быть обусловлено небольшим временем наблюдения пациентов.

В ходе исследования проведен анализ результатов лечения пациентов с ТЭЛА высокого и среднего риска в зависимости от выбранной тактики ведения. Несмотря на малую выборку и небольшой срок наблюдения, можно говорить о получении достоверно лучших результатов лечения в 1 группе исследования. Положительная динамика ЭхоКГ показателей, в частности легочной гипертензии, КДР ПЖ, функционального класса сердечной недостаточности по NYHA, а также уменьшение перегрузки правых отделов сердца по данным ЭКГ, указывает на то, что метод комбинированного хирургического лечения ТЭЛА — БАП ЛА в сочетании с тромболитической терапией — является эффективным и безопасным. Основным направлением описанного метода является эффективное снижение давления в легочной артерии уже в раннем послеоперационном периоде, что позволяет быстро снять или значительно уменьшить правожелудочковую недостаточность.

Заключение

Баллонная ангиопластика легочных артерий в сочетании с тромболитической терапией является безопасным и эффективным методом лечения пациентов с ТЭЛА, позволяющим значительно снизить степень легочной гипертензии ($p\chi^2 = 0,027$), ускорить ремоделирование правого желудочка ($p\chi^2 < 0,001$) и улучшить функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA ($p\chi^2 = 0,026$) по сравнению с группой пациентов с изолированной тромболитической терапией.

Необходимо продолжить данное исследование с вовлечением большего количества пациентов с оценкой качества жизни, приверженности антикоагулянтной терапии, а также динамики ЭхоКГ-показателей в отдаленном периоде.

Информация о конфликте интересов.
Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.
Данная работа не финансировалась.

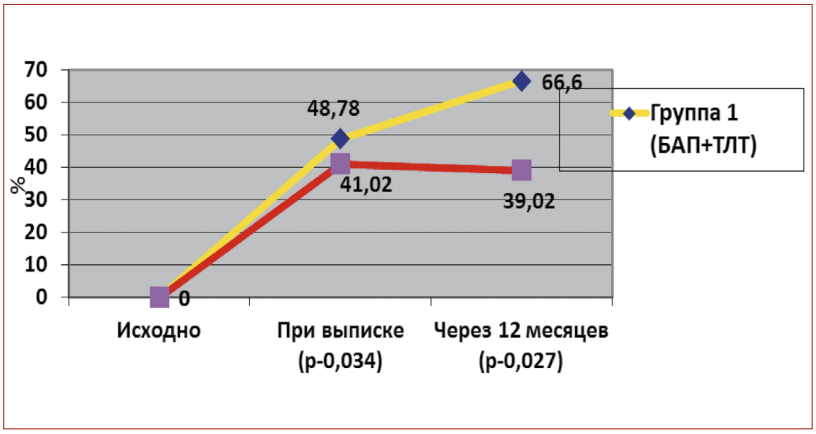

Рисунок 4. Достижение целевых значений легочной гипертензии исследуемых пациентов
Figure 4. Achievement of the target values of pulmonary hypertension in the studied patients

Список литературы

1 Небылицин Ю.С., Назарук А.А. Флебология: настоящее и будущее. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2017;25(1):133–48. DOI: 10.23888/PAVLOVJ20171133-148

2 Шайдаков Е.В., Евлахов В.И. Роль эндотелия в патогенезе хронической постэмболической легочной гипертензии. Ангиология и сосудистая хирургия. 2016;22(1):22–7.

3 Клименко А.А., Шостак Н.А., Демидова Н.А., Новиков И.В. Хроническая постэмболическая легочная гипертензия: новые аспекты формирования и прогрессирования заболевания. Клиницист. 2011;(1):14–8.

4 Lang I.M., Dorfmüller P., Vonk Noordegraaf A. The pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Ann Am Thorac Soc. 2016;13(Suppl 3):S215–21. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201509-620AS

5 Roik M., Wretowski D., Kostrubiec M., Dzikowska-Diduch O., Łabyk A., Irzyk K. et al. High prevalence of severe coronary artery disease in elderly patients with non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension referred for balloon pulmonary angioplasty. Adv Interv Cardiol. 2016;12(4):355–9. DOI: 10.5114/aic.2016.63637

6 Остапенко Е.Н., Новикова Н.П. Тромбоэмболия легочной артерии: современные подходы к диагностике и лечению. Экстренная медицина. 2013;(1):84–110.

7 Ramesh D., Setty H.S., Kumarswamy, Kumar S., Jayanth, Manjunath C.N. Timely embolectomy in acute massive pulmonary embolism prevents catastrophe: An experience from two cases. J Nat Sci Biol Med. 2016;7(2):176–9. DOI: 10.4103/0976-9668.184706

8 Chen H., Ren C., Chen H. Thrombolysis versus anticoagulation for the initial treatment of moderate pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized controlled trials. Respir Care. 2014;59(12):1880–7. DOI: 10.4187/respcare.03197

9 Коков Л.С., Михайлов И.П., Лопотовский П.Ю. Применение реолитической тромбэктомии при массивной тромбоэмболии легочной артерии. Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. 2013;(1):65–70.

10 Pasrija C., Kronfli A., Rouse M., Raithel M., Bittle G.J., Pousatis S. et al. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute submassive and massive pulmonary embolism: a single-center experience. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;155(3):1095–106.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.10.139

11 Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., Danchin N., Fitzmaurice D., Galiè N. et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014;35(43):3033–69, 3069a–3069k. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283

12 Пасечник И.Н. Венозные тромбоэмболические осложнения: новые подходы к профилактике и лечению. «Доктор.Ру». Анестезиология и реаниматология. Медицинская реабилитация. 2015;(15–16):54–9.

13 Нестерова Е.А. Основы электрокардиографии. Нормальная ЭКГ. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2016;(2):77–85.

References

1 Nebylitsyn Y.S., Nazaruk A.A. Phlebology: present and future. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2017;25(1):133–48. (in Russ.). DOI:10.23888/PAVLOVJ20171133-148

2 Shaidakov E.V., Evlakhov V.I. Role of the endothelium in pathogenesis of chronic postembolic pulmonary hypertension. Angiology and vascular surgery. 2016;22(1):22–7. (in Russ.)

3 Klimenko A.A., Shostak N.A., Demidova N.A., Novikov I.V. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: new aspects of the development and progression of the disease. Klinitsist. 2011;(1):14–8. (in Russ.)

4 Lang I.M., Dorfmüller P., Vonk Noordegraaf A. The pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Ann Am Thorac Soc. 2016;13(Suppl 3):S215–21. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201509-620AS

5 Roik M., Wretowski D., Kostrubiec M., Dzikowska-Diduch O., Łabyk A., Irzyk K. et al. High prevalence of severe coronary artery disease in elderly patients with non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension referred for balloon pulmonary angioplasty. Adv Interv Cardiol. 2016;12(4):355–9. DOI: 10.5114/aic.2016.63637

6 Ostapenko E.N., Novikova N.P. Modern approaches to the diagnostics and treatment of the pulmonary artery thromboembolism. Emergency medicine. 2013;(1):84–110. (in Russ.)

7 Ramesh D., Setty H.S., Kumarswamy, Kumar S., Jayanth, Manjunath C.N. Timely embolectomy in acute massive pulmonary embolism prevents catastrophe: An experience from two cases. J Nat Sci Biol Med. 2016;7(2):176–9. DOI: 10.4103/0976-9668.184706

8 Chen H., Ren C., Chen H. Thrombolysis versus anticoagulation for the initial treatment of moderate pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized controlled trials. Respir Care. 2014;59(12):1880–7. DOI: 10.4187/respcare.03197

9 Kokov L.S., Mikhailov I.P., Lopotovskiy P.Yu., Zabavskaya O.A., Nikitina O.V., Matveev P.D. Use of rheolytic thrombectomy in massive pulmonary embolism. Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care". 2013;(1):65–70. (in Russ.)

10 Pasrija C., Kronfli A., Rouse M., Raithel M., Bittle G.J., Pousatis S. et al. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute submassive and massive pulmonary embolism: a single-center experience. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;155(3):1095–106.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.10.139

11 Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., Danchin N., Fitzmaurice D., Galiè N. et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014;35(43):3033–69, 3069a–3069k. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283

12 Pasechnik I.N. Venous thromboembolic events: new approaches to prevention and treatment. "Doctor.Rus". Anesthesiology and Resuscitation. Medical Rehabilitation. 2015;(15–16):54–9. (in Russ.)

13 Nesterova E.A. Electrocardiography bases. Normal electrocardiography (the module for continuous medical education). Cardiology: News, Opinions, Training. 2016;(2):77–85. (in Russ.)

https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-203-207

CC BY 4.0

Анализ ранних и отдаленных результатов различных вариантов ликвидации остаточной полости печени после эхинококкэктомии

В.С. Пантелеев

Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Россия, 450005, Уфа, ул. Достоевского, 132

Пантелеев Владимир Сергеевич — *д.м.н., профессор, заведующий отделением лазерной хирургии, e-mail: w.s.panteleev@.ru*

Резюме

Введение. Доступная литература, посвященная вопросам хирургии эхинококкоза, представлена в основном данными ретроспективных исследований, результаты которых зачастую носят противоречивый характер, особенно когда речь идет о вариантах ликвидации остаточной полости после удаления паразитарной кисты печени. В этой связи основной целью данной работы является оценка эффективности различных способов устранения остаточной полости печени после эхинококкэктомии.

Материалы и методы. На базе Республиканской клинической больницы (г. Уфа, Россия) проведен проспективный анализ 234 случаев лапаротомного хирургического удаления эхинококковых кист в период с 2000 по 2017 год. В зависимости от хирургической тактики решения вопроса об остаточной полости печени пациенты были разделены на три группы: в первой группе (n = 84) пациентам проводился капитонаж и инвагинация фиброзной капсулы остаточной полости; во второй (n = 79) полость тампонировалась большим сальником на ножке; в третьей (n = 71) выполнялось максимально возможное иссечение фиброзной капсулы, а оставшееся пустое пространство в печени открывалось в брюшную полость.

Результаты и обсуждение. Нагноение остаточной полости, самое частое осложнение, встречаемое в нашем исследовании, почти с одинаковой частотой отмечалось в обеих группах пациентов, где производилась ликвидация остаточной полости путем ее капитонажа либо тампонирования большим сальником. По данным мультифакторного анализа инфекционные осложнения и рецидив эхинококка были статистически ниже в III группе по сравнению с другими группами (p = 0,002 и 0,001; p = 0,004 и p = 0,002).

Заключение. По результатам проведенного исследования установлено, что наиболее безопасным вариантом «экономной» эхинококкэктомии было максимально возможное иссечение фиброзной капсулы с последующей аплатизацией. Данный подход характеризовался наименьшим количеством инфекционных осложнений и не требовал проведения повторных вмешательств.

Ключевые слова: эхинококкоз печени, паразитарные болезни печени, лапаротомия, послеоперационные осложнения, нагноение, рецидив, проспективные исследования

Для цитирования: Пантелеев В.С. Анализ ранних и отдаленных результатов различных вариантов ликвидации остаточной полости печени после эхинококкэктомии. Креативная хирургия и онкология. 2018;8(3):203–207. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-203-207

Analysis of Early and Distant Results of Various Options for Eliminating the Residual Liver Cavity Following Echinococcectomy

Vladimir S. Panteleyev

Panteleyev Vladimir Sergeevich —
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laser Surgery Department, e-mail: w.s.panteleev@.ru

G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, 132 Dostoevsky str., Ufa, 450005, Russian Federation

Summary

Introduction. The available literature on the surgery of echinococcosis is mainly presented by retrospective studies, and the results of these studies are often contradictory, especially when it comes to options for the elimination of the residual cavity after removal of the parasitic liver cyst. In this regard, the main purpose of this work is to evaluate the effectiveness of various ways to eliminate the residual liver cavity after echinococcectomy.

Materials and methods. The Republican clinical hospital was the host (city of Ufa, Russia) to conduct a prospective analysis of 234 cases of laparotomic surgical removal of echinococcal cysts in the period from 2000 to 2017. The patients were divided into three groups depending on the surgical tactics to solve the problem of residual liver cavity: the first group (n = 84) patients underwent capitonnage and intussusception of the fibrous capsule of the residual cavity; in the second (n = 79) group the greater omental pedicle flap was tamponaded; in the third (n = 71) group underwent the maximum possible excision of the fibrous capsule and the remaining empty space in the liver was opened into the abdominal cavity.

Results and discussion: The suppuration of the residual cavity, being the most frequent complication encountered in our study, with almost the same frequency was noted in both groups of patients, where the elimination of the residual cavity was carried out by capitonnage or greater omentum tamponading. According to multifactorial analysis, infectious complications and recurrence of echinococcus were statistically lower in group III than in other groups ($p = 0.002$ and 0.001; $p = 0.004$ and $p = 0.002$).

Conclusion. The findings showed that the safest option for "frugal" echinococcectomy was the maximum possible excision of the fibrous cap with subsequent aplatisation. This approach was characterised by the least number of infectious complications and did not require repeated interventions.

Keywords: hepatic echinococcosis, parasitic liver diseases, laparotomy, postoperative complications, suppuration, recurrence, prospective studies

For citation: Panteleyev V.S. Analysis of Early and Distant Results of Various Options for Eliminating the Residual Liver Cavity Following Echinococcectomy. Creative Surgery and Oncology. 2018;8(3):203–207. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-203-207

Введение

Эхинококковый гидатидоз является паразитическим зоонозом, эндемическим для некоторых районов Российской Федерации, а также стран Средиземноморья, Турции, Северной Африки, Австралии, Новой Зеландии, Южной Америки, Филиппин, Северного Китая и Индийского субконтинента [1].

Доступная литература, посвященная вопросам хирургии эхинококка, представлена в основном данными ретроспективных исследований, хотя и с бóльшими размерами выборки, чем проведенные проспективные исследования. Следует отметить, что результаты данных исследований зачастую носят противоречивый характер, особенно когда речь идет о вариантах хирургии остаточной полости после удаления паразитарной кисты. Таким образом, основной целью данной работы является оценка эффективности различных вариантов ликвидации остаточной полости печени после эхинококкэктомии.

Материал и методы

На базе Республиканской клинической больницы (г. Уфа, Россия) проведен проспективный анализ 234 случаев лапаротомного хирургического удаления эхинококковых кист в период с 2000 по 2017 годы. На проведение исследования получено разрешение этического комитета Башкирского государственного медицинского университета (г. Уфа, Россия). Обязательным условием являлось информированное добровольное согласие пациентов на участие в заявленном исследовании.

Критерием включения пациентов в исследование являлась лапаротомная эхинококкэктомия в различных ее вариантах. Критерием исключения стало наличие гнойно-септических осложнений по поводу имеющихся паразитарных кист.

В зависимости от хирургической тактики решения вопроса об остаточной полости печени все пациенты были разделены на три группы. В первой группе (n = 84) пациентам проводился капитонаж и инвагинация фиброзной капсулы остаточной полости; во второй (n = 79) полость тампонировалась большим сальником на ножке; в третьей (n = 71) выполнялось максимально возможное иссечение фиброзной капсулы (перицистэктомия), а оставшееся пустое пространство в печени открывалось в брюшную полость (аплатизация).

Всем пациентам проводилась коррекция нутритивного статуса, профилактика тромбоэмболических и инфекционных осложнений по показаниям [2].

Клинические и демографические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Проводился анализ частоты осложнений со стороны печени и большого сальника, возникших в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах.

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета SPSS 13.0 (IBM SPSS Software Inc, США). Непрерывные переменные представлены в виде среднего значения ± SD, а категориальные переменные — в виде абсолютных значений. Сравнение категориальных переменных проводилось с использованием теста хи-квадрат, или точного критерия Фишера, сравнение независимых непрерывных переменных — при помощи критерия Краскела — Уоллиса. Неблагоприятные исходы или послеоперационные осложнения проанализированы с использованием многовариантной модели логит-анализа с последующей оценкой отношения шансов (OR) и 95 % доверительных интервалов (CI). Критический уровень значимости p для статистических критериев принимали равным 0,05.

Результаты

Нагноение остаточной полости, самое частое осложнение, встречаемое в нашем исследовании, почти с одинаковой частотой отмечалось в обеих группах пациентов, где производилась ликвидация остаточной полости путем ее капитонажа либо тампонирования большим сальником (табл. 2).

Характеристика	I группа, n = 84	II группа, n = 79	II группа, n = 71	Всего, n = 234
Возраст ± SD, лет	43,1 ± 11,5	44,3 ± 10,5	44,7 ± 10,2	43,9 ± 10,2
Мужской пол, %	43 (51,2)	41 (51,8)	37 (52,1)	121 (51,7)
Локализация кист, абс. (%)				
Левая доля печени	12 (14,3)	13 (16,1)	10 (14,1)	35 (15,0)
Правая доля печени	72 (85,7)	66 (83,5)	61 (85,9)	199 (85,0)

Таблица 1. Демографические и клинические показатели пациентов
Table 1. Clinical and demographic indices of patients

Осложнения, n (%)	I группа, n = 84	II группа, n = 79	III группа, n = 71
Нагноение остаточной полости	6 (7,2)	7 (8,9) p_1 = 0,3	0 (0,0) p_1 = 0,002 p_2 = 0,004
Рецидив заболевания	5 (5,9)	4 (5,1) p_1 = 0,2	1 (1,4) p_1 = 0,001 p_2 = 0,002
Пустоты в печени	4 (4,8)	2 (2,5) p_1 = 0,004	0 (0,0) p_1 = 0,007 p_2 = 0,003
Желчный свищ	0 (0,0)	0 (0,0) p_1 = 0,1	1 (1,4) p_1 = 0,2 p_2 = 0,4
Локальный оментит	0 (0,0)	7 (8,9) p_1 = 0,001	0 (0,0) p_1 = 0,3 p_2 = 0,2
Билома	2 (2,4)	1 (1,3) p_1 = 0,6	0 (0,0) p_1 = 0,001 p_2 = 0,2
Кровотечение	0 (0,0)	0 (0,0) p_1 = 0,2	1 (1,4) p_1 = 0,3 p_2 = 0,1
Всего	17 (20,2)	21 (26,6) p_1 = 0,01	3 (4,2) p_1 = 0,003 p_2 = 0,007

Примечание: достоверность различий между I и II или III группами (p_1), между II и III группами (p_2).
Note: significance of differences between groups I and II or III (p_1), between groups II and III (p_2).

Таблица 2. Послеоперационные осложнения во всех группах больных
Table 2. Postoperative complications in all groups of patients

Следует отметить, что все случаи нагноения возникали в отдаленном послеоперационном периоде и поначалу расценивались как абсцессы печени. Все 13 пациентов с нагноившимися остаточными полостями были оперированы, в 9 случаях прибегли к широкой лапаротомии с санацией гнойной полости печени, а в 4 (больные из первой группы) гнойный очаг удалось дренировать при помощи чрескожной пункции под контролем УЗИ. Воспаление пряди сальника (локальный оментит), которым тампонировали остаточную полость, возникло во всех 7 случаях нагноения остаточной полости пациентов второй группы. Оперативные вмешательства у этих больных включали в себя резекцию воспаленной части большого сальника, санацию и дренирование остаточной полости. Рецидив заболевания и пустоты в печени выявлялись путем ультразвукового скрининга один раз в три месяца и проведения при необходимости компьютерной томографии. Скопление желчи в остаточных полостях (билома), выявлено у 3 пациентов, вывести которую во всех случаях удалось при помощи чрескожного дренирования под контролем УЗИ. Желчное отделяемое (1 случай) и кровотечение из печени (1 случай) в ближайшем послеоперационном периоде отмечались в группе больных, перенесших перицистэктомию, справиться с которыми удалось консервативными мероприятиями.

По данным мультифакторного анализа инфекционные осложнения и рецидив эхинококка были статистически ниже в III группе по сравнению с другими группами ($p = 0{,}002$ и $0{,}001$; $p = 0{,}004$ и $p = 0{,}002$).

Обсуждение

Традиционно в хирургии печени при эхинококкозе выделяют два подхода: радикальное удаление кисты в пределах анатомической структуры печени и «экономную» резекцию, при которой происходит удаление непосредственно кист и паразита [3–5]. Обзор данных литературы демонстрирует, что радикальная хирургия печени при эхинококкозе является более эффективной [6–9]. Однако дизайн проведенных исследований в основном носит ретроспективный и не рандомизированный характер. К примеру, сравнительное ретроспективное исследование Abdelraouf A. и др. на 54 пациентах показало значительно более высокие показатели рецидивов у пациентов, перенесших щадящую хирургическую операцию [10].

Обзор доступной литературы демонстрирует, что лишь два метаанализа были проведены для сравнения радикальной и «экономной» резекции печени при эхинококкозе. Pang Q. и др. [11] провели анализ 19 клинических исследований из 10 стран мира с участием 1853 пациентов после радикальной резекции печени и 2274 пациентов, подвергшихся иссечению кист. Установлено, что риск послеоперационных осложнений — билиарной фистулы и рецидива был значительно ниже, но время операции было значительно больше в группе радикальной хирургии. Однако статистически значимых различий с точки зрения риска смертности и продолжительности пребывания в стационаре обнаружено не было. Аналогичные результаты были получены и в метаанализе, проведенном Manterola C. и др. [12].

Существуют различные методы [13–15] (оментопластика, интрофлексия, capitonage, внешний дренаж или синтетический фибрин) для предотвращения послеоперационных осложнений, вызванных наличием остаточной полости после опорожнения эхинококковой кисты. В проспективном исследовании Sokouti M. и др. [16] сравнивались три группы пациентов. Первая группа подверглась удалению кист, второй группе проводилась аспирация кист с вводом антисептика и повторной аспирацией, а третьей группе помимо ввода антисептика проводилась оментопластика. По результатам исследования установлено, что именно в группе с оментопластикой отсутствовали инфекционные осложнения и рецидивы, третья группа характеризовалась более коротким сроком пребывания в стационаре.

Сравнительное ретроспективное исследование уверенно продемонстрировало, что наружный дренаж имел значительно более высокий уровень осложнений (например, инфицирование остаточной полости и билиарной фистулизации), чем оментопластика или капитонаж [17, 18].

По результатам нашего исследования установлено, что стремление хирурга ликвидировать остаточную полость путем ее капитонажа либо тампонированием большим сальником чаще приводит к инфекционным осложнениям. Следует отметить, что все негативные моменты, как правило, возникают в отдаленном послеоперационном периоде, когда пациент уже выписан и вернулся к полноценной нормальной жизни.

Заключение

По результатам проведенного исследования установлено, что наиболее безопасным вариантом «экономной» эхинококкэктомии было максимально возможное иссечение фиброзной капсулы с последующей аплатизацией. Данный подход характеризовался наименьшим количеством инфекционных осложнений и не требовал проведения повторных вмешательств.

Информация о конфликте интересов.
Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.
Данная работа не финансировалась.

Список литературы

1 Conraths F.J., Probst C., Possenti A., Boufana B., Saulle R., La Torre G. et al. Potential risk factors associated with human alveolar echinococcosis: Systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(7):e0005801. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005801

2 Золотухин К.Н., Поляков И.В., Самородов А.В. Мониторинг энергозатрат у пациентов с печеночной недостаточностью после абдоминальных оперативных вмешательств в условиях ОРИТ. Тольяттинский медицинский консилиум. 2013;(1–2):15–8.

3 Амонов Ш.Ш., Прудков М.И., Кацадзе М.А., Орлов О.Г. Минимально инвазивная интраоперационная диагностика и лечение внутренних желчных свищей у пациентов с эхинококкозом печени. Новости хирургии. 2014;22(5):615–20. DOI: 10.18484/2305-0047.2014.5.615

4 Мусаев Г.Х., Фатьянова А.С., Левкин В.В. Принципы и современные тенденции лечения эхинококкоза печени. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017;(12):90–4. DOI: 10.17116/hirurgia20171290-94

5 Нишанов Ф.Н., Отакузиев А.З., Абдуллажонов Б.Р., Усмонов У.Д., Нишанов М.Ф. Малоинвазивные методы хирургической коррекции осложненной остаточной полости после эхинококкэктомии печени. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2013;8(3):66–9.

6 Gomez I. Gavara C., López-Andújar R., Belda Ibáñez T., Ramia Ángel J.M., Moya Herraiz Á., Orbis Castellanos F. et al. Review of the treatment of liver hydatid cysts. World J Gastroenterol. 2015;21(1):124–31. DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.124

7 Vennarecci G., Manfredelli S., Guglielmo N., Laurenzi A., Goletti D., Ettorre G.M. Major liver resection for recurrent hydatid cyst of the liver after suboptimal treatment. Updates Surg. 2016;68(2):179–84. DOI: 10.1007/s13304-016-0368-x

8 Georgiou G.K., Lianos G.D., Lazaros A., Harissis H.V., Mangano A., Dionigi G. et al. Surgical management of hydatid liver disease. Int J Surg. 2015;20:118–22. DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.06.058

9 Mohkam K., Belkhir L., Wallon M., Darnis B., Peyron F., Ducerf C. et al. Surgical management of liver hydatid disease: subadventitial cystectomy versus resection of the protruding dome. World J Surg. 2014;38(8):2113–21. DOI: 10.1007/s00268-014-2509-z

10 Abdelraouf A., El-Aal A.A., Shoeib E.Y., Attia S.S., Hanafy N.A., Hassani M. et al. Clinical and serological outcomes with different surgical approaches for human hepatic hydatidosis. Rev Soc Bras Med Trop. 2015;48(5):587–93. DOI: 10.1590/0037-8682-0223-2015

11 Pang Q., Jin H., Man Z., Wang Y., Yang S., Li Z. et al. Radical versus conservative surgical treatment of liver hydatid cysts: a meta-analysis. Front Med. 2018;12(3):350–9. DOI: 10.1007/s11684-017-0559-y

12 Manterola C., Otzen T., Munoz G., Alanis M., Kruuse E., Figueroa G. Surgery for hepatic hidatidosis. Risk factors and variables associated with postoperative morbidity. Overview of the existing evidence. Cir Esp. 2017;95(10):566–76. DOI: 10.1016/j.ciresp.2017.08.009

13 Toro A., Schembari E., Mattone E., Di Carlo I. Hydatid cyst of the liver: a challenge that can be amplified shifting from open to laparoscopic surgery. World J Surg. 2018;42(9):3056–7. DOI: 10.1007/s00268-018-4542-9

14 Sormaz I.C., Avtan L. Minimally-invasive treatment of hepatic hydatid disease with Perforator-Grinder-Aspirator Apparatus and follow-up of 42 patients. Acta Gastroenterol Belg. 2017;80(4):477–80. PMID: 29560642

15 Krasniqi A., Bicaj B., Limani D., Maxhuni M., Rrusta A., Hoxha F. et al. The role of perioperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography and biliary drainage in large liver hydatid cysts. Scientific World Journal. 2014;2014:301891. DOI: 10.1155/2014/301891

16 Sokouti M., Sadeghi R., Pashazadeh S., Abadi S.E.H., Sokouti M., Rezaei-Hachesu P. et al. A systematic review and meta-analysis on the treatment of liver hydatid cyst: Comparing laparoscopic and open surgeries. Arab J Gastroenterol. 2017;18(3):127–35. DOI: 10.1016/j.ajg.2017.09.010

17 Abdelraouf A., Boraii S., Elgohary H., Mogahed M., Elkholy A., Hamdy H. et al. Evaluation of packing the residual cavity after total or partial cyst resection in management of hepatic hydatid cystic disease. J Egypt Soc Parasitol. 2016;46(2):453–60. PMID: 30152955

18 Borham M.M. Comparison between omentoplasty and partial cystectomy and drainage (PCD) techenques in surgical management of hydatid cysts liver in endemic area (Yemen). J Egypt Soc Parasitol. 2014;44(1):145–50. PMID: 24961020

References

1 Conraths F.J., Probst C., Possenti A., Boufana B., Saulle R., La Torre G. et al. Potential risk factors associated with human alveolar echinococcosis: Systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(7):e0005801. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005801

2 Zolotukhin K.N., Polyakov I.V., Samorodov A.V. Energy consumption monitoring in patients with liver failure after abdominal surgery in the ICU. Togliatti Medical Consultation. 2013;(1–2):15–8. (in Russ.)

3 Amonov S.S., Prudkov M.I., Kacadze M.A., Orlov O.G. Minimally invasive intraoperative diagnosis and treatment of internal biliary fistulas in patients with hepatic echinococcosis. Novosti Khirurgii. 2014;22(5):615–20. (in Russ.). DOI: 10.18484/2305-0047.2014.5.615

4 Musaev, G.K., Fatyanova, A.S., Levkin, V.V. Principles and modern trends in liver echinococcosis treatment. Khirurgiia. 2017;(12):90–4. (in Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia20171290-94

5 Nishanov F.N., Otakuziev A.Z., Abdullajonov B.R., Usmonov U.D., Nishanov M.F. Minimally invasiv methods of surgical correction complicated of residual cavity of the liver after echinococcectomy. Bulletin of Pirogov national medical and surgical center. 2013;8(3):66–9. (in Russ.)

6 Gomez I. Gavara C., López-Andújar R., Belda Ibáñez T., Ramia Ángel J.M., Moya Herraiz Á., Orbis Castellanos F. et al. Review of the treatment of liver hydatid cysts. World J Gastroenterol. 2015;21(1):124–31. DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.124

7 Vennarecci G., Manfredelli S., Guglielmo N., Laurenzi A., Goletti D., Ettorre G.M. Major liver resection for recurrent hydatid cyst of the liver after suboptimal treatment. Updates Surg. 2016;68(2):179–84. DOI: 10.1007/s13304-016-0368-x

8 Georgiou G.K., Lianos G.D., Lazaros A., Harissis H.V., Mangano A., Dionigi G. et al. Surgical management of hydatid liver disease. Int J Surg. 2015;20:118–22. DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.06.058

9 Mohkam K., Belkhir L., Wallon M., Darnis B., Peyron F., Ducerf C. et al. Surgical management of liver hydatid disease: subadventitial cystectomy versus resection of the protruding dome. World J Surg. 2014;38(8):2113–21. DOI: 10.1007/s00268-014-2509-z

10 Abdelraouf A., El-Aal A.A., Shoeib E.Y., Attia S.S., Hanafy N.A., Hassani M. et al. Clinical and serological outcomes with different surgical approaches for human hepatic hydatidosis. Rev Soc Bras Med Trop. 2015;48(5):587–93. DOI: 10.1590/0037-8682-0223-2015

11 Pang Q., Jin H., Man Z., Wang Y., Yang S., Li Z. et al. Radical versus conservative surgical treatment of liver hydatid cysts: a meta-analysis. Front Med. 2018;12(3):350–9. DOI: 10.1007/s11684-017-0559-y

12 Manterola C., Otzen T., Munoz G., Alanis M., Kruuse E., Figueroa G. Surgery for hepatic hidatidosis. Risk factors and variables associated with postoperative morbidity. Overview of the existing evidence. Cir Esp. 2017;95(10):566–76. DOI: 10.1016/j.ciresp.2017.08.009

13 Toro A., Schembari E., Mattone E., Di Carlo I. Hydatid cyst of the liver: a challenge that can be amplified shifting from open to laparoscopic surgery. World J Surg. 2018;42(9):3056–7. DOI: 10.1007/s00268-018-4542-9

14 Sormaz I.C., Avtan L. Minimally-invasive treatment of hepatic hydatid disease with Perforator-Grinder-Aspirator Apparatus and follow-up of 42 patients. Acta Gastroenterol Belg. 2017;80(4):477–80. PMID: 29560642

15 Krasniqi A., Bicaj B., Limani D., Maxhuni M., Rrusta A., Hoxha F. et al. The role of perioperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography and biliary drainage in large liver hydatid cysts. Scientific World Journal. 2014;2014:301891. DOI: 10.1155/2014/301891

16 Sokouti M., Sadeghi R., Pashazadeh S., Abadi S.E.H., Sokouti M., Rezaei-Hachesu P. et al. A systematic review and meta-analysis on the treatment of liver hydatid cyst: Comparing laparoscopic and open surgeries. Arab J Gastroenterol. 2017;18(3):127–35. DOI: 10.1016/j.ajg.2017.09.010

17 Abdelraouf A., Boraii S., Elgohary H., Mogahed M., Elkholy A., Hamdy H. et al. Evaluation of packing the residual cavity after total or partial cyst resection in management of hepatic hydatid cystic disease. J Egypt Soc Parasitol. 2016;46(2):453–60. PMID: 30152955

18 Borham M.M. Comparison between omentoplasty and partial cystectomy and drainage (PCD) techenques in surgical management of hydatid cysts liver in endemic area (Yemen). J Egypt Soc Parasitol. 2014;44(1):145–50. PMID: 24961020

CC BY 4.0

https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-208-215

Развитие технологий искусственного интеллекта в онкологии и лучевой диагностике

И.В. Бузаев[1], В.В. Плечев[2], Р.М. Галимова[2], А.Р. Киреев[3], Л.Х. Юлдыбаев[4], А.Ф. Шайхулова[3], С.Г. Ахмерова[2]

[1] Республиканский кардиологический центр, Россия, 450106, Уфа, ул. Ст. Кувыкина, 96
[2] Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3
[3] Уфимский государственный авиационный технический университет, Россия, 450008, Уфа, ул. К. Маркса, 12
[4] Уфимский государственный нефтяной технический университет, Россия, 450062, Уфа, ул. Космонавтов, 1
Контакты: Бузаев Игорь Вячеславович, e-mail: igor@buzaev.com

Бузаев Игорь Вячеславович — *к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 1, ассистент кафедры госпитальной хирургии, e-mail: igor@buzaev.com, orcid.org/0000-0003-0511-9345*

Плечев Владимир Вячеславович — *д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии, e-mail: angio02@mail.ru, orcid.org/0000-0002-6716-4048*

Галимова Резида Маратовна — *ассистент кафедры неврологии, e-mail: rezida@galimova.com, orcid.org/0000-0003-2758-0351*

Киреев Айвар Рамилевич — *соискатель кафедры менеджмента и маркетинга, e-mail: mnhtnn@outlook.com, orcid.org/0000-0002-4005-9782*

Юлдыбаев Лев Хадыевич — *к.т.н., доцент кафедры математики, e-mail: yuldybaevlx@mail.ru, orcid.org/0000-0001-7581-9967*

Шайхулова Айгуль Фазировна — *к.т.н., ассистент кафедры технологии машиностроения, e-mail: Shaihulova@inbox.ru, orcid.org/0000-0002-3340-3880*

Ахмерова Светлана Герценовна — *д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения ИДПО, e-mail: ahm.63@mail.ru*

Резюме

Введение. **Индустриальная революция 4.0 произошла во многом благодаря внедрению методов искусственного интеллекта.**

Цель исследования. **Показать качественные перемены, которые произошли в последние 3 года в реализации методов искусственного интеллекта в здравоохранении путем исследования трендов по публикациям в базе данных PubMed.**

Материалы. **Все резюме статей с ключевым словом "artificial intelligence" были загружены в текстовые файлы из базы данных https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/. Путем обобщения ключевых слов мы классифицировали современные применения искусственного интеллекта в медицине. 78 420 резюме были извлечены из базы данных PubMed, в том числе 5558 обзоров, 304 рандомизированных исследования, 247 многоцентровых исследований. Затем были классифицированы типичные сферы применения.**

Результаты. **Интерес к теме искусственного интеллекта в индексированных в PubMed публикациях растет согласно закону развития инноваций. Количество неанглоязычных публикаций увеличивалось до 2008 года и было представлено на китайском, немецком, французском и русском языках. После 2008 года количество неанглоязычных публикаций снизилось в пользу англоязычных.**

Выводы. **В последние два-три года искусственный интеллект в практике принятия решений в медицине стал иметь реальное практическое применение. Кроме того, инструменты для создания систем принятия решений на базе методик искусственного интеллекта стали уже не диковинными и доступны не только математикам. Американское управление пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) одобрило ряд приложений к клинической практике. Это еще одна перемена, которая затронула не только ученых, но и практиков. Большинство таких приложений используется для анализа медицинских изображений, в том числе и в онкологии, и демонстрирует сравнимую точность с человеком специалистом. В статье представлена разработанная классификация применения технологий искусственного интеллекта.**

Ключевые слова: **искусственный интеллект, системы поддержки клинических решений, медицина, здравоохранение, база данных, поиск информации, классификация, aLYNX**

Для цитирования: **Бузаев И.В., Плечев В.В., Галимова Р.М., Киреев А.Р., Юлдыбаев Л.Х., Шайхулова А.Ф., Ахмерова С.Г. Развитие технологий искусственного интеллекта в онкологии и лучевой диагностике. Креативная хирургия и онкология. 2018;8(3):208–215. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-208-215**

Artificial Intelligence Developments in Medical Visualization and Oncology

Igor V. Buzaev[1], Vladimir V. Plechev[2], Rezida M. Galimova[2], Ayvar R. Kireev[3], Lev K. Yuldybaev[4], Aygul F. Shaykhulova[3], Svetlana G. Akhmerova[2]

[1] Republic Heart Centre, 96 S. Kuvykin str., 450106, Russian Federation
[2] Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation
[3] Ufa State Aviation Technical University, 12 K. Marx str., Ufa, 450008, Russian Federation
[4] Ufa State Petroleum Technical University, 1 Kosmonavtov str., Ufa, 450062, Russian Federation
Contacts: Buzaev Igor Vyacheslavovich, e-mail: igor@buzaev.com

Summary

Introduction. **The widespread adoption of Artificial Intelligence (AI) technologies forms the core of the so-called Industrial Revolution 4.0.**

The aim of this study **is to examine qualitative changes occurring over the last two years in the development of AI through an examination of trends in PubMed publications.**

Materials. **All abstracts with keyword "artificial intelligence" were downloaded from PubMed database https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ in the form of .txt files. In order to produce a generalisation of topics, we classified present applications of AI in medicine. To this end, 78,420 abstracts, 5558 reviews, 304 randomised controlled trials, 247 multicentre studies and 4137 other publication types were extracted. (Figure 1). Next, the typical applications were classified.**

Results. **Interest in the topic of AI in publications indexed in the PubMed library is increasing according to general innovation development principles. Along with English publications, the number of non-English publications continued to increase until 2018, represented especially by Chinese, German and French languages. By 2018, the number of non-English publications had started to decrease in favour of English publications. Implementations of AI are already being adopted in contemporary practice. Thus, AI tools have moved out of the theoretical realm to find mainstream application.**

Conclusions. **Tools for machine learning have become widely available to working scientists over the last two years. Since this includes FDA-approved tools for general clinical practice, the change not only affects to researchers but also clinical practitioners. Medical imaging and analysis applications already approved for the most part demonstrate comparable accuracy with the human specialist. A classification of developed AI applications is presented in the article.**

Keywords: **artificial intelligence; clinical decision support systems, medicine, public health, database, information retrieval, classification, aLYNX**

For citation: **Buzaev I.V., Plechev V.V., Galimova R.M., Kireev A.R., Yuldybaev L.K., Shaykhulova A.F., Akhmerova S.G. Artificial Intelligence Developments in Medical Visualization and Oncology. Creative Surgery and Oncology. 2018;8(3):208–215. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-208-215**

Buzaev Igor Vyacheslavovich — *Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Interventional Cardiology, Assistant lecturer of the Department of Hospital Surgery, e-mail: igor@buzaev.com, orcid.org/0000-0003-0511-9345*

Plechev Vladimir Vyacheslavovich — *Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, e-mail: angio02@mail.ru, orcid.org/0000-0002-6716-4048*

Galimova Rezida Maratovna — *Assistant lecturer of the Department of Neurology, e-mail: rezida@galimova.com, orcid.org/0000-0003-2758-0351*

Kireev Ayvar Ramilevich — *Applicant of the Department of Management and Marketing, e-mail: mnhtnn@outlook.com, orcid.org/0000-0002-4005-9782*

Yuldybaev Lev Khadyevich — **Candidate of Technical Sciences, Associate professor of the Department of Mathematics,** *e-mail: yuldybaevlx@mail.ru, orcid.org/0000-0001-7581-9967*

Shaykhulova Aigul Fazirovna — *Candidate of Technical Sciences, Assistant lecturer of the Department of Mechanical Design Technology, e-mail: Shaihulova@inbox.ru, orcid.org/0000-0002-3340-3880*

Akhmerova Svetlana Gertsenovna — *Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Public Health and Health Organization in the Institute of Additional Professional Education, e-mail: ahm.63@mail.ru*

Введение

Интеллект — ум, мыслительная способность, умственное начало у человека [1]…

Искусственный интеллект (ИИ) — теория разработки, а также сами разработанные компьютерные системы, способные осуществлять задачи, требующие обычно наличия человеческого разума для их решения, например зрительное восприятие, распознавание речи, принятие решений или перевод с одного языка на другой (https://en.oxforddictionaries.com/) [2].

С давних времен люди добывали и использовали знания для того, чтобы сделать жизнь легче. Мы почти уверены, что обобщение и мыслительные способности отличают нас от животных.

С давних времен люди делегировали искусственно созданным объектам — машинам то, что не хотели делать сами. Эти машины, при уважительном отношении и должном внимании, давали нам больше пользы, чем доставляли проблем.

С давних времен люди, передавая работу машинам, выполняли эти задачи по желанию. Они изобрели автомобили, но продолжают бегать для удовольствия, изобрели сельскохозяйственную технику и продолжают вручную ухаживать за своими садами, люди изобрели принтеры, но тем не менее продолжают рисовать карандашами. И вот приходит искусственный интеллект…

Есть ряд умственных задач, в которых человек не так совершенен, как хотелось бы. Многие из них тесно связаны с безопасностью и ответственностью. Люди склонны забывать и ограничены в обмене опытом [3, 4], они склонны к риску, и их решения зависят от уровня гормонов в крови [5], люди плохо обучаются в задачах с отложенной обратной связью (когда результат по времени значительно позже воздействия) [6, 7]. Человеческие реакции на потерю и приобретение нелинейны и зависят от «оформления» вопроса (prospect theory) [8]. Ряд когнитивных искажений хорошо изучен психологами [4]. Очевидно, что хорошей возможностью может быть использование искусственного интеллекта для помощи в этих умственных задачах. Одним из важных прорывов Индустриальной революции 4.0 явилось применение методов искусственного интеллекта. Эта революция затронула все аспекты нашей деятельности, и медицина — одна из них.

Системы ИИ могут включать формальные алгоритмы для задач, которые могут быть решены с помощью логических конструкций типа «если — то». Процесс решения задачи здесь — это движение от пункта до пункта, как у поезда на железной дороге. Эти алгоритмы быстры, и с их помощью можно получить объяснение, почему решение принято именно так. Люди также используют эти способы в повседневной жизни, когда не нуждаются в оценке и взвешивании большого количества факторов одновременно. Особенностью искусственного интеллекта являются алгоритмы нечеткой логики. Эти алгоритмы хорошо отражены в современной литературе. Так, F. Jiang et al. (2017) делит обработку естественного языка и машинное обучение. Со своими коллегами авторы статьи сделали срез различных алгоритмов, опубликованных в базе данных PubMed, и нашли наиболее часто используемую методологию: метод опорных векторов, нейронные сети, логистическую регрессию, дискриминантный анализ, линейную регрессию, метод случайного леса, наивный байесовский классификатор, метод ближайших соседей и скрытые марковские модели [9].

Цель и задачи исследования

Целью исследования явилось показать качественные изменения, которые произошли в последние 2 года в развитии искусственного интеллекта, исследуя тренды в литературе, индексированной в PubMed. Задачами было оценить динамику интереса к теме ИИ, динамику неанглоязычных публикаций и сферы применения ИИ в современной практике.

Материалы и методы

Исследованная литература:

- книги, связанные с темой [10, 11];
- патентный поиск в patents.google.com;
- специализированный журнал “Artificial intelligence”;
- база данных PubMed.

Все резюме статей с ключевыми словами “artificial intelligence” были загружены из базы данных PubMed в .txt файлы https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/. Далее нами была создана программа Microsoft Access Visual Basic для преобразования текста в реляционную базу данных. Затем был проведен анализ полученного набора данных MS SQL Server 2000. Набор данных включал имена всех авторов, mesh-тэги, год, язык, а также все слова по отдельности из названия и резюме. Эта информация была извлечена в таблицы, которые связали друг с другом уникальными ключами. Все неинформативные слова помечены как неинформативные, оставшиеся слова сгруппированы в обобщающие слова. Используя эти обобщения, мы классифицировали существующие сферы применения ИИ в медицине. Затем были написаны SQL-запросы для создания таблиц частот. С помощью этого метода мы классифицировали ИИ технологии.

Результаты

78 420 резюме были получены, из них 5558 обзоров, 304 рандомизированных исследования, 247 многоцентровых исследований (рис. 1). На рисунке 1 показан экспоненциальный рост к интересу в области ИИ, который немного замедлился в середине 2010 годов. Это проявление феномена s-образной кривой развития инновации, который показывает эффективность старой технологии и предсказывает либо стагнацию, либо новый этап развития [12].

Количество неанглоязычных публикаций увеличивалось до 2008 и было представлено на китайском, немецком, французском и русском языках. После 2008 количество неанглоязычных публикаций снизилось в пользу англоязычных (рис. 2).

Таблица 1 и рисунок 3 показывают, что около 2010 года интерес ИИ в онкологии вышел на первый план. Наи-

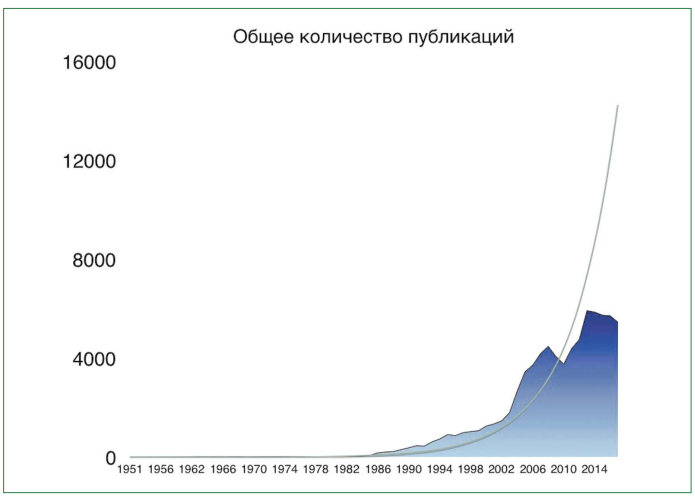

Рисунок 1. Общее количество публикаций по годам с ключевыми словами "artificial intelligence"
Figure 1. Total pubmed publications amount with "artificial intelligence" keyword

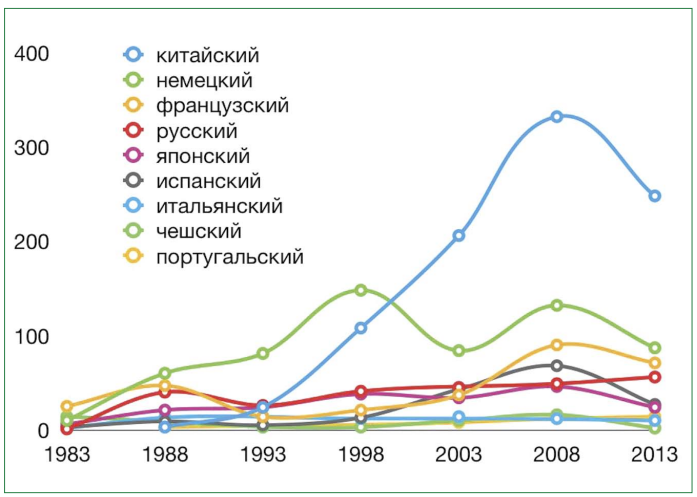

Рисунок 2. Динамика неанглоязычных публикаций
Figure 2. Dynamics of non-english language publications

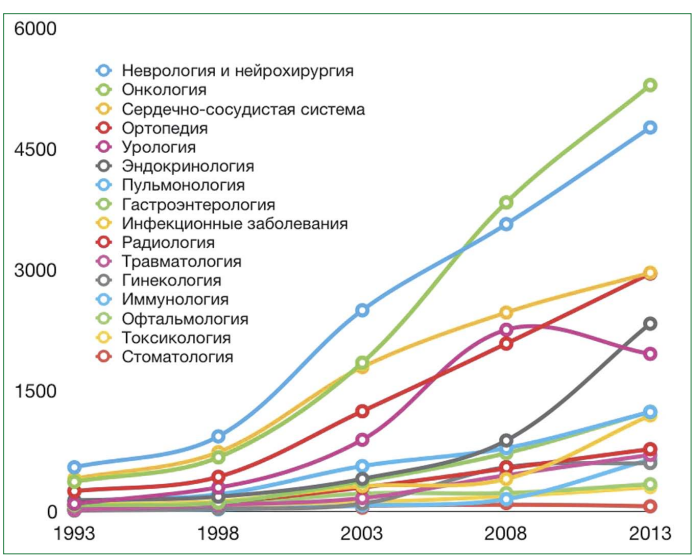

Рисунок 3. Интерес к теме искусственного интеллекта в различных областях
Figure 3. AI in different fields of medicine

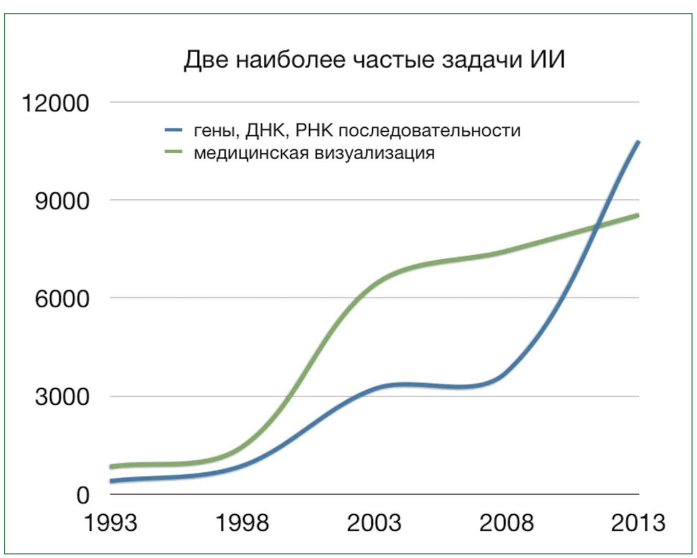

Рисунок 4. Наиболее частые задачи для ИИ по данным публикаций
Figure 4. Two the most frequent AI tasks

более очевидная причина — необходимость анализа данных медицинской визуализации с помощью обсуждаемой технологии. Наиболее часто это нацелено на распознавание опухолей на изображениях и анализ генома (рис. 4).

Из набора данных были выделены 809 451 mesh-тэг. Они были сгруппированы и добавлены в оставшийся набор ключевых слов. Затем мы выделили типичные сферы применения ИИ и классифицировали их. D. Poole [13] выделяет среди ИИ следующие подклассы. Во-первых, вычислительные машины с физическими двигателями и сенсорами, их принято называть роботами, например робот-доставщик или робот-пылесос. Во-вторых, компьютеры-советчики, экспертные системы с участием человека, который обеспечивает входной информацией и постановкой задачи, например диагностический ассистент. В-третьих, это может быть программа, которая работает в полностью компьютеризированном окружении — инфобот. Инфобот занимается поиском информации в компьютерных системах для обычных пользователей, например руководителей компаний.

Классификация задач ИИ

1. Управление и оптимизация:
- графы совпадений событий (совместной встречаемости) [14],
- кластеризация лечебного процесса,
- определение несоответствий в клинических рекомендациях [15],
- маркетинг и оценка доверия медицинскому учреждению [16],

	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2012	2013–2017	Всего
Неврология и нейрохирургия	547	931	2496	3565	4765	12 304
Онкология	368	671	1845	3834	5291	12 009
Сердечно-сосудистая система	405	735	1790	2468	2962	8360
Ортопедия	251	429	1243	2083	2952	6958
Урология	94	296	889	2254	1955	5488
Эндокринология	136	183	404	880	2330	3933
Пульмонология	131	212	562	786	1233	2924
Гастроэнтерология	77	108	374	723	1238	2520
Инфекционные заболевания	84	124	312	402	1191	2113
Радиология	75	115	297	548	772	1807
Травматология	19	79	165	448	701	1412
Гинекология	10	31	96	550	600	1287
Иммунология	23	25	72	152	644	916
Офтальмология	54	76	220	228	338	916
Токсикология	40	62	96	166	301	665
Стоматология	14	36	46	103	63	262

Таблица 1. Интерес к ИИ в различных областях медицины
Table 1. Interest in AI in different fields of medicine

- сбор данных,
- регистрация,
- планирование.

2. Анализ сигналов, кодирование, декодирование, фильтрация:
- тактильное чувство [17],
- кинестетическое чувство [18],
- вкусовые рецепторы [19],
- анализ изображений,
- определение контуров [20],
- сегментация [21],
- гистопатологическая идентификация рака [22],
- анализ звука,
- классификация звуков легких [23],
- анализ запахов,
- определение концентраций алкоголя [24],
- электронный нос [25],
- анализ выдыхаемого воздуха [26, 27].

3. Детекция, идентификация:
- эпидемиология,
- определение носителей талассемии [28].

4. Предсказание, прогноз, моделирование, симуляция, картирование:
- моделирование риска, например риск рака [29],
- моделирование заболевания,
- проводящие пути мозга при аутизме [30].

5. Классификация, кластеризация, сегментация.

6. Мониторирование и контроль:
- телемедицина [31].

7. Анализ текстов и обработка естественного языка:
- намерения в тексте из обсуждений онлайн [32],
- семантика медицинских текстов [33],
- получение статистических данных из свидетельств о смерти [34],
- автоматическая классификация отчетов в радиологии [35],
- классификация многоязыковых медицинских документов [36],
- связи данных в медицинских записях [31],
- обработка естественного языка (обобщение, классификация текстов, определение взаимоотношений).

8. Медицинские устройства:
- интернет медицинских устройств (IoHT) [37],
- умный дом и раннее обнаружение патологии у престарелых [38],
- переносные устройства и мобильные приложения.

9. Поддержка клинических решений и экспертные системы:
- ретинопатия и артериовенозное соотношение [39],
- стентирование или аортокоронарное шунтирование [40].

10. Диагностика
- диагностическая маркировка [41],
- диагностика по распознаванию последовательностей [42],
- усталость человека по слежению за его взглядом [43],
- корреляция между болезнями,
- раннее определение аномалий в поведении [38],
- ранние индикаторы и прогрессирование паркинсонизма [44].

11. Лечение:
- терапия,
- автоматическая анестезия [45],
- хирургия,
- роботизированная (Remebot, робот для навигации и ориентации в нейрохирургии) [46],
- реабилитация,
- протезы.

12. Автоматизация вышеизложенных задач.

Настоящее

Глубокое обучение достигло прорывов во многих исторически сложных областях машинного обучения. Достигнут почти человеческий уровень классификации изображений, распознавания речи, а также вождения, созданы цифровые ассистенты, такие как Google Now и Amazon Alexa, улучшены результаты поиска по сети и возможность ответа на вопросы на естественном языке, кроме того, ИИ превзошел человека в игре го [11].

Что нового?

Во-первых, инструменты для разработки ИИ. В настоящий момент эти инструменты уже не диковинка и не космические инструменты будущего. С 2015 года доступны быстрые алгоритмы Tensor Flow (https://tensorflow.rstudio.com/) или Keras. Оба написаны с открытым кодом и бесплатны. Tensor Flow, например, — это простая к развертыванию и использованию на различных платформах рабочая среда для машинного обучения, выпущенная компанией Google. Ее можно легко поставить даже на переносной компьютер.

В 2017 году компания Apple предложила платформу CoreML на Xcode. С помощью Core ML разработчик может интегрировать уже обученную модель ИИ в свое приложение [47]. Также компания Apple уже предлагает такие платформы, как Vision для анализа изображений, Natural Language для обработки естественного языка. Программная платформа Vision позволяет разработчику включить в свое приложение готовые подпрограммы для распознаваний лиц, текста, штрихкодов, регистрации изображений и отслеживания предмета. Кроме того, в эту библиотеку Core ML включены модели для классификации и идентификации объектов.

Язык «R» является бесплатным инструментом статистической обработки с открытым кодом, доступным на сайте проекта CRAN, он позволяет подключить библиотеки Tensor Flow или Keras. Руководства, как начать исследование в этой области, также доступны [11]. Существуют открытые базы данных региональных регистров, которые можно использовать для машинного обучения [40].

Во-вторых, появился ИИ для клинического использования. В апреле 2018 года IDx-DR стала первым продуктом, разрешенным к маркетингу Американским управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами (FDA), который допущен к интерпретации изображений без необходимости участия врача. Это позволяет использовать его учреждениями здравоохранения, которые обычно не занимались офтальмологией [48].

В феврале 2018 года FDA разрешила к маркетингу программное обеспечение для поддержки клинического решения для оповещения о возможном остром нарушении мозгового кровообращения у пациентов [49].

OsteoDetect — это диагностическое программное обеспечение, которое использует алгоритмы ИИ для анализа двухмерных рентгеновских снимков о признаках перелома костей, в частности лучевой кости, частой локализации перелома в области запястья. Программа маркирует расположение перелома на снимке и помогает медицинскому работнику в обнаружении и постановке диагноза. Программа также одобрена FDA 24 мая 2018 года [50].

Среди российских систем ИИ для поддержки клинических решений можно выделить систему автоматического нахождения и классификации образов спектрограмм комбинационного рассеяния света (раман-спектроскопии) для детекции и классификации опухолевой и неопухолевой ткани со специфичностью и чувствительностью более 92 %. Для решения поставленной задачи в качестве искусственной нейронной сети авторы использовали двуслойный персептрон на базе Tensor Flow [51].

Среди российских разработок следует отметить систему «третье мнение» (https://3opinion.ru/ru/) которая заявлена авторами как «Первая медицинская нейросеть, которая выявляет патологические состояния на уровне ведущих специалистов, учится непрерывно 24 часа в сутки, не устает и не болеет» [52].

Будущее… Наиболее фантастическим использованием искусственного интеллекта в медицине был бы перенос человеческого разума из больных и смертных человеческих тел в системы, которые легко чинить, улучшать и соединять между собой. Гипотетически возможность сканирования нейронов, синапсов и их моделирование с воссозданием в машине не противоречит законам природы. Кремний находится в одном столбце таблицы Менделеева с углеродом и имеет много общих свойств. Возможно, с развитием технологий кибернетических организмов, когда-нибудь, мы выделим углеродную и кремниевую формы жизни.

Заключение

Онкология и лучевая диагностика являются отраслями, где интерес в разработке систем, использующих методологию искусственного интеллекта, лидирует. В последние два-три года появились инструменты, доступные как для обычных врачей, так и для ученых, позволяющие пользоваться этой технологией.

Американское управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами одобрило ряд приложений к клинической практике. Это еще одна перемена, которая затронула не только ученых, но и практиков. Большинство таких приложений используются для анализа медицинских изображений и демонстрируют сравнимую точность со специалистом человеком.

Мы должны помнить слова Далай ламы: «Технологии значительно улучшили человеческие способности. Они сделали проще многое. Но технология не может создавать сострадание». Кому мы бы доверили клиническое решение: машине, которая делает меньше ошибок, но не несет ответственности, или человеку, который может сделать больше ошибок, но…

Список литературы

1 Ожегов С.И., Шведова Н.Ю. Толковый словарь русского языка. 4-е изд. М., 1997–1999.
2 Stevenson A. (ed.) Oxford Dictionary of English. Oxford University Press, 2010.
3 Kruger J., Dunning D. Unskilled and unaware of it: how difficulties in recognizing one's own incompetence lead to inflated self-assessments. J Pers Soc Psychol. 1999;77(6):1121–34. PMID: 10626367
4 Tversky A., Kahneman D. Judgement under uncertainty: Heuristics and biases. Sciences. 1974;185(4157):1124–31. DOI: 10.1126/science.185.4157.1124
5 Kosfeld M., Heinrichs M., Zak P.J., Fischbacher U., Fehr E. Oxytocin increases trust in humans. Nature. 2005;435(7042):673–6. DOI: 10.1038/nature03701
6 Clarke A.M., Friedrich J., Senn W., Tartaglia E.M., Marchesotti S., Herzog M.H. Human learning in non-Markovian decision making. Available from: http://www.stat.columbia.edu/~johannes/docs/rldm2013.pdf
7 Clarke A.M., Friedrich J., Tartaglia E.M., Marchesotti S., Senn W., Herzog M.H. Human and machine learning in non-markovian decision making. PLoS One. 2015;10(4):e0123105. DOI: 10.1371/journal.pone.0123105
8 Kotler P., Keller K.L. Marketing Management. 15-th ed. Edinburgh: Pearson Education Limited, 2016.
9 Jiang F., Jiang Y., Zhi H., Dong Y., Li H., Ma S. et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. Stroke Vasc Neurol. 2017;2(4):230–43. DOI: 10.1136/svn-2017-000101
10 Goodfellow I., Bengio Y., Courville A. Deep Learning. MIT Press, 2016.
11 Chollet F., Allaire J.J. (eds) Deep Learning with R. Manning Publications, 2017.
12 Селиванов С.Г., Гузаиров М.Б., Кутин А.А. Инноватика: учебник для вузов. 2-е изд. М.: Машиностроение, 2008.
13 Poole D., Mackworth A., Goebel R. Computational Intelligence: a logical approach. New York: Oxford University Press, 1998.

14 Duque A., Stevenson M., Martinez-Romo J., Araujo L. Co-occurrence graphs for word sense disambiguation in the biomedical domain. Artif Intell Med. 2018;87:9–19. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.03.002

15 Tsopra R., Lamy J.-B., Sedki K. Using preference learning for detecting inconsistencies in clinical practice guidelines: Methods and application to antibiotherapy. Artif Intell Med. 2018;89:24–33. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.04.013

16 Yazdanparast R., Abdolhossein Zadeh S., Dadras D., Azadeh A. An intelligent algorithm for identification of optimum mix of demographic features for trust in medical centers in Iran. Artif Intell Med. 2018;88:25–36. DOI:10.1016/j.artmed.2018.04.006

17 De Rossi D., Domenici C., Chiarelli P. Analogs of biological tissues for mechanoelectrical transduction: tactile sensors and muscle-like actuators. In: Sensors and sensory systems for advanced robots. Springer, 1988. P. 201–18.

18 Giorgino T., Quaglini S., Lorassi F., De Rossi D. Experiments in the detection of upper limb posture through kinestetic strain sensors. In: International Workshop on Wearable and Implantable Body Sensor Networks (BSN'06). Cambridge, MA, 2006. P. 4–12. DOI: 10.1109/BSN.2006.25

19 Riul A., dos Santos D.S., Wohnrath K., Di Tommazo R., Carvalho A.C.P.L.F., Fonseca F.J. et al. Artificial taste sensor: efficient combination of sensors made from Langmuir — Blodgett films of conducting polymers and a ruthenium complex and self-assembled films of an azobenzene-containing polymer. Langmuir. 2002;18(1):239–45. DOI: 10.1021/la011017d

20 Liang F., Qian P., Su K.H., Baydoun A., Leisser A., Van Hedent S. et al. Abdominal, multi-organ, auto-contouring method for online adaptive magnetic resonance guided radiotherapy: An intelligent, multi-level fusion approach. Artif Intell Med. 2018;90:34–41. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.07.001

21 Piórkowski A. A statistical dominance algorithm for edge detection and segmentation of medical images. In: Piętka E., Badura P., Kawa J., Wieclawek W. (eds) Information Technologies in Medicine. Springer;2016:3–14.

22 Gandomkar Z., Brennan P.C., Mello-Thoms C. MuDeRN: Multi-category classification of breast histopathological image using deep residual networks. Artif Intell Med. 2018;88:14–24. DOI:10.1016/j.artmed.2018.04.005

23 Bardou D., Zhang K., Ahmad S.M. Lung sounds classification using convolutional neural networks. Artif Intell Med. 2018;88:58–69. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.04.008

24 Sundgren H., Winquist F., Lukkari I., Lundstrom I. Artificial neural networks and gas sensor arrays: quantification of individual components in a gas mixture. Measur Sci Technol. 1991;2(5):464. DOI: 10.1088/0957-0233/2/5/008

25 Gardner J.W., Shin H.W., Hines E.L. An electronic nose system to diagnose illness. Sensors Actuators B: Chemical. 2000;70(1):19–24. DOI: 10.1016/S0925-4005(00)00548-7

26 Di Francesco F., Fuoco R., Trivella M.G., Ceccarini A. Breath analysis: trends in techniques and clinical applications. Microchem J. 2005;79(1):405–10. DOI: 10.1016/j.microc.2004.10.008

27 Копылов Ф.Ю., Сыркин А.Л., Чомахидзе П.Ш., Быкова А.А., Щекочихин Д.Ю., Шалтаева Ю.Р. и др. Протонная масс-спектрометрия выдыхаемого воздуха в диагностике хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2016;56(5):37–41. DOI: 10.18565/cardio.2016.5.37-41

28 AlAgha A.S., Faris H., Hammo B.H., Al-Zoubi A.M. Identifying β-thalassemia carriers using a data mining approach: The case of the Gaza Strip, Palestine. Artif Intell Med. 2018;88:70–83. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.04.009

29 Richter A.N., Khoshgoftaar T.M. A review of statistical and machine learning methods for modeling cancer risk using structured clinical data. Artif Intell Med. 2018;90:1–14. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.06.002

30 Askari E., Setarehdan S.K., Ali Sheikhani, Mohammadi M.R., Teshnehlab M. Modeling the connections of brain regions in children with autism using cellular neural networks and electroencephalography analysis. Artif Intell Med. 2018;89:40–50. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.05.003

31 He B., Guan Y., Dai R. Classifying medical relations in clinical text via convolutional neural networks. Artif Intell Med. 2018 May 18 [in Press]. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.05.001

32 Epure E.V., Compagno D., Salinesi C., Deneckere R., Bajec M., Žitnik S. Process models of interrelated speech intentions from online health-related conversations. Artif Intell Med. 2018 July 18 [in Press]. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.06.007

33 Denecke K., van Harmelen F. Recent advances in extracting and processing rich semantics from medical texts. Artif Intell Med. 2018 Aug 3. pii: S0933-3657(18)30441-X. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.07.004

34 Koopman B., Zuccon G., Nguyen A., Bergheim A., Grayson N. Extracting cancer mortality statistics from death certificates: A hybrid machine learning and rule-based approach for common and rare cancers. Artif Intell Med. 2018;89:1–9. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.04.011

35 Gerevini A.E., Lavelli A., Maffi A., Maroldi R., Minard A.-L., Serina I. et al. Automatic classification of radiological reports for clinical care. Artif Intell Med. 2018. June 7 [in Press]. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.05.006

36 García M.A.M., Rodríguez R.P., Rifón L.A. Leveraging Wikipedia knowledge to classify multilingual biomedical documents. Artif Intell Med. 2018;88:37–57. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.04.007

37 da Costa C.A., Pasluosta C.F., Eskofier B., da Silva D.B., da Rosa Righi R. Internet of Health Things: toward intelligent vital signs monitoring in hospital wards. Artif Intell Med. 2018;89:61–9. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.05.005

38 Hela S., Amel B., Badran R. Early anomaly detection in smart home: A causal association rule-based approach. Artif Intell Med. 2018 June 29 [in Press]. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.06.001

39 Akbar Sh., Akram M.U., Sharif M., Tari A., Khan Sh.A. Decision support system for detection of hypertensive retinopathy using arteriovenous ratio. Artif Intell Med. 2018;90:15–24. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.06.004

40 Buzaev I.V., Plechev V.V., Nikolaeva I.E., Galimova R.M. Artificial intelligence: Neural network model as the multidisciplinary team member in clinical decision support to avoid medical mistakes. Chronic Dis Transl Med. 2016;2(3):166–72. DOI: 10.1016/j.cdtm.2016.09.007

41 Jun Guo, Xuan Yuan, Xia Zheng, Pengfei Xu, Yun Xiao, Baoying Liu. Diagnosis labeling with disease-specific characteristics mining. Artif Intell Med. 2018;90:25–33. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.06.006

42 Luo M., Zhao R. A distance measure between intuitionistic fuzzy sets and its application in medical diagnosis. Artif Intell Med. 2018;89:34–9. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.05.002

43 Yamada Y., Kobayashi M. Detecting mental fatigue from eye-tracking data gathered while watching video: evaluation in younger and older adults. Artif Intell Med. 2018. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.06.005

44 Valmarska A., Miljkovic D., Konitsiotis S., Gatsios D., Lavrač N., Robnik-Šikonja M. Symptoms and medications change patterns for Parkinson's disease patients stratification. Artif Intell Med. 2018 May 23. pii: S0933-3657(17)30587-0. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.04.010

45 Mendez J.A., Leon A., Marrero A., Gonzalez-Cava J.M., Reboso J.A., Estevez J.I. et al. Improving the anesthetic process by a fuzzy rule based medical decision system. Artif Intell Med. 2018;84:159–70. DOI: 10.1016/j.artmed.2017.12.005

46 AI Is Here — Are You Ready? Chinafrica. 2018;10:24.

47 Capodanno D., Di Salvo M.E., Cincotta G., Miano M., Tamburino C., Tamburino C. Usefulness of the SYNTAX score for predicting clinical outcome after percutaneous coronary intervention of unprotected left main coronary artery disease. Circ Cardiovasc Interv. 2009;2(4):302–8. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.847137

48 FDA permits marketing of artificial intelligence-based device to detect certain diabetes-related eye problems [Internet]. April 11, 2018. Available from: https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm604357.htm

49 FDA permits marketing of clinical decision support software for alerting providers of a potential stroke in patients [Internet]. February 13, 2018. Available from: https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm596575.htm

50 FDA permits marketing of artificial intelligence algorithm for aiding providers in detecting wrist fractures [Internet]. May 24, 2018. Available from: https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm608833.htm

51 Павлов В.Н., Билялов А.Р., Гильманова Р.Ф., Якупов Р.Р., Ковтуненко А.С., Биемеев А.Т. и др. Использование интеллектуальных методов обработки данных раман-спектроскопии для диагностики злокачественных опухолей. Медицинский вестник Башкортостана. 2018;13(3):43–7.

52 Третье мнение — платформа для распознавания медицинских изображений. [cited 26.10.2018]. Available from: https://3opinion.ru/ru

References

1 Ozhegov N.I. Shvedova N.Yu. Explanatory Dictionary of the Russian Language. 4th ed. Moscow, 1997–1999. (in Russ.)

2 Stevenson A. (ed.) Oxford Dictionary of English. Oxford University Press, 2010.

3 Kruger J., Dunning D. Unskilled and unaware of it: how difficulties in recognizing one's own incompetence lead to inflated self-assessments. J Pers Soc Psychol. 1999;77(6):1121–34. PMID: 10626367

4 Tversky A., Kahneman D. Judgement under uncertainty: Heuristics and biases. Sciences. 1974;185(4157):1124–31. DOI: 10.1126/science.185.4157.1124

5 Kosfeld M., Heinrichs M., Zak P.J., Fischbacher U., Fehr E. Oxytocin increases trust in humans. Nature. 2005;435(7042):673–6. DOI: 10.1038/nature03701

6 Clarke A.M., Friedrich J., Senn W., Tartaglia E.M., Marchesotti S., Herzog M.H. Human learning in non-Markovian decision making. Available from: http://www.stat.columbia.edu/~johannes/docs/rldm2013.pdf

7 Clarke A.M., Friedrich J., Tartaglia E.M., Marchesotti S., Senn W., Herzog M.H. Human and machine learning in non-markovian decision making. PLoS One. 2015;10(4):e0123105. DOI: 10.1371/journal.pone.0123105

8 Kotler P., Keller K.L. Marketing Management. 15th ed. Edinburgh: Pearson Education Limited, 2016.

9 Jiang F., Jiang Y., Zhi H., Dong Y., Li H., Ma S. et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. Stroke Vasc Neurol. 2017;2(4):230–43. DOI: 10.1136/svn-2017-000101

10 Goodfellow I., Bengio Y., Courville A. Deep Learning. MIT Press, 2016.

11 Chollet F., Allaire J.J. (eds.) Deep Learning with R. Manning Publications, 2017.

12 Selivanov S.G., Guzairov M.B., Kutin A.A. Innovatics. The university textbook. Moscow: Machinostroyeniye, 2007. (in Russ.)

13 Poole D., Mackworth A., Goebel R. Computational Intelligence: a logical approach. New York: Oxford University Press, 1998.

14 Duque A., Stevenson M., Martinez-Romo J., Araujo L. Co-occurrence graphs for word sense disambiguation in the biomedical domain. Artif Intell Med. 2018;87:9–19. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.03.002

15 Tsopra R., Lamy J.-B., Sedki K. Using preference learning for detecting inconsistencies in clinical practice guidelines: Methods and application to antibiotherapy. Artif Intell Med. 2018;89:24–33. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.04.013

16 Yazdanparast R., Abdolhossein Zadeh S., Dadras D., Azadeh A. An intelligent algorithm for identification of optimum mix of demographic features for trust in medical centers in Iran. Artif Intell Med. 2018;88:25–36. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.04.006

17 De Rossi D., Domenici C., Chiarelli P. Analogs of biological tissues for mechanoelectrical transduction: tactile sensors and muscle-like actuators. In: Sensors and sensory systems for advanced robots. Springer, 1988. P. 201–18.

18 Giorgino T., Quaglini S., Lorassi F., De Rossi D. Experiments in the detection of upper limb posture through kinestetic strain sensors. In: International Workshop on Wearable and Implantable Body Sensor Networks (BSN'06). Cambridge, MA, 2006. P. 4–12. DOI: 10.1109/BSN.2006.25

19 Riul A., dos Santos D.S., Wohnrath K., Di Tommazo R., Carvalho A.C.P.L.F., Fonseca F.J. et al. Artificial taste sensor: efficient combination of sensors made from Langmuir — Blodgett films of conducting polymers and a ruthenium complex and self-assembled films of an azobenzene-containing polymer. Langmuir. 2002;18(1):239–45. DOI: 10.1021/la011017d

20 Liang F., Qian P., Su K.H., Baydoun A., Leisser A., Van Hedent S. et al. Abdominal, multi-organ, auto-contouring method for online adaptive magnetic resonance guided radiotherapy: An intelligent, multi-level fusion approach. Artif Intell Med. 2018;90:34–41. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.07.001

21 Piórkowski A. A statistical dominance algorithm for edge detection and segmentation of medical images. In: Piętka E., Badura P., Kawa J., Wieclawek W. (eds) Information Technologies in Medicine. Springer, 2016. P. 3–14.

22 Gandomkar Z., Brennan P.C., Mello-Thoms C. MuDeRN: Multi-category classification of breast histopathological image using deep residual networks. Artif Intell Med. 2018;88:14–24. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.04.005

23 Bardou D., Zhang K., Ahmad S.M. Lung sounds classification using convolutional neural networks. Artif Intell Med. 2018;88:58–69. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.04.008

24 Sundgren H., Winquist F., Lukkari I., Lundstrom I. Artificial neural networks and gas sensor arrays: quantification of individual components in a gas mixture. Measur Sci Technol. 1991;2(5):464. DOI: 10.1088/0957-0233/2/5/008

25 Gardner J.W., Shin H.W., Hines E.L. An electronic nose system to diagnose illness. Sensors Actuators B: Chemical. 2000;70(1):19–24. DOI: 10.1016/S0925-4005(00)00548-7

26 Di Francesco F., Fuoco R., Trivella M.G., Ceccarini A. Breath analysis: trends in techniques and clinical applications. Microchem J. 2005;79(1):405–10. DOI: 10.1016/j.microc.2004.10.008

27 Kopylov Ph.Yu., Syrkin A.L., Chomakhidze P.Sh., Bykova A.A., Shhekochihin D. Yu., Shaltaeva Yu.R. et al. Proton transfer reaction mass spectrometry of exhaled breath in diagnostics of heart failure. Kardiologiia. 2016;56(5):37–41. (in Russ.). DOI: 10.18565/cardio.2016.5.37-41

28 AlAgha A.S., Faris H., Hammo B.H., Al-Zoubi A.M. Identifying β-thalassemia carriers using a data mining approach: The case of the Gaza Strip, Palestine. Artif Intell Med. 2018;88:70–83. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.04.009

29 Richter A.N., Khoshgoftaar T.M. A review of statistical and machine learning methods for modeling cancer risk using structured clinical data. Artif Intell Med. 2018;90:1–14. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.06.002

30 Askari E., Setarehdan S.K., Ali Sheikhani, Mohammadi M.R., Teshnehlab M. Modeling the connections of brain regions in children with autism using cellular neural networks and electroencephalography analysis. Artif Intell Med. 2018;89:40–50. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.05.003

31 He B., Guan Y., Dai R. Classifying medical relations in clinical text via convolutional neural networks. Artif Intell Med. 2018 May 18 [in Press]. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.05.001

32 Epure E.V., Compagno D., Salinesi C., Deneckere R., Bajec M., Žitnik S. Process models of interrelated speech intentions from online health-related conversations. Artif Intell Med. 2018 July 18 [in Press]. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.06.007

33 Denecke K., van Harmelen F. Recent advances in extracting and processing rich semantics from medical texts. Artif Intell Med. 2018 Aug 3. pii: S0933-3657(18)30441-X. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.07.004

34 Koopman B., Zuccon G., Nguyen A., Bergheim A., Grayson N. Extracting cancer mortality statistics from death certificates: A hybrid machine learning and rule-based approach for common and rare cancers. Artif Intell Med. 2018;89:1–9. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.04.011

35 Gerevini A.E., Lavelli A., Maffi A., Maroldi R., Minard A.-L., Serina I. et al. Automatic classification of radiological reports for clinical care. Artif Intell Med. 2018. June 7 [in Press]. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.05.006

36 García M.A.M., Rodríguez R.P., Rifón L.A. Leveraging Wikipedia knowledge to classify multilingual biomedical documents. Artif Intell Med. 2018;88:37–57. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.04.007

37 da Costa C.A., Pasluosta C.F., Eskofier B., da Silva D.B., da Rosa Righi R. Internet of Health Things: toward intelligent vital signs monitoring in hospital wards. Artif Intell Med. 2018;89:61–9. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.05.005

38 Hela S., Amel B., Badran R. Early anomaly detection in smart home: A causal association rule-based approach. Artif Intell Med. 2018 June 29 [in Press]. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.06.001

39 Akbar Sh., Akram M.U., Sharif M., Tari A., Khan Sh.A. Decision support system for detection of hypertensive retinopathy using arteriovenous ratio. Artif Intell Med. 2018;90:15–24. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.06.004

40 Buzaev I.V., Plechev V.V., Nikolaeva I.E., Galimova R.M. Artificial intelligence: Neural network model as the multidisciplinary team member in clinical decision support to avoid medical mistakes. Chronic Dis Transl Med. 2016;2(3):166–72. DOI: 10.1016/j.cdtm.2016.09.007

41 Jun Guo, Xuan Yuan, Xia Zheng, Pengfei Xu, Yun Xiao, Baoying Liu. Diagnosis labeling with disease-specific characteristics mining. Artif Intell Med. 2018;90:25–33. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.06.006

42 Luo M., Zhao R. A distance measure between intuitionistic fuzzy sets and its application in medical diagnosis. Artif Intell Med. 2018;89:34–9. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.05.002

43 Yamada Y., Kobayashi M. Detecting mental fatigue from eye-tracking data gathered while watching video: evaluation in younger and older adults. Artif Intell Med. 2018. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.06.005

44 Valmarska A., Miljkovic D., Konitsiotis S., Gatsios D., Lavrač N., Robnik-Šikonja M. Symptoms and medications change patterns for Parkinson's disease patients stratification. Artif Intell Med. 2018 May 23. pii: S0933-3657(17)30587-0. DOI: 10.1016/j.artmed.2018.04.010

45 Mendez J.A., Leon A., Marrero A., Gonzalez-Cava J.M., Reboso J.A., Estevez J.I. et al. Improving the anesthetic process by a fuzzy rule based medical decision system. Artif Intell Med. 2018;84:159–70. DOI: 10.1016/j.artmed.2017.12.005

46 AI Is Here — Are You Ready? Chinafrica. 2018;10:24.

47 Capodanno D., Di Salvo M.E., Cincotta G., Miano M., Tamburino C., Tamburino C. Usefulness of the SYNTAX score for predicting clinical outcome after percutaneous coronary intervention of unprotected left main coronary artery disease. Circ Cardiovasc Interv. 2009;2(4):302–8. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.847137

48 FDA permits marketing of artificial intelligence-based device to detect certain diabetes-related eye problems [Internet]. April 11, 2018. Available from: https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm604357.htm

49 FDA permits marketing of clinical decision support software for alerting providers of a potential stroke in patients [Internet]. February 13, 2018. Available from: https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm596575.htm

50 FDA permits marketing of artificial intelligence algorithm for aiding providers in detecting wrist fractures [Internet]. May 24, 2018. Available from: https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm608833.htm

51 Pavlov V.N., Bilyalov A.R., Gilmanova R.F., Yakupov R.R., Kovtunenko A.S., Bikmeev A.T. et al. The use of intelligent data processing techniques of raman spectroscopy for the diagnosis of malignant tumors. Bashkortostan Medical Journal. 2018;13(3):43–7. (in Russ.)

52 Third Opinion — Medical Image Recognition Platform. [cited 26.10.2018]. Available from: https://3opinion.ru/ru

CC BY 4.0

https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-216-224

Новые аспекты в механизмах ишемического и реперфузионного повреждения миокарда

Т.А. Ягудин[1], А.Т.Шабанова[1], Хонг-Ю Лиу[2]

[1] Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3
[2] Харбинский медицинский университет, Китай, 150081, Хэйлунцзян, Харбин, ул. Южень, 23
Контакты: Ягудин Тимур Альбертович, тел.: +7 (927) 334-49-50, e-mail: Timk7@list.ru

Ягудин Тимур Альбертович — *аспирант второго года обучения кафедры госпитальной хирургии, тел.: +7 (927) 334-49-50, e-mail: Timk7@list.ru*

Шабанова Азалия Талгатовна — *аспирант второго года обучения кафедры поликлинической и неотложной педиатрии с курсами ИДПО*

Хонг-Ю Лиу — *MD, Ph.D, отделение сердечно-сосудистой хирургии больницы № 1, e-mail: hyliu1963@163.com*

Резюме

Введение. **В статье представлен современный анализ литературы относительно патофизиологии ишемического и реперфузионного повреждения (ИРП) миокарда, который сосредоточен на возможной роли кальпаиновой системы и окислительного стресса. Были предложены несколько вариантов развития процессов, включая цитозольный и митохондриальную Ca^{2+}-перегрузку, выпуск реактивного кислородного стресса, острую воспалительную реакцию и ухудшение метаболизма. Совместное воздействие всего перечисленного производит необратимое ишемическое и реперфузированное повреждение кардиомиоцитов.**

Материалы и методы. **Была экспериментально исследована роль кальпаиновой системы в создании миокардиального ИРП. Обнаружено, что субстраты активного кальпаина играют весомую роль в процессах клеточного цикла, апоптоза и дифференцирования, они отрицательно сказываются на функциях кардиомиоцитов. Кальпаиновая система — часть интегрированной протеолитической системы, которая является критической в отношениях между структурой и функцией кардиального саркомера. Бесконтрольная активация кальпаина вовлекает в патофизиологию множество сердечно-сосудистых нарушений. Ингибитор кальпаина, как показывали исследования, уменьшает риск «оглушения» миокарда и размер зоны инфаркта после ишемии реперфузии. Как известно, следствием ИРП является острый инфаркт миокарда (ОИМ), который занимает ведущую роль в сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), а также является одной из основных причин смертности населения. Понимание точных патофизиологических механизмов остается актуальной проблемой для клинических врачей. На сегодняшний день механизмы ИРП не полностью известны, что создает определенные трудности в дальнейшей тактике лечения и профилактике. Кроме того, миокардиальное ИРП является важным вопросом и для патологоанатомической службы, так как внезапная коронарная смерть может произойти несмотря на своевременную реперфузионную терапию после ОИМ.**

Заключение. **Развитие стратегий по созданию условий, ограничивающих степень повреждения миокардиальных тканей, заметно увеличивает способность сердца выдерживать ишемическое повреждение.**

Ключевые слова: **ишемия миокарда, реперфузия миокарда, кальпаиновая система, окислительный стресс, инфаркт миокарда**

Для цитирования: **Ягудин Т.А., Шабанова А.Т., Хонг-Ю Лиу.** Новые аспекты в механизмах ишемического и реперфузионного повреждения миокарда. **Креативная хирургия и онкология. 2018;8(3):216–224. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-216-224**

Novel Aspects of Cardiac Ischemia and Reperfusion Injury Mechanisms

Timur A.Yagudin[1], Azaliya T. Shabanova[1], Hong-Yu Liu[2]

[1] Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation
[2] Harbin Medical University, 23 Youzheng str., Haerbin Shi, Heilongjiang Sheng, 150081, China
Contacts: Yagudin Timur Albertovich, tel.: +7 (927) 334-49-50, e-mail: Timk7@list.ru

Yagudin Timur Albertovich —
Post-graduate student of the Department of Hospital Surgery,
tel.: +7 (927) 334-49-50,
e-mail: Timk7@list.ru

Shabanova Azaliya Talgatovna —
Post-graduate student of the Pediatric Outpatient and Emergency Department with the Course of Additional Professional Education

Hong-Yu Liu —
MD, Ph.D, Department of Cardiovascular Surgery of the First Affiliated Hospital,
e-mail: hyliu1963@163.com

Summary

Introduction. The present article, in which a contemporary analysis of the literature on the pathophysiology of ischemic and reperfusion injury (IRI) of the myocardium is presented, focuses on the possible role played by of the calpain system and oxidative stress. Several process development options were proposed, including cytosolic and mitochondrial Ca^{2+} overload, reactive oxygen stress release, acute inflammatory response and metabolic degradation. The combined effect of all of the above factors produces irreversible ischemic and reperfused damage of cardiomyocytes.

Materials and methods. The role of the calpain system in the creation of myocardial IRI was experimentally investigated. It was found that active calpain substrates play a significant role in the processes of cell cycle, apoptosis and differentiation, adversely affecting cardiomyocyte functionality. The calpain system is part of an integrated proteolytic system that is critical to the relationship between the structure and function of the cardiac sarcomere. Uncontrolled activation of calpain is indicated in the pathophysiology of many cardiovascular disorders. As shown by research, inhibitor calpain reduces the size of the zone of infarction following ischemia reperfusion and thus lessens the risk of "stunning" the myocardium. As is known, a consequence of IRI is acute myocardial infarction (AMI), which is a central factor in cardiovascular disease (CVD) and is one of the primary causes of mortality. Understanding the exact pathophysiological mechanisms remains an urgent problem for clinical physicians. To date, the mechanisms of IRI are not fully known, which creates certain difficulties in further treatment and prevention tactics. In addition, myocardial IRI is also an important issue for pathoanatomical service, since sudden coronary death can occur despite timely reperfusion therapy following AMI.

Conclusion. The development of strategies for creating conditions that limit the degree of damage to myocardial tissues significantly increases the ability of the heart to withstand ischemic damage.

Keywords: myocardial ischemia, myocardial reperfusion, calpain system, oxidative stress, myocardial infarction

For citation: Yagudin T.A., Shabanova A.T., Hong-Yu Liu. Novel Aspects of Cardiac Ischemia and Reperfusion Injury Mechanisms. Creative Surgery and Oncology. 2018;8(3):216–224. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-216-224

Введение

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) занимает ведущую роль в сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), а также является одной из основных причин смертности населения [1]. Реперфузионная терапия — важный этап при ОИМ. Однако она может привести к парадоксальной дисфункции кардиомиоцитов, известной как ишемическое реперфузионное повреждение (ИРП) [2]. Ишемическое реперфузионное повреждение, как правило, возникает у больных с острым подъемом ST-сегмента. Своевременная реперфузия миокарда является эффективным терапевтическим вмешательством. Механизм возникновения ИРП имеет хронологическую последовательность [3]. Начинается он с окислительного стресса, затем протекает процесс воспаления, внутриклеточная Ca^{2+}-перегрузка, вследствие этого наступает необратимая клеточная смерть, апоптоз и некроз [3, 4]. ИРП может проявляться по-разному, и только два из них являются обратимыми: аритмия, которая вызвана реперфузией, «оглушение» миокарда, капиллярная обструкция и смертельное миокардиальное реперфузионное повреждение. Внезапная коронарная смерть развивается в результате ишемии, вызванной желудочковой экстрасистолией во время ОИМ. Механизмы ИРП не полностью известны. Тканевые, молекулярные и клеточные изменения, такие как некроз клеток, воспаление, нейрогуморальная активация и окислительный стресс, играют главенствующую роль при ИРП. Несмотря на это, вопрос о точных патофизиологических механизмах остается проблемой для клинических врачей [5, 6]. Перевод результатов экспериментов кардиопротекции в клиническую практику имеет ряд трудностей, потому что клинические исследования на людях отличаются по некоторым параметрам от экспериментов над животными [7, 8]. С учетом перечисленного реперфузионная терапия остается одним из важных этапов при защите миокарда. Развитие стратегий по созданию условий, ограничивающих степень повреждения миокардиальных тканей, заметно увеличивает способность сердца выдерживать ишемическое повреждение [9, 10]. ИРП миокарда является важной проблемой также и для патологоанатомов, так как внезапная смерть может произойти несмотря на своевременную реперфузионную терапию после ОИМ [11, 12]. В данной статье мы исследуем литературу относительно патофизиологии миокардиального ИРП, которая сосредоточена на возможной роли кальпаиновой системы и оксидативного стресса. Мы рассматриваем эти механизмы в рамках широкого вопроса ИРП, также обсуждаются патологоанатомические аспекты в отношении случаев внезапной коронарной смерти, происходящих во время острой фазы инфаркта миокарда после реперфузионной терапии.

Материалы и методы

Кальпаиновая система

Процесс ИРП в основе патофизиологических механизмов еще полностью не изучен. Были предложены несколько вариантов развития, включая цитозольный и митохондриальную Ca^{2+}-перегрузку, выпуск реактивного кислородного стресса, острая воспалительная реакция и ухудшение метаболизма [13]. Все это может совместно воздействовать и привести к необратимому ишемическому реперфузированному повреждению кардиомиоцитов. Была экспериментально исследована роль кальпаиновой системы в создании миокардиального ИРП [14, 15]. В нескольких литературных источниках имеются данные об эффектах кальпаиновых ингибиторов в улучшении миокардиальной дисфункции на различных моделях животных [16, 17]. Кальпаин входит в состав семейства цитозольных Ca^{2+}-активируемых цистеиновых протеаз, локализован в цитозоли, в их неактивной форме [18, 19]. Активация кальпаина, играя важную роль в клеточном цикле, апоптозе и дифференцировании, может произойти при различных условиях и должна быть ключевым механизмом в активации нескольких субстратов, таких как рецепторы фактора роста, белков цитоскелета и примембранные белки [20–24]. Кальпаиновое семейство различно и включает больше чем 25 кальпаинов, а также подобные кальпаиновые молекулы. Кальпаины 1 и 2 биологически активны, когда они образуют димеры с 30 kDa субъединицами. Оба биологически активных кальпаина обычно называют μ-кальпаин (кальпаин 1 + подгруппа на 30 kDa субъединиц) и m-кальпаин (кальпаин 2 + подгруппа на 30 kDa субъединиц). μ-кальпаин и m-кальпаин указывают, соответственно, микромолярную и милимолярную Ca^{2+}-концентрации, требуемые для их активации [25, 26]. Кальпаины могут появиться в форме «повсеместных» изоферментов, которые присутствуют почти во всех клетках (такие как μ-calpain, m-calpain и calpains 5, 7, 10, 13, и 15), и «специфичные» кальпаины, содержащиеся только в специальных тканях и клетках, такие как кальпаины 3, 6 и другие [27]. Действие нейтральной протеазы практически необратимо, и это является одной из причин опасности продолжительного повышения уровня Ca^{2+} в цитозоле. Чтобы контролировать содержание кальпаина, кальпастин ингибирует его активность и не допускает его связывание с мембранами. [28, 29]. Несколько патологически кардиальных эффектов, имеющих отношение к миокардиальному ИРП, было связано с дисбалансом кальциевого гомеостаза [30]. Экспериментальные исследования на изолированном сердце млекопитающего продемонстрировали увеличение содержания внутриклеточной Ca^{2+}-концентрации в ответ на ишемию/реперфузию [31]. Миокардиальная ишемия создает внутриклеточное накопление ионов (натрий, кальций) до понижения pH и ацидоза тканей. Реперфузия вызывает быстрые изменения в потоке ионов и взаимодействует с ишемией, изменяя физиологию ионного обмена [32]. Следовательно, итоговым результатом опасного взаимодействия между ишемией и реперфузией является внутриклеточная кальциевая перегрузка. Кальпаиновая активация не полностью изучена, и действительно ли транслокация к сарколемме необходима для кальпаиновой активации во время ИРП, остается неясным [33]. В одном из экспериментов Эрнандо et al. [34] сообщал, что кальпаиновая транслокация

к кардиомиоцитной мембране во время ишемии не зависит от активации внутриклеточного ацидоза, вероятно, появляющегося также во время ишемии и подавляющего кальпаиновую активацию. Поскольку внутриклеточное pH нормализует протекающую реперфузию, происходит активация кальпаина. Несмотря на транслокацию, кальпаин остается неактивным даже после 60 минут ишемии и только во время реперфузии становится активным [35]. У активного кальпаина есть много субстратов, а именно, рецепторы фактора роста, белки цитоскелета и митохондрии. Таким образом, субстраты активного кальпаина играют весомую роль в процессах клеточного цикла, апоптоза и дифференцирования, они отрицательно сказываются на функциях кардиомиоцитов. Кальпаиновая система — часть интегрированной протеолитической системы, которая является критической в отношениях между структурой и функцией кардиального саркомера. Дисбаланс этой системы является ключом саркомерной дисфункции к ряду сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипоксию, ИРП, инфаркт миокарда и сердечную недостаточность терминальной стадии. Расщепление белка в кардиальном саркомере отрегулировано тремя системами: убиквитинпротеасомальная система, аутофагально-лизосомальная деградация и кальпаиновая система [36]. Деградация миофибрильных белков, которые участвуют в процессе сокращения, является последствием активации кальпаина. Структурные или регуляторные белки сократительного аппарата включаются в основные процессы нарушения гомеостаза после ИРП. Благодаря исследованию *in vitro* [37] стало известно, что многие из этих белков являются возможными мишенями для активации кальпаина, что повышает риск развития постишемического повреждения миокарда. Несколько экспериментальных исследований продемонстрировали, что потеря или разрушение структуры Т-трубочек являются ключевым фактором в развитии сердечной недостаточности [38, 39]. Кальпаином опосредовано разрушение целостности Т-трубочек через протеолизисюнкстофилин, который является одним из основных факторов, задействованных в экспериментальной модели сердечной недостаточности [40]. Недостаточная регуляция кальпаина является эффективным механизмом индукции апоптоза в кардиальных саркомерах [41], следовательно, апоптоз миокардиальных клеток считается важным механизмом при ИРП [42]. В итоге бесконтрольная активация кальпаина вовлекает в патофизиологию множество сердечно-сосудистых нарушений [43], включая миокардиальное ИРП [44]. Ингибитор кальпаина, как показали исследования, уменьшал риск «оглушения» миокарда и размер зоны инфаркта после ишемии-реперфузии [45] (рис. 1). Однако точная роль кальпаина при остром миокардиальном ИРП в настоящее время остается не изученной [46, 47].

Патологоанатомические аспекты в отношении ишемического и реперфузионного повреждения миокарда

Реперфузионная терапия на ранних стадиях уменьшает смертность приблизительно на 5 % при ОИМ во многих странах [48]. Без сомнения, фармакологическая и механическая реперфузия на ранних стадиях является единственным способом предотвратить прогрессирующий миокардиальный некроз и таким образом ограничить размер зоны инфаркта. Однако миокардиальное ИРП было описано после реперфузионных методов лечения, включая чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), тромболизис и коронарное шунтирование [3, 4, 7]. Реперфузия сосудов была признана с появлением методов реканализации [49], однако ее патофизиологическое и прогностическое значение все еще содержит много вопросов [50]. Различают несколько аритмогенных механизмов, вовлеченных в ИРП, индуцированных аритмиями [51, 52]. Большинство сосудов непосредственно в момент реперфузии (а именно, в момент желудочковых преждевременных сокращений и ускоренного идиовентрикулярного ритма) обычно не повреждены и хорошо проходимы [49]. Однако сообщается, что желудочковая тахикардия и появление фибрилляции желудочков сразу после реперфузии остаются самыми важными причинами внезапной коронарной смерти после восстановления кровотока [53, 54]. Нет сомнения, что быстрая механическая или/и фармакологическая миокардиальная реперфузия представляет един-

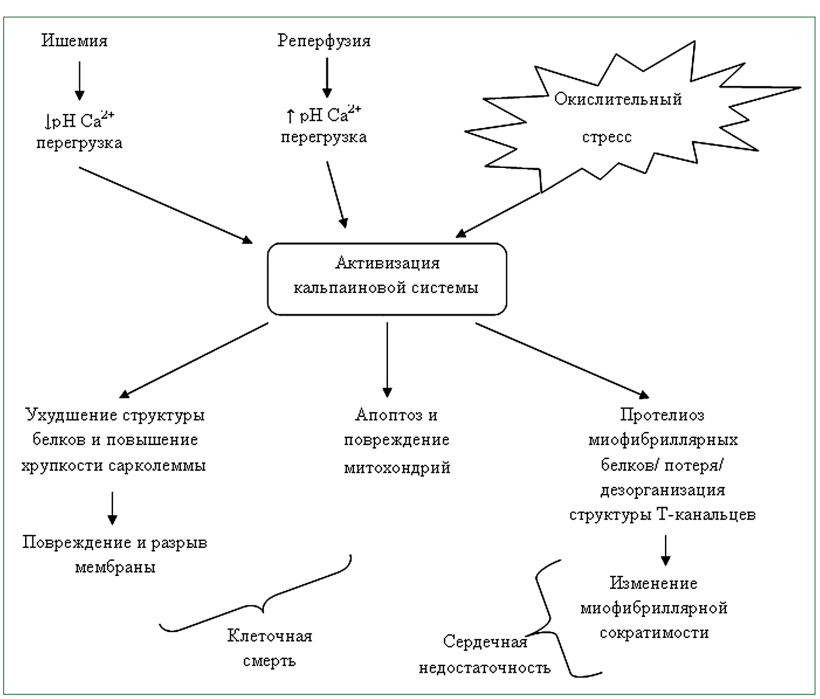

Рисунок 1. Схематическое изображение активации кальпаина при ИРП миокарда.
Перегрузка Ca^{2+} и восстановление PH в участке реперфузии играют решающую роль в активации кальпаиновой системы. Ухудшение структуры белков и повышение хрупкости сарколеммы может привести к гибели клеток. Повреждение митохондрий и апоптоз связаны с активацией кальпаина. Разрушение миофибриллярных белков и потеря/дезорганизация структуры Т-канальцев являются ключевыми факторами развития сердечной недостаточности после ИМ.
Figure 1. Schematic image of activation of a calpain in myocardium IRI.
Ca^{2+} overload and restoration of PH in the site of a reperfusion, occupy a crucial role in activation of calpain system. Deterioration in structure of proteins and rising fragility of sarcolemma can lead to the cell's death. Calpainativation connected with mitochondrial damage and apoptosis. Destruction of myofibrillar proteins and loss / disorganisation of structure of the T-canaliculus are key factors of development of a heart failure after MI.

ственную эффективную стратегию в лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Могут возникать вопросы о правильности и своевременности выполнения врачебных процедур [55, 56], особенно в случаях с летальным исходом. Также не исключены иски от родственников пациента в отношении лечения, что в конечном счете приводит к судебно-медицинской аутопсии. Это очень важный момент в доказательстве или исключении халатности в лечении пациента. В настоящий момент найден определенный спектр реакций миокарда в ответ на ишемическое и реперфузионное повреждение [3, 54], и знания биохимического и молекулярного механизма значительно улучшились.

Реперфузия вызывает типичное структурное миокардиальное повреждение, сокращение связочного аппарата, перегрузку кальцием в необратимо поврежденных миоцитах и кровотечение из поврежденных кровеносных сосудов [3]. Патологическая реакция на ишемическое и реперфузионное повреждение характеризуется возникновением изменений, таких как окислительный стресс, митохондриальное и кальциевое нарушение гомеостаза, каждое из которых приводит к уникальным гистоморфологическим ответам. Как клеточные, так и молекулярные процессы миокардиального ИРП становятся все более понятными, а гистопатология после реперфузированного ОИМ была пересмотрена и заслуживает дальнейшего изучения [3, 57]. Мы полагаем, что при вскрытии в случаях со смертельным исходом от постреперфузированного ОИМ судебно-медицинские эксперты должны быть очень внимательными при рассмотрении ионного комплекса и биохимических альтераций, которые могут привести к нестабильному электрическому субстрату, способному к инициированию и поддержке аритмии. Знания патофизиологических изменений, лежащих в основе реперфузионной аритмии в результате миокардиального ИРП, очень важны для патологоанатомов, чтобы сделать правильные выводы относительно истинного механизма смерти. Патологоанатомы, как и клинические врачи, должны мыслить «широко» и давать заключение о смерти на основании структурных патофизиологических механизмов. Но главным образом, когда происходят глубокие патофизиологические расстройства, потенциально приводящие к смерти, то структурные и анатомические знания, полученные из клинического наблюдения, могут быть не так полезны и не привести достаточно доказательств.

Клинические аспекты в отношении ИРП

Нет сомнений, что при ОИМ повторное открытие закупоренных коронарных артерий происходит за счет тромболитической терапии или первичного чрескожного коронарного вмешательства, которые играют решающую роль в ограничении зоны инфаркта. Следовательно, методы, которые эффективны в лечении ОИМ, не могут помочь при профилактике миокардиального ИРП [48]. С 1980-х годов исследования проводились в основном на терапевтических агентах, которыми, как выяснилось, были миокардиальные клетки, более устойчивые к «вредным» эффектам ишемии и реперфузии [3, 49]. Существует также понятие «кардиопротекции», включающее в себя управление клеточными механизмами посредством терапевтических действий во время ишемии и реперфузии, чтобы уменьшить размер зоны поражения миокарда [3, 49]. Несмотря на это проблема при переводе экспериментальных результатов моделей животных относительно разнородного населения людей остается все еще актуальной [4, 10, 12, 50]. Главной причиной неэффективности лечения служит недопонимание влияния механизмов кардиопротекции на функции кардиомиоцитов [51]. При более глубоком изучении клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе ИРП, были выведены кардиопротекторные стратегии, такие как эпигенетическое регулирование, ограничение некроза клеток (некроза и апоптоза), использование регенеративных методов лечения с помощью стволовых клеток, генотерапии и факторов роста [52]. Результатом постишемического миокардиального повреждения является митохондриальная дисфункция и открытие митохондриальных пор переходной проницаемости. Этот факт оставляет актуальные вопросы в разработке терапевтических стратегий [53–55]. Недавно продемонстрирован потенциальный кардиопротекторный эффект интракоронарного взаимодействия 4-chlorodiazepam (4-CLD, бензодиазепин производный диазепама) в моделировании ИРП на животных [56]. Таким образом, предполагается терапевтическая роль интракоронарного вливания 4-CLD при ОИМ [56]. С другой стороны, несколько исследований доказывают потенциальную терапевтическую роль обогащенной тромбоцитами плазмы (аутогенного продукта, богатого факторами роста, полученными из образца крови) в заживлении миокардиального повреждения при ОИМ [57, 58]. Тромбоциты содержат большое количество факторов роста, которые находятся в дефиците при реконструктивных процессах после ишемического миокардиального повреждения. Кроме того, как показали исследования, они содержат фактор XIII (плазма трансглютаминаза), который очень важен в постинфарктном заживлении [59]. Фактор XIII принимает участие в реконструктивном процессе, формировании трехмерной сетчатой структуры фибрина и компонентов эндотелиального матрикса, а также имеет важное значение в задействовании стволовых клеток, неоангиогенеза и депонировании коллагена. Таким образом фактор XIII играет центральную роль в нескольких клеточных механизмах, вовлеченных в миокардиальное заживление.

Заключение и выводы

ОИМ — одна из основных причин смертности во всем мире. Ранняя и успешная миокардиальная реперфузия с любыми тромболитическими агентами или чрескожное коронарное вмешательство — наиболее эффективная стратегия в уменьшении размера зоны инфаркта и улучшении клинической картины. Однако процесс восстановления кровотока в ишемизированном миокарде может вызвать ИРП миокарда, который способен, как

это ни парадоксально, уменьшить благоприятное воздействие миокардиальной реперфузии. Таким образом, сама реперфузия может привести к ускоренному и повторному миокардиальному повреждению в дополнение к ишемии. Как показали исследования, недостаточная регуляция кальпаина является эффективным механизмом индукции апоптоза в кардиальных саркомерах, следовательно, апоптоз миокардиальных клеток считается важным механизмом при ИРП. В итоге бесконтрольная активация кальпаина вовлекает в патофизиологию множество сердечно-сосудистых нарушений, включая миокардиальное ИРП. Ингибитор кальпаина уменьшил риск «оглушения» миокарда и размер зоны инфаркта после ишемии реперфузии. Однако точная роль кальпаина при остром миокардиальном ИРП в настоящее время остается не изученной. Несмотря на это, проблема при переводе экспериментальных результатов моделей животных относительно разнородного населения людей остается все еще актуальной. Главной причиной неэффективности лечения служит недопонимание механизмов влияния кардиопротекции на функции кардиомиоцитов. При более глубоком изучении клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе ИРП, были выработаны кардиопротекторные стратегии, такие как эпигенетическое регулирование, ограничение некроза клеток (некроза и апоптоза), использование регенеративных методов лечения с помощью стволовых клеток, генотерапии и факторов роста. Результатом постишемического миокардиального повреждения является митохондриальная дисфункция и открытие митохондриальных пор переходной проницаемости. Этот факт оставляет актуальные вопросы в разработке терапевтических стратегий. Миокардиальное ИРП является критической проблемой не только для клинических врачей, но и для патологоанатомической службы. Для клинических врачей лучшее понимание патофизиологии миокардиального ИРП может открыть путь к новым терапевтическим стратегиям. Для патологоанатомов знания патофизиологии ИРП должны быть особенно важны, поскольку это может привести к более глубокому пониманию потенциально летальных исходов, связанных с миокардиальным ИРП, даже в случае оптимального и раннего лечения. Как клеточные, так и молекулярные процессы миокардиального ИРП становятся все более понятными благодаря активному труду всего научного сообщества, а гистопатология после реперфузированного ОИМ была пересмотрена и заслуживает дальнейшего изучения.

Информация о конфликте интересов.
Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.
Данная работа не финансировалась.

Список литературы

1 Бульон В.В., Крылова И.Б., Селина Е.Н. Кардиопротекция при ишемическом повреждении миокарда. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2018;16(2):13–7. DOI: 10.17816/RCF16213-17

2 Шемарова И.В., Нестеров В.П., Коротков С.М., Соболь К.В. Участие Ca^{2+} в развитии ишемических нарушений сократительной функции миокарда. Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2017;53(5):328–37.

3 Мандель И.А., Подоксенов А.Ю., Суходоло И.В., Подоксенов Ю.К., Свирко Ю.С., Каменщиков Н.О. и др. Защита миокарда от ишемических и реперфузионных повреждений (экспериментальное исследование). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017;164(7):29–33.

4 Нарыжная Н.В., Маслов Л.Н. Пути клеточной гибели кардиомиоцитов во время ишемии и реперфузии сердца. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2017;103(4):371–80.

5 Гореликов А.В. Ишемическое посткондиционирование в предотвращении реперфузионного повреждения миокарда у пациентов с ОИМ и подъемом сегмента st. Кардиология в Беларуси. 2017;(1):60–78.

6 Лукьянова М.Е., Ермола Ю.А. Современные представления о роли апоптоза в гибели кардиомиоцитов при ишемической болезни сердца. Концепт. 2017;(42):179–84.

7 Константинова Е.В., Шостак Н.А., Гиляров М.Ю. Современные возможности реперфузионной терапии инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Клиницист. 2015;(1):4–12. DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-4-12

8 Гребенчиков О.А., Лихванцев В.В., Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н., Певзнер И.Б., Зорова Л.Д. и др. Молекулярные механизмы развития и адресная терапия синдрома ишемии-реперфузии. Анестезиология и реаниматология. 2014;(3):59–67.

9 Карпенко М.Н., Тихомирова М.С. Роль кальпаинов в регуляции синаптической передачи. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2014;100(4):385–93.

10 Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В. К вопросу об ишемической дисфункции миокарда. Бюллетень сибирской медицины. 2014;13(6):57–71.

11 D'amico R., Fusco R., Gugliandolo E., Cordaro M., Siracusa R., Impellizzeri D. et al. Effects of a new compound containing Palmitoylethanolamide and Baicalein in myocardial ischaemia/reperfusion injury in vivo. Phytomedicine. 2019;54:27–42. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.09.191

12 De Jong R.C.M., Pluijmert N.J., De Vries M.R., Pettersson K., Atsma D.E., Jukema J.W. et al. Annexin A5 reduces infarct size and improves cardiac function after myocardial ischemia-reperfusion injury by suppression of the cardiac inflammatory response. Scientific Reports. 2018;(6753). DOI: 10.1038/s41598-018-25143-y

13 Tao A., Xu X., Kvietys P., Kao R., Martin C., Rui T. Experimental diabetes mellitus exacerbates ischemia/reperfusion-induced myocardial injury by promoting mitochondrial fission: Role of down-regulation of myocardial Sirt1 and subsequent Akt/Drp1 interaction. Int J Biochem Cell Biol. 2018;105:94–103. DOI: 10.1016/j.biocel.2018.10.011

14 Yang G.-Z., Xue F.-S., Liu Y.-Y., Li H.-X., Liu Q., Liao X. Feasibility analysis of oxygen-glucose deprivation-nutrition resumption on H9c2 cells in vitro models of myocardial ischemia-reperfusion injury. Chin Med J (Engl). 2018;131(19):2277–86. DOI: 10.4103/0366-6999.241809

15 Wang S., Liu C., Gong C., Li T., Zhao J., Xiao W. et al. Alpha linolenic acid intake alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury via the P2X7R/NF-κB signalling pathway. J Function Foods. 2018;49:1–11. DOI: 10.1016/j.jff.2018.08.012

16 Zhang S.-B., Liu T.-J., Pu G.-H., Li B.-Y., Gao X.-Z., Han X.-L. Suppression of long non-coding RNA LINC00652 restores sevoflurane-induced cardioprotection against myocardial ischemia-reperfusion injury by targeting GLP-1R through the cAMP/PKA pathway in mice. Cell Physiol Biochem. 2018;49:1476–91. DOI: 10.1159/000493450

17 Huang Y.-Y., Wu J.-M., Su T., Zhang S.-Y., Lin X.-J. Fasudil, a rho-kinase inhibitor, exerts cardioprotective function in animal models of myocardial ischemia/reperfusion injury: A meta-analysis and review of preclinical evidence and possible mechanisms. Front Pharmacol. 2018;9:1083. DOI: 10.3389/fphar.2018.01083

18 Zhang Y., Qian P., Zhou H., Shen R., Hu B., Shen Y. et al. Pharmacological signatures of the exenatide nanoparticles complex against myocardial ischemia reperfusion injury. Kidney Blood Press Res. 2018;43(4):1273–84. DOI: 10.1159/000492409

19 Huang X., Wang Y., Wang Y., Yang L., Wang J., Gao Y. Ophiopogonin D reduces myocardial ischemia-reperfusion injury via upregulating CYP2J3/EETs in rats. Cell Physiol Biochem. 2018;49(4):1646–58. DOI: 10.1159/000493500

20 Yang C.-F. Clinical manifestations and basic mechanisms of myocardial ischemia/reperfusion injury. Tzu Chi Med J. 2018;30(4):209–15. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_33_18

21 Cao F., Zervou S., Lygate C.A. The creatine kinase system as a therapeutic target for myocardial ischaemia-reperfusion injury. Biochem Soc Trans. 2018;46(5):1119–27. DOI: 10.1042/BST20170504

22 Zhang Y., Cao C., Xin J., Lv P., Chen D., Li S. et al. Treatment with placental growth factor attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury. PLoS One. 2018;13(9):e0202772. DOI: 10.1371/journal.pone.0202772

23 Li Q., Fan Z.-X., Yang Y., Yang J. Ethyl pyruvate: A promising feasible therapeutic approach for myocardial ischemia-reperfusion injury under both normoglycemia and hyperglycemia. Int J Cardiol. 2018;265:38. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.02.089

24 Yan X., Xun M., Wu L., Du X., Zhang F., Zheng J. DRm217 attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury via stabilizing plasma membrane Na+-K+-ATPase, inhibiting Na+-K+-ATPase/ROS pathway and activating PI3K/Akt and ERK1/2. Toxicol Appl Pharmacol. 2018;349:62–71. DOI: 10.1016/j.taap.2018.04.030

25 Geldi O., Kubat E., Ünal C.S., Canbaz S. Acetaminophen mitigates myocardial injury induced by lower extremity ischemia-reperfusion in rat model. Braz J Cardiovasc Surg. 2018;33(3):258–64. DOI: 10.21470/1678-9741-2017-0218

26 Jeddi S., Ghasemi A., Asgari A., Nezami-Asl A. Role of inducible nitric oxide synthase in myocardial ischemia-reperfusion injury in sleep-deprived rats. Sleep Breath. 2018;22(2):353–9. DOI: 10.1007/s11325-017-1573-7

27 Fu H., Li X., Tan J. NIPAAm-MMA nanoparticle-encapsulated visnagin ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury through the promotion of autophagy and the inhibition of apoptosis. Oncol Lett. 2018;15(4):4827–36. DOI: 10.3892/ol.2018.7922

28 Abad C., Castano-Ruiz M., Clavo B., Urso S. Myocardial-reperfusion injury in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Biochemical aspects. Cirugia Cardiovascular. 2018;25(2):112–7. DOI: 10.1016/j.circv.2017.09.007

29 Yin B., Hou X.-W., Lu M.-L. Astragaloside IV attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats via inhibition of calcium-sensing receptor-mediated apoptotic signaling pathways. ActaPharmacol Sin. 2018 Jul 20 [in Press]. DOI: 10.1038/s41401-018-0082-y

30 Luan Y., Sun C., Wang J., Jiang W., Xin Q., Zhang Z. et al. Baicalin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury through Akt/NF-κB pathway. J Cell Biochem. 2018 Sep 22 [in Press]. DOI: 10.1002/jcb.27587

31 Li D., Ni H., Rui Q., Gao R., Chen G. Mst1: Function and mechanism in brain and myocardial ischemia reperfusion injury. Curr Neuropharmacol. 2018;16(9):1358–64. DOI: 10.2174/1570159X16666180516095949

32 Dong J., Zhao Y., He X.-K. Down-regulation of miR-192 protects against rat ischemia-reperfusion injury after myocardial infarction. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018;22(18):6109–18. DOI: 10.26355/eurrev_201809_15950

33 Gunes I., Kartal H., Dursun A.D., Sungu N., Polat Y., Erkent F.D. et al. Effects of apelin-13 on myocardial ischemia reperfusion injury in streptozotocine induced diabetic rats. Bratisl Lek Listy. 2018;119(6):348–54. DOI: 10.4149/BLL_2018_065

34 Ghardashi Afousi A., Gaeini A., Rakhshan K., Naderi N., Darbandi Azar A., Aboutaleb N. Targeting necroptotic cell death pathway by high-intensity interval training (HIIT) decreases development of post-ischemic adverse remodelling after myocardial ischemia / reperfusion injury. J Cell Commun Signal. 2018 Aug 2 [in Press]. DOI: 10.1007/s12079-018-0481-3

35 Wu J., Xun N., Yang Y., Zeng L., Li Z., Yang W. et al. Chrysin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting myocardial inflammation. RSC Advances. 2018;8(25):13739–46. DOI: 10.1039/c8ra00590g

36 Jin B., Jiang R., Guo Y., Huang Y., Chen N., Qian C. et al. Protective effect of the total flavonoids from Caryacathayensis leaves on myocardial ischemia-reperfusion injury through anti-oxidative and anti-apoptotic activities. Int J Agric Biol. 2018;20(10):2293–300. DOI: 10.17957/IJAB/15.0780

37 Yu L., Zhang W., Huang C., Liang Q., Bao H., Gong Z. et al. FoxO4 promotes myocardial ischemia-reperfusion injury: The role of oxidative stress-induced apoptosis. Am J Transl Res. 2018;10(9):2890–900. PMID: 30323875

38 Fu W., Xu H., Yu X., Lyu C., Tian Y., Guo M. et al. 20(S)-Ginsenoside Rg2 attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by reducing oxidative stress and inflammation: Role of SIRT1. RSC Advances. 2018;8(42):23947–62. DOI: 10.1039/c8ra02316f

39 Han X., Zhongbao R., Xiaofeng C., Xuehua P., Jilu Y. Implication of serum microRNA-7a/B with myocardial cell injury induced by ischemia reperfusion. Biomed Res. 2018;29(10):1974–8. DOI: 10.4066/biomedicalresearch.29-17-2915

40 Koçyigit A., Gulmen Ş., Kurtoglu T., Doguç D.K., Meteoglu I., Okutan H. et al. The effect of ozone treatment on remote organ myocardial injury in an aortic ischemia-reperfusion model. Turk J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;26(2):207–13. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2018.15484

41 Qiu Z., Chen X., Yin L., Chen W., Xu Y., Jiang B. Stomatin-like protein-2 relieve myocardial ischemia/reperfusion injury by adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase signal pathway. J Cell Biochem. 2018 Oct 10 [in Press]. DOI: 10.1002/jcb.27561

42 Tonet E., Bernucci D., Morciano G., Campo G. Pharmacological protection of reperfusion injury in ST-segment elevation myocardial infarction. Gone with the wind. Postepy Kardiol Interwencyjnej. 2018;14(1):5–8. DOI: 10.5114/aic.2018.74349

43 Al-Salam S., Hashmi S. Myocardial ischemia reperfusion injury: apoptotic, inflammatory and oxidative stress role of galectin-3. Cell Physiol Biochem. 2018;50(3):1123–39. DOI: 10.1159/000494539

44 Zhou L.-Y., Zhai M., Huang Y., Xu S., An T., Wang Y.-H. et al. The circular RNA ACR attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by suppressing autophagy via modulation of the Pink1/FAM65B pathway. Cell Death Different. 2018 Oct 22 [in Press]. DOI: 10.1038/s41418-018-0206-4

45 Zhang L., Jian L.L., Li J.Y., Jin X., Li L.Z., Zhang Y.L. et al. Possible involvement of alpha B-crystallin in the cardioprotective effect of n-butanol extract of Potentillaanserina L. on myocardial ischemia/reperfusion injury in rat. Phytomedicine. 2018 Oct 19 [in Press]. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.10.024

46 Gong Z., Wen M., Cheng X. Research progress on the role of exosomes in myocardial ischemia/reperfusion injury. Chin J Cardiol. 2017;45(12):1112–4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.12.021

47 Sun X., Wang W., Dai J., Jin S., Huang J., Guo C. et al. A long-term and slow-releasing hydrogen sulfide donor protects against myocardial ischemia/reperfusion injury. Sci Rep. 2017;14;7(1):3541. DOI: 10.1038/s41598-017-03941-0

48 Binek A., Fernández-Jiménez R., Jorge I., Camafeita E., López J.A., Bagwan N. et al. Proteomic footprint of myocardial ischemia/reperfusion injury: Longitudinal study of the at-risk and remote regions in the pig model. Sci Rep. 2017;7(1):12343. DOI: 10.1038/s41598-017-11985-5

49 Díaz I., Calderón-Sánchez E., Toro R.D., Ávila-Médina J., De Rojas-De Pedro E.S., Domínguez-Rodríguez A. et al. MIR-125a, MIR-139 and MIR-324 contribute to Urocortin protection against myocardial ischemia-reperfusion injury. Sci Rep. 2017;7(1):8898. DOI: 10.1038/s41598-017-09198-x

50 Vincent A., Covinhes A., Barrère C., Gallot L., Thoumala S., Piot C. et al. Acute and long-term cardioprotective effects of the Traditional Chinese Medicine MLC901 against myocardial ischemia-reperfusion injury in mice. Sci Rep. 2017;7(1):14701. DOI: 10.1038/s41598-017-14822-x

51 Yu S.-Y., Dong B., Zhou S.-H., Tang L. LncRNA UCA1 modulates cardiomyocyte apoptosis by targeting miR-143 in myocardial ischemia-reperfusion injury. Int J Cardiol. 2017;247:31. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.05.055

52 Zhu J.-X., Kong L.-H., Zhang C.-F., Sun N., Chang J.-R., Xu Y. Capsaicin alleviate myocardial ischemia reperfusion injury through attenuating mitochondrial oxidative stress. J Sichuan Univer. 2017;48(5):716–20. PMID: 29130663

53 Dong B., Zhou S., Yu S., Tang L. NOD-like receptor pyrin domain containing 3 inflammasome and myocardial ischemia-reperfusion injury. J Central South Univer (Med Sci). 2017;42(7):848–53. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2017.07.018

54 He Y., Zhang B., Chen Y., Jin Q., Wu J., Yan F. et al. Image-guided hydrogen gas delivery for protection from myocardial ischemia-reperfusion injury via microbubbles. ACS Appl Mater Interfaces. 2017;9(25):21190–9. DOI: 10.1021/acsami.7b05346

55 Lee Y.J., Lee D., Shin S.M., Lee J.S., Chun H.S., Quan F.-S. et al. Potential protective effects of fermented garlic extract on myocardial ischemia-reperfusion injury utilizing in vitro and ex vivo models. J Function Foods. 2017;33:278–85. DOI: 10.1016/j.jff.2017.03.058

56 Cui Y.-C., Pan C.-S., Yan L., Li L., Hu B.-H., Chang X. et al. Ginsenoside Rb1 protects against ischemia/reperfusion-induced myocardial injury via energy metabolism regulation mediated by RhoA signaling pathway. Sci Rep. 2017;7:44579. DOI: 10.1038/srep44579

57 Zheng X.-H., Liu C.-P., Hao Z.-G., Wang Y.-F., Li X.-L. Protective effect and mechanistic evaluation of linalool against acute myocardial ischemia and reperfusion injury in rats. RSC Advances. 2017;7(55):34473–81. DOI: 10.1039/c7ra00743d

58 Hadi N.R., Al-Amran F.G., Abbas M.K., Ali Hussein Y., Al-Yasiri I.K., Kartikey K. The cardioprotective potential of bosentan in myocardial ischemia reperfusion injury. World Heart J. 2017;9(2):155–63.

59 Zhao X., Zhang F., Wang Y. Proteomic analysis reveals Xuesaitong injection attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by elevating pyruvate dehydrogenase-mediated aerobic metabolism. Molecular Bio Systems. 2017;13(8):1504–11. DOI: 10.1039/c7mb00140a

References

1 Bulion V.V., Krylova IB, Selina E.N. Cardioprotection in case of ischemic myocardial damage. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. 2018;16(2):13–17. (in Russ.). DOI: 10.17816/RCF16213-17

2 Shemarova I.V., Nesterov V.P., Korotkov S.M., Sobol K.V. Participation of Ca^{2+} in the development of ischemic pages of the myocardial contractile function. Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. 2017:53(5):328–37. (in Russ.)

3 Mandel I.A., Podoksenov A.Yu., Sukhodolo I.V., Podoksenov Yu.K., Svirko Yu.S., Kamenshchikov N.O. et al. Protecting the myocardium from ischemic and reperfusion injuries (experimental study). Bulletin of experimental biology and medicine. 2017;164(7):29–33. (in Russ.)

4 Naryzhnaya N.V., Maslov L.N. Ways of cardiac myocyte cell death during ischemia and reperfusion of the heart. Russian physiological journal them. THEM. Sechenov. 2017;103(4):371–80. (in Russ.)

5 Gorelikov A.V. Ischemic postconditioning in the prevention of reperfusion myocardial damage in patients with oim and elevation of the street segment. Cardiology in Belarus. 2017;(1):60–78. (in Russ.)

6 Lukyanova M.E., ErmolaYu.A. Modern ideas about the role of apoptosis in the death of cardiomyocytes in ischemic heart disease. Scientific Methodical Electronic Journal Concept. 2017;(42):179–84. (in Russ.)

7 Konstantinova E.V., Shostak N.A., Gilyarov M.Yu. Modern possibilities of reperfusion therapy of myocardial infarction and ischemic stroke. Clinician. 2015;(1):4–12. (in Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-4-12

8 Grebenchikov O.A, Likhvantsev V.V., Plotnikov E.Yu., Silachev D.N., Pevzner I.B., Zorova L.D. et al. Molecular mechanisms of development and targeted therapy of ischemia-reperfusion syndrome. Anesthesiology and Resuscitation. 2014;(3):59–67. (in Russ.)

9 Karpenko M.N., Tikhomirova M.S. The role of calpains in the regulation of synaptic transmission. Russian Physiological Journal THEM. THEM. Sechenov. 2014;100(4):385–93. (in Russ.)

10 Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Bespalova I.D., Kalyuzhina E.V. On the issue of myocardial ischemic dysfunction. Bulletin of Siberian medicine. 2014;13(6):57–71. (in Russ.)

11 D'amico R., Fusco R., Gugliandolo E., Cordaro M., Siracusa R., Impellizzeri D. et al. Effects of a new compound containing Palmitoylethanolamide and Baicalein in myocardial ischaemia/reperfusion injury in vivo. Phytomedicine. 2019;54:27–42. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.09.191

12 De Jong R.C.M., Pluijmert N.J., De Vries M.R., Pettersson K., Atsma D.E., Jukema J.W. et al. Annexin A5 reduces infarct size and improves cardiac function after myocardial ischemia-reperfusion injury by suppression of the cardiac inflammatory response. Scientific Reports. 2018;(6753). DOI: 10.1038/s41598-018-25143-y

13 Tao A., Xu X., Kvietys P., Kao R., Martin C., Rui T. Experimental diabetes mellitus exacerbates ischemia/reperfusion-induced myocardial injury by promoting mitochondrial fission: Role of down-regulation of myocardial Sirt1 and subsequent Akt/Drp1 interaction. Int J Biochem Cell Biol. 2018;105:94–103. DOI: 10.1016/j.biocel.2018.10.011

14 Yang G.-Z., Xue F.-S., Liu Y.-Y., Li H.-X., Liu Q., Liao X. Feasibility analysis of oxygen-glucose deprivation-nutrition resumption on H9c2 cells in vitro models of myocardial ischemia-reperfusion injury. Chin Med J (Engl). 2018;131(19):2277–86. DOI: 10.4103/0366-6999.241809

15 Wang S., Liu C., Gong C., Li T., Zhao J., Xiao W. et al. Alpha linolenic acid intake alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury via the P2X7R/NF-κB signalling pathway. J Function Foods. 2018;49:1–11. DOI: 10.1016/j.jff.2018.08.012

16 Zhang S.-B., Liu T.-J., Pu G.-H., Li B.-Y., Gao X.-Z., Han X.-L. Suppression of long non-coding RNA LINC00652 restores sevoflurane-induced cardioprotection against myocardial ischemia-reperfusion injury by targeting GLP-1R through the cAMP/PKA pathway in mice. Cell Physiol Biochem. 2018;49:1476–91. DOI: 10.1159/000493450

17 Huang Y.-Y., Wu J.-M., Su T., Zhang S.-Y., Lin X.-J. Fasudil, a rho-kinase inhibitor, exerts cardioprotective function in animal models of myocardial ischemia/reperfusion injury: A meta-analysis and review of preclinical evidence and possible mechanisms. Front Pharmacol. 2018;9:1083. DOI: 10.3389/fphar.2018.01083

18 Zhang Y., Qian P., Zhou H., Shen R., Hu B., Shen Y. et al. Pharmacological signatures of the exenatide nanoparticles complex against myocardial ischemia reperfusion injury. Kidney Blood Press Res. 2018;43(4):1273–84. DOI: 10.1159/000492409

19 Huang X., Wang Y., Wang Y., Yang L., Wang J., Gao Y. Ophiopogonin D reduces myocardial ischemia-reperfusion injury via upregulating CYP2J3/EETs in rats. Cell Physiol Biochem. 2018;49(4):1646–58. DOI: 10.1159/000493500

20 Yang C.-F. Clinical manifestations and basic mechanisms of myocardial ischemia/reperfusion injury. Tzu Chi Med J. 2018;30(4):209–15. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_33_18

21 Cao F., Zervou S., Lygate C.A. The creatine kinase system as a therapeutic target for myocardial ischaemia-reperfusion injury. Biochem Soc Trans. 2018;46(5):1119–27. DOI: 10.1042/BST20170504

22 Zhang Y., Cao C., Xin J., Lv P., Chen D., Li S. et al. Treatment with placental growth factor attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury. PLoS One. 2018;13(9):e0202772. DOI: 10.1371/journal.pone.0202772

23 Li Q., Fan Z.-X., Yang Y., Yang J. Ethyl pyruvate: A promising feasible therapeutic approach for myocardial ischemia-reperfusion injury under both normoglycemia and hyperglycemia. Int J Cardiol. 2018;265:38. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.02.089

24 Yan X., Xun M., Wu L., Du X., Zhang F., Zheng J. DRm217 attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury via stabilizing plasma membrane Na+-K+-ATPase, inhibiting Na+-K+-ATPase/ROS pathway and activating PI3K/Akt and ERK1/2. Toxicol Appl Pharmacol. 2018;349:62–71. DOI: 10.1016/j.taap.2018.04.030

25 Geldi O., Kubat E., Ünal C.S., Canbaz S. Acetaminophen mitigates myocardial injury induced by lower extremity ischemia-reperfusion in rat model. Braz J Cardiovasc Surg. 2018;33(3):258–64. DOI: 10.21470/1678-9741-2017-0218

26 Jeddi S., Ghasemi A., Asgari A., Nezami-Asl A. Role of inducible nitric oxide synthase in myocardial ischemia-reperfusion injury in sleep-deprived rats. Sleep Breath. 2018;22(2):353–9. DOI: 10.1007/s11325-017-1573-7

27 Fu H., Li X., Tan J. NIPAAm-MMA nanoparticle-encapsulated visnagin ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury through the promotion of autophagy and the inhibition of apoptosis. Oncol Lett. 2018;15(4):4827–36. DOI: 10.3892/ol.2018.7922

28 Abad C., Castano-Ruiz M., Clavo B., Urso S. Myocardial-reperfusion injury in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Biochemical aspects. Cirugia Cardiovascular. 2018;25(2):112–7. DOI: 10.1016/j.circv.2017.09.007

29 Yin B., Hou X.-W., Lu M.-L. Astragaloside IV attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats via inhibition of calcium-sensing receptor-mediated apoptotic signaling pathways. ActaPharmacol Sin. 2018 Jul 20 [in Press]. DOI: 10.1038/s41401-018-0082-y

30 Luan Y., Sun C., Wang J., Jiang W., Xin Q., Zhang Z. et al. Baicalin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury through Akt/NF-κB pathway. J Cell Biochem. 2018 Sep 22 [in Press]. DOI: 10.1002/jcb.27587

31 Li D., Ni H., Rui Q., Gao R., Chen G. Mst1: Function and mechanism in brain and myocardial ischemia reperfusion injury. Curr Neuropharmacol. 2018;16(9):1358–64. DOI: 10.2174/1570159X16666180516095949

32 Dong J., Zhao Y., He X.-K. Down-regulation of miR-192 protects against rat ischemia-reperfusion injury after myocardial infarction. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018;22(18):6109–18. DOI: 10.26355/eurrev_201809_15950

33 Gunes I., Kartal H., Dursun A.D., Sungu N., Polat Y., Erkent F.D. et al. Effects of apelin-13 on myocardial ischemia reperfusion injury in streptozotocine induced diabetic rats. Bratisl Lek Listy. 2018;119(6):348–54. DOI: 10.4149/BLL_2018_065

34 Ghardashi Afousi A., Gaeini A., Rakhshan K., Naderi N., Darbandi Azar A., Aboutaleb N. Targeting necroptotic cell death pathway by high-intensity interval training (HIIT) decreases development of post-ischemic adverse remodelling after myocardial ischemia / reperfusion injury. J Cell Commun Signal. 2018 Aug 2 [in Press]. DOI: 10.1007/s12079-018-0481-3

35 Wu J., Xun N., Yang Y., Zeng L., Li Z., Yang W. et al. Chrysin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting myocardial inflammation. RSC Advances. 2018;8(25):13739–46. DOI: 10.1039/c8ra00590g

36 Jin B., Jiang R., Guo Y., Huang Y., Chen N., Qian C. et al. Protective effect of the total flavonoids from Caryacathayensis leaves on myocardial ischemia-reperfusion injury through anti-oxidative and anti-apoptotic activities. Int J Agric Biol. 2018;20(10):2293–300. DOI: 10.17957/IJAB/15.0780

37 Yu L., Zhang W., Huang C., Liang Q., Bao H., Gong Z. et al. FoxO4 promotes myocardial ischemia-reperfusion injury: The role of oxidative stress-induced apoptosis. Am J Transl Res. 2018;10 (9):2890–900. PMID: 30323875

38 Fu W., Xu H., Yu X., Lyu C., Tian Y., Guo M. et al. 20(S)-Ginsenoside Rg2 attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by reducing oxidative stress and inflammation: Role of SIRT1. RSC Advances. 2018;8(42):23947–62. DOI: 10.1039/c8ra02316f

39 Han X., Zhongbao R., Xiaofeng C., Xuehua P., Jilu Y. Implication of serum microRNA-7a/B with myocardial cell injury induced by ischemia reperfusion. Biomed Res. 2018;29(10):1974–8. DOI: 10.4066/biomedicalresearch.29-17-2915

40 Koçyigit A., Gulmen Ş., Kurtoglu T., Doguç D.K., Meteoglu I., Okutan H. et al. The effect of ozone treatment on remote organ myocardial injury in an aortic ischemia-reperfusion model. Turk J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;26(2):207–13. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2018.15484

41 Qiu Z., Chen X., Yin L., Chen W., Xu Y., Jiang B. Stomatin-like protein-2 relieve myocardial ischemia/reperfusion injury by adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase signal pathway. J Cell Biochem. 2018 Oct 10 [in Press]. DOI: 10.1002/jcb.27561

42 Tonet E., Bernucci D., Morciano G., Campo G. Pharmacological protection of reperfusion injury in ST-segment elevation myocardial infarction. Gone with the wind. Postepy Kardiol Interwencyjnej. 2018;14(1):5–8. DOI: 10.5114/aic.2018.74349

43 Al-Salam S., Hashmi S. Myocardial ischemia reperfusion injury: apoptotic, inflammatory and oxidative stress role of galectin-3. Cell Physiol Biochem. 2018;50(3):1123–39. DOI: 10.1159/000494539

44 Zhou L.-Y., Zhai M., Huang Y., Xu S., An T., Wang Y.-H. et al. The circular RNA ACR attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by suppressing autophagy via modulation of the Pink1/FAM65B pathway. Cell Death Different. 2018 Oct 22 [in Press]. DOI: 10.1038/s41418-018-0206-4

45 Zhang L., Jian L.L., Li J.Y., Jin X., Li L.Z., Zhang Y.L. et al. Possible involvement of alpha B-crystallin in the cardioprotective effect of n-butanol extract of Potentillaanserina L. on myocardial ischemia/reperfusion injury in rat. Phytomedicine. 2018 Oct 19 [in Press]. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.10.024

46 Gong Z., Wen M., Cheng X. Research progress on the role of exosomes in myocardial ischemia/reperfusion injury. Chin J Cardiol. 2017;45(12):1112–4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.12.021

47 Sun X., Wang W., Dai J., Jin S., Huang J., Guo C. et al. A long-term and slow-releasing hydrogen sulfide donor protects against myocardial ischemia/reperfusion injury. Sci Rep. 2017;14;7(1):3541. DOI: 10.1038/s41598-017-03941-0

48 Binek A., Fernández-Jiménez R., Jorge I., Camafeita E., López J.A., Bagwan N. et al. Proteomic footprint of myocardial ischemia/reperfusion injury: Longitudinal study of the at-risk and remote regions in the pig model. Sci Rep. 2017;7(1):12343. DOI: 10.1038/s41598-017-11985-5

49 DÍaz I., Calderón-Sánchez E., Toro R.D., Ávila-Médina J., De Rojas-De Pedro E.S., Domínguez-Rodríguez A. et al. MIR-125a, MIR-139 and MIR-324 contribute to Urocortin protection against myocardial ischemia-reperfusion injury. Sci Rep. 2017;7(1):8898. DOI: 10.1038/s41598-017-09198-x

50 Vincent A., Covinhes A., Barrère C., Gallot L., Thoumala S., Piot C. et al. Acute and long-term cardioprotective effects of the Traditional Chinese Medicine MLC901 against myocardial ischemia-reperfusion injury in mice. Sci Rep. 2017;7(1):14701. DOI: 10.1038/s41598-017-14822-x

51 Yu S.-Y., Dong B., Zhou S.-H., Tang L. LncRNA UCA1 modulates cardiomyocyte apoptosis by targeting miR-143 in myocardial ischemia-reperfusion injury. Int J Cardiol. 2017;247:31. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.05.055

52 Zhu J.-X., Kong L.-H., Zhang C.-F., Sun N., Chang J.-R., Xu Y. Capsaicin alleviate myocardial ischemia reperfusion injury through attenuating mitochondrial oxidative stress. J Sichuan Univer. 2017;48(5):716–20. PMID: 29130663

53 Dong B., Zhou S., Yu S., Tang L. NOD-like receptor pyrin domain containing 3 inflammasome and myocardial ischemia-reperfusion injury. J Central South Univer (Med Sci). 2017;42(7):848–53. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2017.07.018

54 He Y., Zhang B., Chen Y., Jin Q., Wu J., Yan F. et al. Image-guided hydrogen gas delivery for protection from myocardial ischemia-reperfusion injury via microbubbles. ACS Appl Mater Interfaces. 2017;9(25):21190–9. DOI: 10.1021/acsami.7b05346

55 Lee Y.J., Lee D., Shin S.M., Lee J.S., Chun H.S., Quan F.-S. et al. Potential protective effects of fermented garlic extract on myocardial ischemia-reperfusion injury utilizing in vitro and ex vivo models. J Function Foods. 2017;33:278–85. DOI: 10.1016/j.jff.2017.03.058

56 Cui Y.-C., Pan C.-S., Yan L., Li L., Hu B.-H., Chang X. et al. Ginsenoside Rb1 protects against ischemia/reperfusion-induced myocardial injury via energy metabolism regulation mediated by RhoA signaling pathway. Sci Rep. 2017;7:44579. DOI: 10.1038/srep44579

57 Zheng X.-H., Liu C.-P., Hao Z.-G., Wang Y.-F., Li X.-L. Protective effect and mechanistic evaluation of linalool against acute myocardial ischemia and reperfusion injury in rats. RSC Advances. 2017;7(55):34473–81. DOI: 10.1039/c7ra00743d

58 Hadi N.R., Al-Amran F.G., Abbas M.K., Ali Hussein Y., Al-Yasiri I.K., Kartikey K. The cardioprotective potential of bosentan in myocardial ischemia reperfusion injury. World Heart J. 2017;9(2):155–63.

59 Zhao X., Zhang F., Wang Y. Proteomic analysis reveals Xuesaitong injection attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by elevating pyruvate dehydrogenase-mediated aerobic metabolism. Molecular Bio Systems. 2017;13(8):1504–11. DOI: 10.1039/c7mb00140a

https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-225-230

CC BY 4.0

Тактика интенсивной терапии при желудочно-кишечных кровотечениях на фоне портальной гипертензии

А.Ж. Баялиева[1,2,3], Ю.Н. Янкович[2], Р.Р. Нагимуллин[1,2], В.Р. Давыдова[1,2]

[1] Казанский государственный медицинский университет, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49
[2] Городская клиническая больница № 7, Россия, 420103, Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54
[3] Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО, Россия, 420012, Казань, ул. Муштари, 11
Контакты: Нагимуллин Рамиль Раисович, тел.: +7 (927) 426-77-43, e-mail: edem_balasi@bk.ru

Резюме

Введение. **В настоящее время одной из значимых патологий, обусловливающих летальность, является желудочно-кишечное кровотечение. Факторами роста частоты развития кровотечений стало как распространение гастроинтестинальной патологии ввиду нарушений пищевого поведения, инфицирования *Helicobacter pylori*, так и рутинное использование в амбулаторной практике антикоагулянтов. Различные причины, приведшие к развитию кровотечения, уровень поражения ЖКТ требуют дифференцированного подхода к терапии. Помимо хирургического гемостаза пациентам требуется также фармакологическая поддержка. Здесь мы рассмотрим подходы к медикаментозной терапии одного из наиболее распространенных вариантов желудочно-кишечного кровотечения — кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. Данная проблема наиболее актуальна в связи с распространением гепатитов вирусной этиологии, а также алиментарно-токсического генеза, имеющих в исходе цирроз печени.**

Материалы и методы. **В обзоре рассмотрены приоритетные методики терапии пациентов с желудочно-кишечным кровотечением в зависимости от этиопатогенетических факторов.**

Заключение. **Адекватная фармакотерапия кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода имеет большее значение, нежели хирургические вмешательства, как для профилактики, так и для гемостаза и последующего контроля развития повторного кровотечения. Очевидно, что применение вазоактивных препаратов улучшает прогноз и эффективность применения эндоскопического лигирования варикозно расширенных вен пищевода, баллонной тампонады, портосистемного шунтирования, а бета-адреноблокаторы играют значимую роль в первичной и вторичной профилактике.**

Ключевые слова: **кровотечения, желудочно-кишечное кровотечение, портальная гипертензия, цирроз печени, адренергические бета-антагонисты, статины, перевязка сосудов, эндоскопия**

Для цитирования: **Баялиева А.Ж., Янкович Ю.Н., Нагимуллин Р.Р., Давыдова В.Р. Тактика интенсивной терапии при желудочно-кишечных кровотечениях на фоне портальной гипертензии. Креативная хирургия и онкология. 2018;8(3):225–230. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-225-230**

Баялиева Айнагуль Жолдошевна — *врач — анестезиолог-реаниматолог ГКБ № 7, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, медицины катастроф КГМУ, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии КГМА*

Янкович Юлия Наилевна — *врач — анестезиолог-реаниматолог*

Нагимуллин Рамиль Раисович — *врач — анестезиолог-реаниматолог, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, медицины катастроф КГМУ, тел.: +7 (927) 426-77-43, e-mail: edem_balasi@bk.ru*

Давыдова Вероника Рустэмовна — *врач — анестезиолог-реаниматолог, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, медицины катастроф КГМУ*

Intensive Care Tactics for Reducing Gastrointestinal Bleeding in the Context of Portal Hypertension

Ainagul Zh. Bayaliyeva[1,2,3], Julia N. Yankovich[2], Ramil R. Nagimullin[1,2], Veronika R. Davydova[1,2]

[1] Kazan State Medical University, 49 Butlerova str., Kazan, 420012, Russian Federation
[2] City Clinical Hospital No. 7, 54 Chuikova str., Kazan, 420103, Russian Federation
[3] Kazan State Medical Academy, 11 Mushtari str., Kazan, 420012, Russian Federation
Contacts: Nagimullin Ramil Raisovich, tel.: +7 (927) 426-77-43, e-mail: edem_balasi@bk.ru

Bayalieva Ainagul Zholdoshevna — *Physician Anesthesiologist, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine and Disaster Medicine, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine and Transfusiology*

Yankovich Julia Nailevna — *Physician Anesthesiologist*

Nagimullin Ramil Raisovich — *Physician Anesthesiologist, Assistant lecturer of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine and Disaster Medicine, tel.: +7 (927) 426-77-43, e-mail: edem_balasi@bk.ru*

Davydova Veronika Rustemovna — *Physician Anesthesiologist, Assistant lecturer of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine and Disaster Medicine*

Summary

Introduction. **Gastrointestinal bleeding is currently one of the most significant pathologies indicating lethality. Factors in the incidence of gastrointestinal bleeding include the spread of gastrointestinal diseases caused by eating disorders, *Helicobacter Pylori* infection and routine use of anticoagulants. The various causes leading to the development and level of bleeding in the gastrointestinal tract require a differentiated therapeutic approach. In addition to surgical haemostasis, pharmacological support is also required. In the article, we consider medicamentous therapeutic approaches to bleeding due to phlebeurysm, which is one of the most common causes of gastrointestinal bleeding. This problem is very relevant due to the spread of hepatitis and alimentary toxicity having cirrhosis as the outcome.**

Materials and methods. **The review considers the priority methods for treatment of patients with gastrointestinal bleeding, depending on the etiopathogenetic factors.**

Conclusion. **Adequate pharmacotherapy of bleeding from varicose veins of the esophagus is more important than surgical interventions, both for prevention and for haemostasis and subsequent control of the development of re-bleeding. Obviously, the use of vasoactive drugs improves the prognosis and effectiveness of endoscopic ligation of esophageal varicose veins, balloon tamponade, portosystemic shunting, and beta-blockers play a significant role in primary and secondary prevention.**

Keywords: **hemorrhage, gastrointestinal hemorrhage, portal hypertension, liver cirrhosis, adrenergic beta-antagonists, statins, ligation, endoscopy**

For citation: **Bayaliyeva A.Zh., Yankovich J.N., Nagimullin R.R., Davydova V.R. Intensive Care Tactics for Reducing Gastrointestinal Bleeding in the Context of Portal Hypertension. Creative Surgery and Oncology. 2018;8(3):225–230. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-225-230**

Введение

Согласно статистическим данным, около 50 % пациентов с впервые выявленным циррозом печени имеют варикозно расширенные вены пищевода (ВРВП), причем риск развития первого кровотечения возрастает каждый год после установления диагноза на 12 % [1].

Портальная гипертензия развивается вследствие возрастающего сопротивления кровотоку фиброзированными тканями, нарушения архитектоники печеночных долек. Помимо прочего, формирующиеся нарушения микроциркуляции, гипоксия приводят к активации эндотелиальной синтазы азота, соответственно возрастает биосинтез оксида азота, стимулирующего расслабление гладких мышц стенок сосудов, что приводит к компенсаторной вазодилатации и увеличению кровотока. Однако при декомпенсации цирроза печени синтез оксида азота снижается, в результате чего развивается вазоконстрикция и усугубляется ишемическое повреждение. Формирующиеся портосистемные коллатерали не обеспечивают снижения возрастающего давления в портальной системе, так как возрастает приток крови к воротной вене, а также в коллатералях в измененной печени сохраняется повышенное сопротивление кровотоку [2].

Таким образом, воздействие на структурные изменения архитектоники печеночных долек — фиброз, образование регенеративных узлов, сдавливающих сосуды и препятствующих адекватному кровотоку, вазоспазм, локальные микротромбозы, возникающие вследствие гипоксии печеночной ткани, является значимым направлением как при проведении профилактики кровотечений из ВРВП, так и при уже состоявшихся кровотечениях [3].

Материалы и методы

Впервые о том, что портальная гипертензия связана не только с механическим препятствием адекватному току крови, но и с дисбалансом сосудорасширяющих и сосудосуживающих веществ, заговорили Bathal и Grossmann. В своих исследованиях они продемонстрировали возможность коррекции давления в портальной системе при помощи нитропруссида, тем самым доказав, что у больных с циррозом печени имеет место быть дефицит вазодилататоров, в частности, снижение биодоступности оксида азота для эндотелия сосудов на фоне возросшей активности вазоконстрикторов. Как показали дальнейшие исследования, назначение препаратов, влияющих на тонус сосудистой стенки, может обеспечить снижение портального давления на 30 % [4].

Важной задачей в профилактике кровотечений из ВРВП является использование бета-адреноблокаторов, за счет снижения адренергической активности предотвращающих развитие вазоконстрикции. Более того, неселективные бета-адреноблокаторы — приоритетная тактика профилактических мероприятий: эндоскопическое лигирование вен пищевода рекомендовано только при наличии противопоказаний к использованию данных препаратов. Однако желания пациента также учитываются при выборе способа лечения. Не рекомендуется использовать для первичной профилактики следующие препараты: ингибиторы протонной помпы (при отсутствии пептических язв), нитраты; склеротерапию, шунтирование [5, 6].

При этом портокавальное шунтирование не является приемом выбора при профилактике кровотечений: в рандомизированном исследовании с участием 302 пациентов было продемонстрировано, что, наряду со снижением риска кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, возрастает риск развития энцефалопатии и летального исхода, что значительно снижает ценность данного метода [7].

Таким образом, тактика ведения пациентов после установления диагноза «цирроз печени» выглядит следующим образом: при отсутствии варикозно расширенных вен по результатам эндоскопического исследования проводятся повторные обследования каждые 2–3 года, при обнаружении варикозного расширения вен пищевода I степени — каждый год; при этом фармакотерапия не назначается. В случае же развития ВРВП II–III степени либо появления красных маркеров («красной вишни», гематоцистных пятен, телеангиэктазий) вне зависимости от степени расширения вен назначаются неселективные бета-адреноблокаторы. При неэффективности терапии, наличии противопоказаний у пациента либо по его желанию показано проведение эндоскокпического лигирования пищеводных вен [8].

Следует помнить, что использование фармакотерапии имеет ограниченный эффект в определенных группах среди больных, страдающих циррозом печени. В 2009 и 2014 гг. были проведены два слепых рандомизированных исследования с целью сравнения эффективности медикаментозной терапии пропранололом, карведи-

Терапия	Рекомендованная доза	Цели
Пропранолол	- Пероральный прием 20–40 мг 2 раза в сутки; - Коррекция дозировки каждые 2–3 дня до достижения целевых показателей; - Максимальная суточная дозировка составляет 320 мг для больных без асцита и 160 мг для больных с асцитом	- ЧСС 55–60 в минуту; - Систолическое давление не должно быть ниже 90 мм рт. ст.
Карведилол	- Старотвая доза 6,25 мг 1 раз в сутки; - Через 3 дня повышение дозы до 6,5 мг 2 раза в сутки; - Максимальная суточная дозировка 12,5 мг (помимо пациентов, страдающих артериальной гипертензией)	- Систолическое давление не должно быть ниже 90 мм рт. ст.
Надолол	- Пероральный прием 20–40 мг 2 раза в сутки; - Коррекция дозировки каждые 2–3 дня до достижения целевых показателей; - Максимальная суточная дозировка составляет 160 мг для больных без асцита и 80 мг для больных с асцитом	- ЧСС 55–60 в минуту; - Систолическое давление не должно быть ниже 90 мм рт. ст.
Эндоскопическое лигирование пищеводных вен	- Проводится каждые 2–8 недель до эрадикации варикозно расширенных вен	- ФГДС проводится через 3–6 месяцев после эрадикации и впоследствии каждые 6–12 месяцев

Таблица 1. Лечение пациентов с портальной гипертензией в период компенсации
Table 1. Treatment of patients with portal hypertension during the compensation period

ломом и эндоскопического лигирования вен пищевода. И если в первом исследовании было выявлено снижение частоты кровотечений в группе пациентов, принимающих карведилол (10 против 23 %), без существенного влияния на уровень летальности, то во втором случае никаких различий в частоте развития кровотечений и летального исхода выявлено не было. Исследователи связали это со снижением комплаентности — возросло число пациентов с циррозом печени, развившимся на фоне алкогольной зависимости либо вирусных гепатитов среди инъекционных наркоманов [9–12].

Эндоскопическое лигирование пищеводных вен позволяет снизить частоту развития кровотечений, не влияя на летальность, однако высокий риск данной процедуры делает ее более предпочтительной для вторичной профилактики [13].

Существенно меняется тактика при развитии активного кровотечения из варикозно расширенных вен. На первый план выходит эндоскопическое лигирование вен наряду с фармакологическими методами остановки кровотечения. Существует определенный алгоритм действий: при развитии массивного кровотечения необходимо рассмотреть вопрос о необходимости респираторной поддержки, обеспечить адекватный венозный доступ. Рекомендована трансфузия эритроцитарной, тромбоцитарной массы, факторов свертывания в соответствии с протоколами трансфузионной терапии при массивных кровотечениях. Необходимо помнить, что чрезмерная трансфузия так же опасна, как и полный отказ от нее [14]. Так, свежезамороженную плазму необходимо переливать либо при снижении уровня фибриногена ниже 1 г/л, либо при превышении в полтора раза от нормы показателей ПТВ и АЧТВ. Тромбоцитарную массу не рекомендовано переливать гемодинамически стабильным пациентам в отсутствие активного кровотечения: трансфузия показана при снижении числа тромбоцитов менее 50 × 10^9/л при активном кровотечении. Целевой гемоглобин для пациентов вне продолжающегося кровотечения, со стабильной гемодинамикой — 70–80 г/л [15, 16].

Всем пациентам с продолжающимся кровотечением необходимо начать антибактериальную терапию. Как продемонстрировал эксперимент, назначение антибактериальной терапии увеличивает выживаемость среди пациентов с кровотечением. Антибиотиками выбора являются цефалоспорины 3 поколения, так как эффективно воздействуют на грамотрицательную флору [17, 18].

При этом назначение ингибиторов протонной помпы пациентам с кровотечением из варикозно расширенных вен, не имеющих сопутствующей патологии в виде пептических язв, никак не влияет ни на продолжительность, активность и остановку кровотечения, ни на летальность, а потому не является обоснованным [19].

Значимыми препаратами для остановки кровотечения являются вазопрессин, терлипрессин, соматостатин, октреотид.

Как показали исследования, вазопрессин, сокращая кровоток в портальной системе и тем самым давление в ней, помогает остановить кровотечение, не влияя при этом на уровень летальности среди пациентов [20]. При этом более значимый эффект вазопрессин продемонстрировал в сочетании с нитроглицерином — помимо эффективной остановки кровотечения данная комбинация помогает снизить частоту развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [21, 22]. Любопытно, что часть исследований продемонстрировала, что синтетический аналог вазопрессина, терлипрессин, помимо остановки кровотечения улучшает выживаемость среди больных [23]. Также свою эффективность доказали соматостатин и аналог соматостатина — октреотид. Данные препараты вызывают селективное сокращение в системе селезеночной вены, снижая тем самым интенсивность кровотока и давление в портальной вене [24, 25].

При развитии кровотечения из варикозно расширенных вен большое значение приобретает эндоскопия. Эндоскопическое обследование должно быть проведено в течение 24 часов после госпитализации либо в течение 12 часов при массивном кровотечении. Предпочтительно проведение данной процедуры после начала медикаментозной терапии, а также при условии защиты дыхательных путей, так как эндоскопическое вмешательство сопряжено со значительным риском рвоты и аспирации желудочного содержимого [26].

На данный момент золотым стандартом при оказании помощи пациентам с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода является эндоскопическое лигирование вен пищевода в сочетании с применением фармакологических методов терапии [27, 28]. В отличие от склеротерапии, эндоскопическое лигирование вен гораздо реже приводит к развитию стриктур пищевода, снижает риск повторного кровотечения и уровень смертности. Применение данного метода в сочетании с вазоактивными препаратами помогает улучшить эффективность гемостаза [29].

Название препарата	Доза, кратность и способ введения	Длительность
Вазопрессин	Пролонгированная внутривенная инфузия в дозе 0,2–0,4 Ед/мин, максимально 0,8 Ед/мин. В сочетании с нитроглицерином: доза нитроглицерина варьируется от 40 мкг/мин до 400 мкг/мин при сохранении целевого САД 90 мм рт. ст.	24 часа
Терлипрессин	В течение первых 48 часов вводится по 2 мг каждые 4 часа внутривенно до остановки кровотечения. Далее назначается по 1 мг каждые 4 часа внутривенно для профилактики развития повторного кровотечения.	2–5 дней
Соматостатин	Однократно болюсно вводится 250 мкг, при этом возможно повторение введения дозы в первые часы продолжающегося кровотечения, далее налаживается пролонгированная внутривенная инфузия 250–500 мкг/ч	2–5 дней
Октреотид	Однократно болюсно вводится 50 мкг, при этом возможно повторение введения дозы в первые часы продолжающегося кровотечения, далее налаживается пролонгированная внутривенная инфузия 50 мкг/ч	2–5 дней

Таблица 2. Режим дозирования препаратов при активном кровотечении из ВРВП
Table 2. Dosing regimen of drugs with active bleeding from esophageal varices

Баллонная тампонада остается более спорной методикой в отношении терапии ЖКК: несмотря на эффективный гемостаз на момент установки зонда Блэкмора (остановки кровотечения удается достичь в 90 % случаев), при его удалении приблизительно в 50 % случаев развивалось повторное кровотечение. Сопутствующие осложнения, такие как аспирационная пневмония, язвенное поражение пищевода, делает баллонную тампонаду скорее «методом отчаяния» — при продолжающемся жизнеугрожающем массивном кровотечении, критическом состоянии пациента [30, 31].

Существуют и иные методики остановки кровотечения — к примеру, цианоакрилат при кровотечении из варикозно расширенных вен желудка. Однако использование данного способа сопряжено с высоким риском эмболизации, а также высока частота развития повторных кровотечений [32].

Гемостатическая пудра на данный момент недостаточно исследована.

Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование показало свою эффективность в остановке кровотечения в 90–100 % случаев, при этом повторное кровотечение развивалось в 6–16 % случаев. Однако минусом данного метода является высокая летальность — от 70 % в период госпитализации до 15 % в течение 30 дней после развития кровотечения. В целом экстренно проведенное портокавальное шунтирование продемонстрировало эффективность в отношении гемостаза, снижении риска развития печеночной энцефалопатии и снижении уровня летальности [33, 34].

В случае благоприятного исхода после эпизода кровотечения проводится вторичная профилактика, для которой также используются неселективные бета-адреноблокаторы и эндоскопическое лигирование пищеводных вен. Схема назначения препаратов остается прежней, при этом большую эффективность и меньшую частоту развития побочных эффектов продемонстрировала комбинация бета-адреноблокаторов с изосорбида мононитратом.

Необходимо также отметить, что пациенты, которым было проведено экстренное трансъюгулярное портосистемное шунтирование, не требуют назначения лекарственных препаратов либо проведения эндоскопического лигирования пищеводных вен. Частота развития повторных кровотечений в группе пациентов, перенесших шунтирование, оказалась значительно ниже, чем в группе пациентов, получающих в качестве профилактики комбинацию пропранолол-изосорбида мононитрат [35].

Заключение

Анализируя приведенные данные, можно отметить преимущества фармакологических методик гемостаза при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода над хирургическими вмешательствами ввиду более низкого уровня летальности, а также эффективность неселективных бета-адреноблокаторов, в том числе в комбинации с изосорбида мононитратом, для первичной и вторичной профилактики.

Информация о конфликте интересов.
Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.
Данная работа не финансировалась.

Список литературы / References

1 Jakab S.S., Garcia-Tsao G. Screening and surveillance of varices in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018 Mar 15: S1542–3565(18)30267–2. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.03.012

2 Bosch J., Groszmann R.J., Shah V.H. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: how changes in paradigm are leading to successful new treatments. J Hepatol. 2015;62(1 Suppl):S121–30. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.01.003

3 Garcia-Tsao G., Bosch J. Varices and variceal hemorrhage in cirrhosis: a new view of an old problem. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(12):2109–17. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.07.012

4 Berzigotti A., Bosch J. Pharmacologic management of portal hypertension. Clin Liver Dis. 2014;18(2):303–17. DOI: 10.1016/j.cld.2013.12.003

5 de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol. 2010;53(4):762–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.004

6 National Institute for Health and Clinical Excellence. Acute upper gastrointestinal bleeding: management: clinical guideline. Manchester, 2012. 24 p.

7 D'Amico G., Pasta L., Morabito A., D'Amico M., Caltagirone M., Malizia G. et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(10):1180–93. DOI: 10.1111/apt.12721

8 Garcia-Tsao G., Abraldes J.G., Berzigotti A., Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 Practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2017;65(1):310–35. DOI: 10.1002/hep.28906

9 Sinagra E., Perricone G., D'Amico M., Tinè F., D'Amico G. Systematic review with meta-analysis: the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(6):557–68. DOI: 10.1111/apt.12634

10 Reiberger T., Ulbrich G., Ferlitsch A., Payer B.A., Schwabl P., Pinter M. et al. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. Gut. 2013;62(11):1634–41. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304038

11 Stanley A.J., Dickson S., Hayes P.C., Forrest E.H., Mills P.R., Tripathi D. et al. Multicentre randomised controlled study comparing carvedilol with variceal band ligation in the prevention of variceal rebleeding. J Hepatol. 2014;61(5):1014–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.06.015

12 Shah H.A., Azam Z., Rauf J., Abid S., Hamid S., Jafri W. et al. Carvedilol vs. esophageal variceal band ligation in the primary prophylaxis of variceal hemorrhage: a multicentre randomized controlled trial. J Hepatol. 2014;60(4):757–64. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.11.019

13 Cotoras Viedma P., Candia R. Banding ligation or beta-blockers for primary prevention of variceal bleeding? Medwave. 2016;16(Suppl5):e6564. DOI: 10.5867/medwave.2016.6564

14 Young Dae Kim Management of acute variceal bleeding. Clin Endosc. 2014;47(4):308–14. DOI: 10.5946/ce.2014.47.4.308

15 Villanueva C., Colomo A., Bosch A., Concepcion M., Hernandez-Gea V., Aracil C. et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. New Engl J Med. 2013;368:11–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1211801

16 Bendtsen F., D'Amico G., Rusch E., de Franchis R., Andersen P.K., Lebrec D. et al. Effect of recombinant Factor VIIa on outcome of acute variceal bleeding: an individual patient based meta-analysis of two controlled trials. J Hepatol. 2014;61:252–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.03.035

17 Chavez-Tapia N.C., Barrientos-Gutierrez T., Tellez-Avila F., Soares-Weiser K., Mendez-Sanchez N., Gluud C. et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding — an updated Cochrane review. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34(5):509–18. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04746.x

18 Lee Y.Y., Tee H.P., Mahadeva S. Role of prophylactic antibiotics in cirrhotic patients with variceal bleeding. World J Gastroenterol. 2014;20(7):1790–6. DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1790

19 Lo G.H., Perng D.S., Chang C.Y., Tai C.M., Wang H.M., Lin H.C. Controlled trial of ligation plus vasoconstrictor versus proton pump inhibi-

tor in the control of acute esophageal variceal bleeding. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28(4):684–9. DOI: 10.1111/jgh.12107

20 Wang C., Han J., Xiao L., Jin C.E., Li D.J., Yang Z. Efficacy of vasopressin/terlipressin and somatostatin/octreotide for the prevention of early variceal rebleeding after the initial control of bleeding: a systematic review and meta-analysis. Hepatol Int. 2015;9(1):120–9. DOI: 10.1007/s12072-014-9594-9

21 Gluud L.L., Langholz E., Krag A. Meta-analysis: isosorbide-mononitrate alone or with either beta-blockers or endoscopic therapy for the management of oesophageal varices. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32(7):859–71. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04418.x

22 Lo G.H., Chen W.C., Wang H.M., Yu H.C. Randomized, controlled trial of carvedilol versus nadolol plus isosorbide mononitrate for the prevention of variceal rebleeding. J Gastroenterol Hepatol. 2012;27(11):1681–7. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07244.x

23 Seo Y.S., Park S.Y., Kim M.Y., Kim J.H., Park J.Y., Yim H.J. et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. Hepatology. 2014;60(3):954–63. DOI: 10.1002/hep.27006

24 Wells M., Chande N., Adams P., Beaton M., Levstik M., Boyce E. et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35(11):1267–78. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05088.x

25 Salim A., Malik K., Haq I.U., Butt A.K., Alam A. Comparison of 12-hour with 72-hour terlipressin therapy for bleeding esophageal varices. J Coll Physicians Surg Pak. 2017;27(6):334–7. PMID: 28689520

26 Lin L.L., Du S.M., Fu Y., Gu H.Y., Wang L., Jian Z.Y. et al. Combination therapy versus pharmacotherapy, endoscopic variceal ligation, or the transjugular intrahepatic portosystemic shunt alone in the secondary prevention of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. Oncotarget. 2017;8(34):57399–408. DOI: 10.18632/oncotarget.18143

27 Lo G.H. Endoscopic therapy plus beta blocker is still the first choice for prevention of variceal rebleeding? Hepatology. 2016;64(5):1816–7. DOI: 10.1002/hep.28665

28 Chitapanarux T., Ritdamrongthum P., Leerapun A., Pisespongsa P., Thongsawat S. Three-day versus five-day somatostatin infusion combination with endoscopic variceal ligation in the prevention of early rebleeding following acute variceal hemorrhage: A randomized controlled trial. Hepatol Res. 2015;45(13):1276–82. DOI: 10.1111/hepr.12503

29 Chen J., Zeng X.Q., Ma L.L., Li B., Tseng Y.J., Lian J.J. et al. Randomized controlled trial comparing endoscopic ligation with or without sclerotherapy for secondary prophylaxis of variceal bleeding. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2016;28(1):95–100. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000499

30 Patel M., Molvar Ch. Evolution of retrograde transvenous obliteration techniques. Semin Intervent Radiol. 2018; 35(3):185–93. DOI: 10.1055/s-0038-1660796

31 Escorsell A., Pavel O., Cardenas A., Morillas R., Llop E., Villanueva C. et al. Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter randomized, controlled trial. Hepatology. 2016;63(6):1957–67. DOI: 10.1002/hep.28360

32 Tantau M., Crisan D., Popa D., Vesa S., Tantau A. Band ligation vs. N-butyl-2-cyanoacrylate injection in acute gastric variceal bleeding: a prospective follow-up study. Ann Hepatol. 2013;13(1):75–83. PMID: 24378269

33 Qi X., Liu L., Bai M., Chen H., Wang J., Yang Z. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in combination with or without variceal embolization for the prevention of variceal rebleeding: a meta-analysis. J Gastroenterol. Hepatol. 2014;29(4):688–96. DOI: 10.1111/jgh.12391

34 Njei B., McCarty T.R., Laine L. Early transjugular intrahepatic portosystemic shunt in US patients hospitalized with acute esophageal variceal bleeding. J Gastroenterol Hepatol. 2017;32(4):852–8. DOI: 10.1111/jgh.13593

35 Garcia-Pagan J.C., Di Pascoli M., Caca K., Laleman W., Bureau C., Appenrodt B. et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. J Hepatol. 2013;58(1):45–50. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.020

https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-231-236

CC BY 4.0

Двойной уретральный клапан. Клинический случай

В.А. Воробьев[1,2], В.А. Белобородов[1,2], С.Л. Попов[1,2]

[1] Иркутский государственный медицинский университет, Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1
[2] Иркутская городская клиническая больница № 1, Россия, 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118
Контакты: Воробьев Владимир Анатольевич, тел. +7 (3952) 22-99-59, e-mail: terdenecer@gmail.com

Резюме

Введение. **Уретральные клапаны представляют собой врожденные аномалии развития уретры, приводящие к инфравезикальной обструкции. Наиболее распространенным является клапан задней уретры. Передний уретральный клапан — более редкая, но хорошо известная врожденная аномалия. Уретральные клапаны могут спровоцировать значимую обструкцию проксимальной мочевой системы, что впоследствии может приводить к инвалидизации детей и более частым летальным исходам.**

Материалы и методы. **В статье представлен клинический пример 32-летнего мужчины с врожденным двойным уретральным клапаном в передней и задней уретре, которые привели к развитию хронической задержки мочеиспускания, инфекции мочевых путей и хронической почечной недостаточности. Пациенту была выполнена успешная уретропластическая операция по устранению клапанного механизма.**

Результаты. **Через полгода после операции пациент отметил полное исчезновение жалоб. Почечная функция нормализовалась. Признаков рецидива заболевания или формирования стриктуры уретры по данным обследования не выявлено.**

Заключение. **Врожденный вариант двойного уретрального клапана является необычной, крайне редкой причиной инфравезикальной обструкции. Ранняя диагностика и лечение этой аномалии очень важны для предотвращения дальнейшего необратимого повреждения мочевыделительной системы. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует настоятельную необходимость организации и проведения периодических профилактических осмотров детей различных возрастных групп.**

Ключевые слова: **уретра, врожденные аномалии, уретральный клапан, стриктура уретры, уретры обструкция, урологические хирургические операции**

Для цитирования: **Воробьев В.А., Белобородов В.А., Попов С.Л. Двойной уретральный клапан. Клинический случай. Креативная хирургия и онкология. 2018;8(3):231–236. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-231-236**

Воробьев Владимир Анатольевич — *врач-уролог отделения урологии, ассистент кафедры общей хирургии, тел. +7 (3952) 22-99-59, e-mail: terdenecer@gmail.com, orcid.org/0000-0003-3285-5559*

Белобородов Владимир Анатольевич — *д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии, тел. +7 (3952) 24-38-25, e-mail: bva555@yandex.ru, orcid.org/0000-0002-3299-1924*

Попов Сергей Леонидович — *к.м.н., зав. отделением урологии, ассистент кафедры общей хирургии, тел. +7 (914) 887-79-31, e-mail: pslr@rambler.ru*

Double Urethral Valve: a Clinical Case

Vorobev Vladimir Anatolievich —
Urologist at the Department of Urology, Assistant lecturer of the Department of General Surgery,
tel. +7 (3952) 22-99-59,
e-mail: terdenecer@gmail.com,
orcid.org/0000-0003-3285-5559

Beloborodov Vladimir Anatolievich —
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General Surgery,
tel. +7 (3952) 24-38-25,
e-mail: bva555@yandex.ru,
orcid.org/0000-0002-3299-1924

Popov Sergey Leonidovich —
Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Urology, Assistant lecturer of the Department of General Surgery,
tel. +7 (914) 887-79-31,
e-mail: pslr@rambler.ru

Vladimir A. Vorobev[1,2], Vladimir A. Beloborodov[1,2], Sergey L. Popov[1,2]

[1] Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstania str., Irkutsk, 664003, Russian Federation
[2] Irkutsk City Clinical Hospital No. 1, 118 Baykalskaya str., Irkutsk, 664046, Russian Federation
Contacts: Vorobev Vladimir Anatolievich, tel. +7 (3952) 22-99-59, e-mail: terdenecer@gmail.com

Summary

Introduction. **Urethral valves (UVs) are congenital malformations of the urethra, leading to infravesical obstruction. The most common UV is the posterior urethral valve (PUV). The anterior urethral valve (AUV) is a somewhat rarer, but still well-known congenital anomaly. UVs can provoke significant obstruction of the proximal urinary system, which can later lead to disability of children and more frequent deaths.**

Materials and methods. **The article presents a clinical example of a 32-year-old man with a congenital double urethral valve occuring in the anterior and posterior urethra, which led to the development of chronic urinary retention, urinary tract infection and chronic renal failure. The patient underwent a successful urethroplasty operation to remove the valve mechanism.**

Results. **Six months following surgery, the patient noted the complete disappearance of symptoms, with renal function having returned to normal. No signs of recurrence of the disease or the formation of stricture of the urethra were detected by to the survey.**

Conclusion. **A congenital variant of the double UV is an unusual extremely rare cause of infravesical obstruction. Early diagnosis and treatment of this anomaly is very important for preventing further irreversible damage to the urinary system. The presented clinical observation demonstrates the need to organise and conduct periodic preventive examinations of children of different age groups.**

Keywords: **urethra, congenital abnormalities, urethral valve, urethral stricture, urethral obstruction, urologic surgical procedures**

For citation: **Vorobev V.A., Beloborodov V.A., Popov S.L. Double Urethral Valve: a Clinical Case. Creative Surgery and Oncology. 2018;8(3):231–236. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-231-236**

Введение

Клапаны уретры (УК) у мальчиков являются одной из ведущих причин врожденной инфравезикальной обструкции, что может привести к хронической задержке мочи, развитию инфекционных осложнений и почечной недостаточности. Уретральные клапаны чаще развиваются в задней уретре (КЗУ) и значительно реже в передней уретре (КПУ). Заболеваемость УК у мальчиков, по разным данным, составляет от 1:5000 до 1:8000 случаев [1].

Диагностика основывается на сборе анамнеза, жалоб, объективном осмотре, выполнении ультразвукового исследования, уретроцистографии, урофлоуметрии и уретроцистоскопии [2–5]. В большинстве случаев диагноз удается установить на первом году жизни ребенка [6]. Пациенты обычно предъявляют жалобы на дриблинг и ослабление напора мочи [7, 8]. Клиническая картина типично включает симптомы инфекции мочевых путей (60 %), хронической задержки мочи (54 %), гидронефроза (47 %) и ослабление потока мочи (43 %). Ультразвуковое исследование позволяет выявить инфравезикальную обструкцию в 89 % случаев [6]. Наиболее значимым методом подтверждения диагноза являются уретроцистография и уретроцистоскопия [9, 10].

В зависимости от линейных характеристик клапана определяется потенциальная опасность возникновения и прогрессирования обструкции [11]. Наибольший вред причиняют субтотальные поперечные уретральные клапаны. Значительно менее опасны продольные или продольно-поперечно расположенные клапаны с незначительным уменьшением площади поперечного сечения уретры. Однако диагностика последних представляется более трудной задачей.

Стандартной лечебной процедурой при выявлении заболевания является трансуретральное рассечение или резекция клапана. Данная процедура не гарантирует излечения и может привести к развитию ряда осложнений, в том числе к развитию в зоне операции стриктуры уретры с вероятностью 2–25 % [12–14]. Помимо этого, с лечебной целью возможно выполнение «слепой» дилятации уретры или уретропластической операции.

В настоящее время даже при наличии доступной, качественной медицинской помощи сохраняется риск смерти пациентов от осложнений заболевания, достигающий по разным данным 7 % [6]. Своевременное установление причины и устранение выявленного УК позволяют в большинстве случаев восстановить почечную функцию и избавить от инфравезикальной обструкции [15].

Клинический случай

Пациент К., 32 лет, обратился в клинику общей хирургии Иркутского государственного медицинского университета в апреле 2018 г. Предъявлял жалобы на ослабленный напор мочи с чувством неполного опорожнения мочевого пузыря и дриблинг.

При анамнестическом исследовании установлено, что указанные жалобы отмечает с детского возраста. При этом по собственной субъективной оценке пациент указал, что качество мочеиспускания в течение жизни неуклонно ухудшалось. Из анамнеза известно, что в 2013 году пациент находился на обследовании в одном из лечебных учреждений г. Иркутска, где был ошибочно установлен диагноз стриктур головчатого и бульбарного отделов уретры. В связи с этим была выполнена безуспешная «слепая» дилятация уретры. В последующие пять лет пациент не находился под наблюдением уролога. В феврале 2018 года в связи со значительным ухудшением состояния и качества мочеиспускания пациент вновь обратился за помощью в одно из лечебных учреждений г. Иркутска. После дообследования была выполнена внутренняя холодная оптическая уретротомия уретральных клапанов для цели улучшения мочеиспускания. Однако через 3–4 дня после удаления уретрального катетера был отмечен рецидив заболевания.

Рисунок 1. Объективный осмотр. Клапан головчатой уретры (отмечен стрелкой)
Figure 1. Objective overview. Valve of the anterior urethra (marked with an arrow)

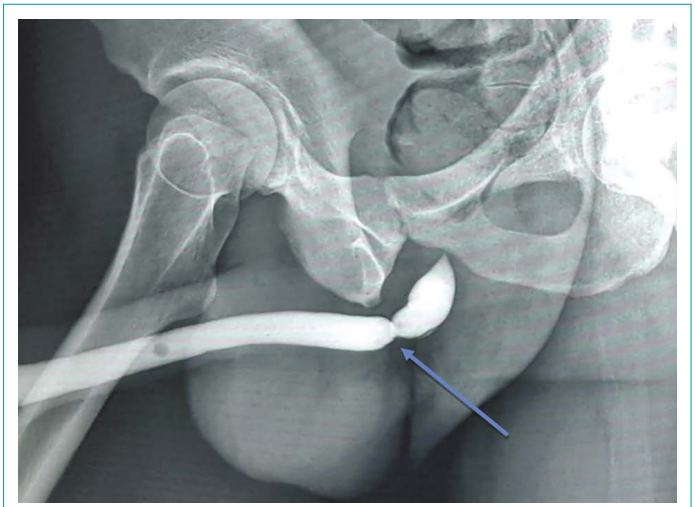

Рисунок 2. Уретроцистография. Клапан бульбарной уретры (отмечен стрелкой)
Figure 2. Urethrocystography. Valve of the bulbar urethra (marked with an arrow)

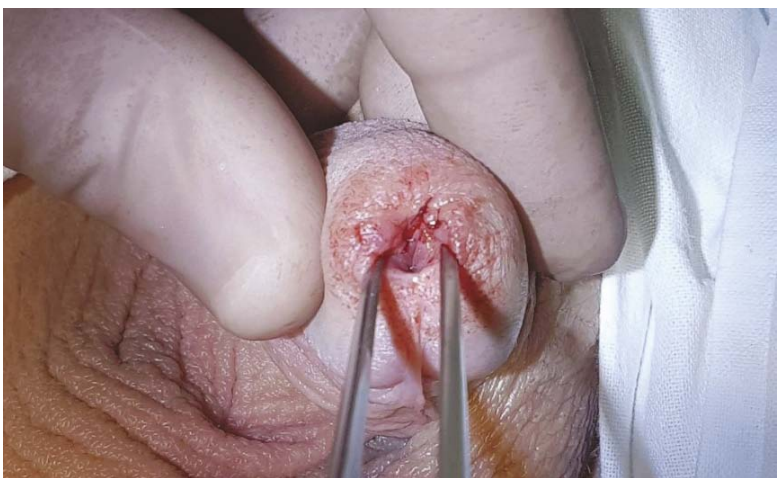

Рисунок 3. Состояние после уретропластики головчатой части уретры
Figure 3. Condition following urethroplasty of the anterior urethra

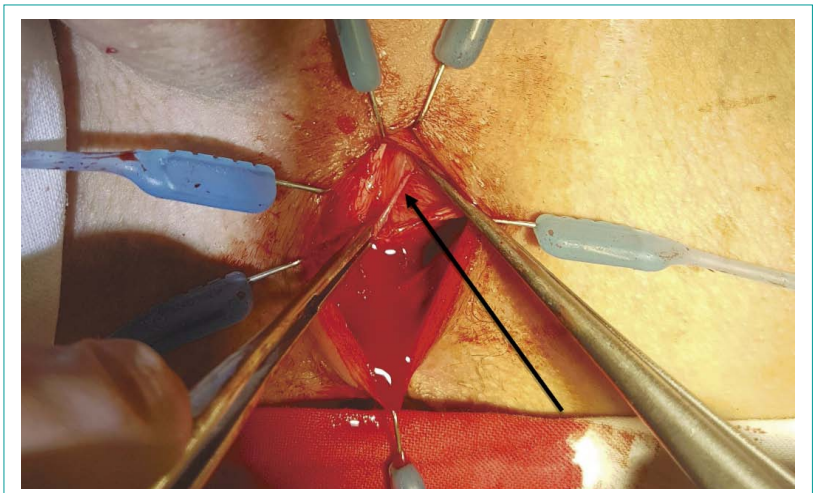

Рисунок 4. Клапан бульбарной части уретры (отмечен стрелкой)
Figure 4. Valve of the bulbar urethra (marked with an arrow)

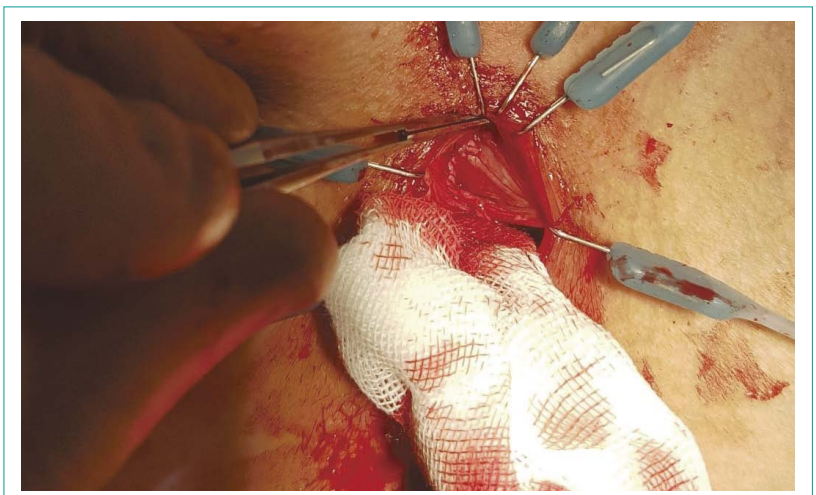

Рисунок 5. Состояние после уретропластики бульбарной части уретры (методика Андрича — Манди)
Figure 5. Condition following urethroplasty of the bulbar urethra valve (Andrich — Mundy technique)

По данным предоперационного осмотра (рис. 1) и уретроцистографии (рис. 2) выявлены два уретральных клапана в головчатом и бульбарном отделах уретры. При фиброуретроскопии диагноз был подтвержден.

По данным урофлоуметрии максимальная скорость потока мочи составила 6,8 мл/с. По данным ультразвукового исследования установлен значимый объем остаточной мочи (более 120 мл) без признаков гидронефроза. Почечная функция была незначительно снижена (СКФ 85 мл/мин). При бактериологическом исследовании мочи выявлена значимая бактериурия.

В связи с выявленными осложнениями УК, а также принимая во внимание возраст, давность заболевания, неэффективность ранее выполненных «слепой» дилятации и оптической уретротомии, пациенту была выполнена одномоментная уретропластика уретральных клапанов (рис. 3–5).

При контрольном обследовании через полгода после операции пациент отметил полное исчезновение жалоб и нормализацию качества мочеиспускания. По данным урофлоуметрического исследования, максимальная скорость потока мочи составила 24 мл/с. При ультразвуковом исследовании установлено отсутствие остаточной постмикционной мочи. Почечная функция нормализовалась (СКФ 98 мл/мин). Признаков рецидива заболевания или формирования стриктуры уретры, по данным контрольной уретроцистографии, не выявлено.

Обсуждение

Представленный клинический случай двойного уретрального клапана является крайне редкой патологией. В современной литературе имеются единичные подобные примеры [16, 17].

В процессе анализа данного случая установлено несколько значимых проблем. Размер и расположение клапанов позволили долгие годы сохранять относительно адекватное качество мочеиспускания. В связи с этим ни родители, ни сам пациент, будучи в более зрелом возрасте, ни врачи не заподозрили наличие обструкции до момента развития осложнений. КПУ у пациента перекрывал треть площади поперечного сечения уретры. Более выраженный КЗУ располагался продольно-поперечно в бульбарном отделе уретры. Сохраненный просвет уретры оказался достаточным для длительной компенсации обструкции.

Второй значимой проблемой явился не столько неверно установленный диагноз уретральной стриктуры, сколько отсутствие динамического наблюдения у врача-уролога. Упущенный пятилетний промежуток между первичной «слепой» дилатацией и выполнением внутренней оптической уретротомии вполне мог позволить достичь лучших исходов со стороны почечной функции.

Исходы лечения пациентов с УК вполне благоприятные при своевременных диагностике и лечении. Пациенты детского возраста требуют особенно тщательной дис-

пансеризации, так как в силу очевидных особенностей они не способны описать существующие проблемы, а родители часто недостаточно адекватно оценивают состояние ребенка [18].

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует настоятельную необходимость организации и проведения периодических профилактических осмотров детей различных возрастных групп. Компенсированные и субкомпенсированные аномалии развития мочевыделительной системы могут презентовать свои осложнения в любом возрасте. При этом своевременная медицинская помощь позволит обеспечить хорошее качество жизни и избежать развития осложнений аномалий развития мочеполовой системы.

Конфликт интересов.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о спонсорстве.
Исследование не имело спонсорской поддержки.

Прозрачность исследования.
Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.
Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Список литературы

1 Reyner K., Heffner A.C., Karvetski C.H. Urinary obstruction is an important complicating factor in patients with septic shock due to urinary infection. Am J Emerg Med. 2016;34(4):694–6. DOI: 10.1016/j.ajem.2015.12.068
2 Sharma A., Agarwal S., Aggarwal A., Sankhwar S. Posterior urethral valveassociated with a foreign body in posterior urethra: a first of its kind report. BMJ Case Rep. 2018;2018:bcr-2018-226257. DOI: 10.1136/bcr-2018-226257
3 Vaz S.A., Dotters-Katz S.K., Kuller J.A. Diagnosis and management of congenital uterine anomalies in pregnancy. Obstet Gynecol Surv. 2017;72(3):194–201. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000408
4 Higuchi T., Holmdahl G., Kaefer M., Koyle M., Wood H., Woodhouse C. et al. International consultation on urological diseases: congenital anomalies of the genitalia in adolescence. Urology. 2016;94:288–310. DOI: 10.1016/j.urology.2016.03.019
5 Hochart V., Lahoche A., Priso R.H., Houfflin-Debarge V., Bassil A., Sharma D. et al. Posterior urethral valves: are neonatal imaging findings predictive of renal function during early childhood? Pediatr Radiol. 2016;46(10):1418–23. DOI: 10.1007/s00247-016-3634-7
6 Petersen K.L., Moore D.P., Kala U.K. Posterior urethral valves in South African boys: outcomes and challenges. S Afr Med J. 2018;108(8):667–70. DOI: 10.7196/SAMJ.2018.v108i8.12934
7 Patti G., Naviglio S., Pennesi M., Gregori M., Moressa V., Ventura A. Normal voiding does not exclude posterior urethral valves. Arch Dis Child. 2013;98(8):634. DOI: 10.1136/archdischild-2013-304114
8 Jalkanen J., Heikkila J., Kyrklund K., Taskinen S. Controlled outcomes for achievement of urinary continence among boys treated for posterior urethral valves. J Urol. 2016;196(1):213–8. DOI: 10.1016/j.juro.2016.02.296
9 O'Neil B.B., Cartwright P.C., Maves C., Hoeg K., Presson A.P., Wallis M.C. Reliability of voiding cystourethrogram for the grading of vesicoureteral reflux. J Pediatr Urol. 2014;10(1):107–11. DOI: 10.1016/j.jpurol.2013.06.014
10 Bajic P., Matoka D., Maizels M. Posterior urethral valves (PUV) in pediatric practice. Promoting methods to understand how to diagnose and incise (PUV). J Pediatr Urol. 2016;12(1):2–4. DOI: 10.1016/j.jpurol.2016.02.001
11 Berte N., Vrillon I., Larmure O., Gomola V., Ayav C., Mazeaud C. et al. Long-term renal outcome in infants with congenital lower urinary tract obstruction. Prog Urol. 2018;28(12):596–602. DOI: 10.1016/j.purol.2018.06.005
12 Hyuga T., Nakamura S., Kawai S., Kubo T., Furukawa R., Aihara T. et al. The changes of urethral morphology recognized in voiding cystourethrography after endoscopic transurethral incision for posterior urethral valve in boys with intractable daytime urinary incontinence and nocturnal enuresis. World J Urol. 2017;35(10):1611–6. DOI: 10.1007/s00345-017-2018-4
13 Павлов В.Н., Казихинуров Р.А., Измайлов А.А., Фарганов А.Р., Сафиуллин Р.И. Опыт лечения стриктур уретры при использовании различных видов уретропластик. Медицинский вестник Башкортостана. 2017;12(3):60–2.
14 Sarhan O., El Hafez A., Dawaba M., Ghali A., Ibrahiem el-H. Surgical complications of posterior urethral valve ablation: 20 years experience. J Pediatr Surg. 2010;45:2222–6. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2010.07.003
15 Coleman R., King T., Nicoara C.D., Bader M., McCarthy L., Chandran H. et al. Combined creatinine velocity and nadir creatinine: A reliable predictor of renal outcome in neonatally diagnosed posterior urethral valves. J Pediatr Urol. 2015;11(4):214.e1–3. DOI: 10.1016/j.jpurol.2015.04.007
16 Tran C.N., Reichard C.A., McMahon D., Rhee A. Anterior urethral valve associated with posterior urethral valves: report of 2 cases and review of the literature. Urology. 2014;84(2):469–71. DOI: 10.1016/j.urology.2014.04.034
17 Parmar J.P., Mohan C., Vora M.P. Anterior urethral valve: a rare but an important cause of infravesical urinary tract obstruction. Pol J Radiol. 2016;81:209–11. DOI: 10.12659/PJR.896230
18 Tambo F.F.M., Tolefac P.N., Ngowe M.N., Minkande J.Z., Mbouche L., Guemkam G. et al. Posterior urethral valves: 10 years audit ofepidemiologic, diagnostic and therapeutic aspects in Yaoundé gynaeco-obstetricand paediatric hospital. BMC Urol. 2018;18(1):46. DOI: 10.1186/s12894-018-0364-1

References

1 Reyner K., Heffner A.C., Karvetski C.H. Urinary obstruction is an important complicating factor in patients with septic shock due to urinary infection. Am J Emerg Med. 2016;34(4):694–6. DOI: 10.1016/j.ajem.2015.12.068
2 Sharma A., Agarwal S., Aggarwal A., Sankhwar S. Posterior urethral valveassociated with a foreign body in posterior urethra: a first of its kind report. BMJ Case Rep. 2018;2018:bcr-2018-226257. DOI: 10.1136/bcr-2018-226257
3 Vaz S.A., Dotters-Katz S.K., Kuller J.A. Diagnosis and management of congenital uterine anomalies in pregnancy. Obstet Gynecol Surv. 2017;72(3):194–201. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000408
4 Higuchi T., Holmdahl G., Kaefer M., Koyle M., Wood H., Woodhouse C. et al. International consultation on urological diseases: congenital anomalies of the genitalia in adolescence. Urology. 2016;94:288–310. DOI: 10.1016/j.urology.2016.03.019
5 Hochart V., Lahoche A., Priso R.H., Houfflin-Debarge V., Bassil A., Sharma D. et al. Posterior urethral valves: are neonatal imaging findings predictive of renal function during early childhood? Pediatr Radiol. 2016;46(10):1418–23. DOI: 10.1007/s00247-016-3634-7
6 Petersen K.L., Moore D.P., Kala U.K. Posterior urethral valves in South African boys: outcomes and challenges. S Afr Med J. 2018;108(8):667–70. DOI: 10.7196/SAMJ.2018.v108i8.12934
7 Patti G., Naviglio S., Pennesi M., Gregori M., Moressa V., Ventura A. Normal voiding does not exclude posterior urethral valves. Arch Dis Child. 2013;98(8):634. DOI: 10.1136/archdischild-2013-304114
8 Jalkanen J., Heikkila J., Kyrklund K., Taskinen S. Controlled outcomes for achievement of urinary continence among boys treated for posterior urethral valves. J Urol. 2016;196(1):213–8. DOI: 10.1016/j.juro.2016.02.296
9 O'Neil B.B., Cartwright P.C., Maves C., Hoeg K., Presson A.P., Wallis M.C. Reliability of voiding cystourethrogram for the grading of vesicoureteral reflux. J Pediatr Urol. 2014;10(1):107–11. DOI: 10.1016/j.jpurol.2013.06.014
10 Bajic P., Matoka D., Maizels M. Posterior urethral valves (PUV) in pediatric practice. Promoting methods to understand how to diagnose and incise (PUV). J Pediatr Urol. 2016;12(1):2–4. DOI: 10.1016/j.jpurol.2016.02.001

11 Berte N., Vrillon I., Larmure O., Gomola V., Ayav C., Mazeaud C. et al. Long-term renal outcome in infants with congenital lower urinary tract obstruction. Prog Urol. 2018;28(12):596–602. DOI: 10.1016/j.purol.2018.06.005

12 Hyuga T., Nakamura S., Kawai S., Kubo T., Furukawa R., Aihara T. et al. The changes of urethral morphology recognized in voiding cystourethrography after endoscopic transurethral incision for posterior urethral valve in boys with intractable daytime urinary incontinence and nocturnal enuresis. World J Urol. 2017;35(10):1611–6. DOI: 10.1007/s00345-017-2018-4

13 Pavlov V.N., Kazikhinurov R.A., Izmaylov A.A., Farganov A.R., Safiullin R.I. Our experience in the treatment of urethral strictures using various types of urethroplasty. Bashkortostan Medical Journal. 2017;12(3):60–2. (in Russ.)

14 Sarhan O., El Hafez A., Dawaba M., Ghali A., Ibrahiem el-H. Surgical complications of posterior urethral valve ablation: 20 years experience. J Pediatr Surg. 2010;45:2222–6. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2010.07.003

15 Coleman R., King T., Nicoara C.D., Bader M., McCarthy L., Chandran H. et al. Combined creatinine velocity and nadir creatinine: A reliable predictor of renal outcome in neonatally diagnosed posterior urethral valves. J Pediatr Urol. 2015;11(4):214.e1–3. DOI: 10.1016/j.jpurol.2015.04.007

16 Tran C.N., Reichard C.A., McMahon D., Rhee A. Anterior urethral valve associated with posterior urethral valves: report of 2 cases and review of the literature. Urology. 2014;84(2):469–71. DOI: 10.1016/j.urology.2014.04.034

17 Parmar J.P., Mohan C., Vora M.P. Anterior urethral valve: a rare but an important cause of infravesical urinary tract obstruction. Pol J Radiol. 2016;81:209–11. DOI: 10.12659/PJR.896230

18 Tambo F.F.M., Tolefac P.N., Ngowe M.N., Minkande J.Z., Mbouche L., Guemkam G. et al. Posterior urethral valves: 10 years audit ofepidemiologic, diagnostic and therapeutic aspects in Yaoundé gynaeco-obstetricand paediatric hospital. BMC Urol. 2018;18(1):46. DOI: 10.1186/s12894-018-0364-1

https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-237-242

CC BY 4.0

Осложнение в ходе эндоваскулярного вмешательства: острая ишемия нижней конечности в результате спиралевидной диссекции при антеградной пункции левой общей бедренной артерии

Д.К. Васильев, Б.А. Руденко, А.С. Шаноян, В.П. Мазаев, Ф.Б. Шукуров, О.М. Драпкина

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины,
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3
Контакты: Васильев Дмитрий Константинович, e-mail: vasilyevdk@gmail.com

Васильев Дмитрий Константинович — *врач отделения рентген-эндоваскулярных методов диагностики и лечения, e-mail: vasilyevdk@gmail.com*

Руденко Борис Александрович — *д.м.н., в.н.с. лаборатории рентген-эндоваскулярных методов диагностики и лечения*

Шаноян Артем Сергеевич — *к.м.н., зав. отделением рентген-хирургических методов диагностики и лечения*

Мазаев Владимир Павлович — *д.м.н., руководитель лаборатории рентген-эндоваскулярных методов диагностики и лечения*

Шукуров Фирдавс Баходурович — *врач отделения рентген-эндоваскулярных методов диагностики и лечения*

Драпкина Оксана Михайловна — *д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор НМИЦ ПМ, orcid.org/0000-0002-4453-8430*

Резюме

Введение. **За последнее десятилетие эндоваскулярные вмешательства стали широко применяться у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Этому способствовали малая травматичность методики, достижения науки и техники в усовершенствовании инструментария и накопление опыта операторов. Несмотря на все достигнутые успехи, у любого вмешательства есть свои осложнения. При эндоваскулярных вмешательствах наиболее часто осложнения связаны с местом артериального доступа. Одним из распространенных артериальных доступов служит ретроградный бедренный доступ. Однако если планируется вмешательство на бедренно-подколенном артериальном сегменте, методом выбора служит антеградный бедренный доступ. Из преимуществ антеградного доступа можно отметить более короткий путь до поражения, лучшую поддержку инструментария и сокращение длительности операции. Одним из осложнений антеградного доступа является развитие диссекции. Данное осложнение возникает менее чем в 1 % случаев, но таит в себе угрозу критической ишемии нижней конечности, что может потребовать экстренной открытой операции, вплоть до экстренной ампутации конечности.**

Материалы и методы. **В данной работе представлен клинический случай успешного лечения ятрогенной спиралевидной диссекции, возникшей после антеградного сосудистого доступа. В ходе оперативного лечения данного осложнения последовательно были имплантированы стенты на всем протяжении диссекции, чтобы «прижать» отслоившийся слой интимы.**

Результаты. **В работе показан случай ятрогенной спиралевидной диссекции после антеградной бедренной пункции с последующим успешным эндоваскулярным лечением данного осложнения.**

Заключение. **Эндоваскулярная баллонная ангиопластика и стентирование могут успешно применяться в случае развития ятрогенной диссекции после антеградной пункции правой бедренной артерии и помочь избежать классического «открытого» оперативного вмешательства.**

Ключевые слова: **бедренная артерия, нижняя конечность, ишемия, диссекция, эндоваскулярные процедуры, баллонная ангиопластика**

Для цитирования: **Васильев Д.К., Руденко Б.А., Шаноян А.С., Мазаев В.П., Шукуров Ф.Б., Драпкина О.М. Осложнение в ходе эндоваскулярного вмешательства: острая ишемия нижней конечности в результате спиралевидной диссекции при антеградной пункции левой общей бедренной артерии. Креативная хирургия и онкология. 2018;8(3):237–242. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-237-242**

Complication during Endovascular Intervention: Acute Ischemia of the Lower Extremity as a Result of Spiral Dissection with Antegrade Puncture of the Left Common Femoral Artery

Dmitry K. Vasiliev, Boris A. Rudenko, Artem S. Shanoyan, Vladimir P. Mazaev, Firdavs B. Shukurov, Oxana M. Drapkina

National Medical Research Centre for Preventive Medicine,
10 building 3 Petroverigskii lane, Moscow, 101990, Russian Federation
Contacts: Vasiliev Dmitry Konstantinovich, e-mail.: vasilyevdk@gmail.com

Vasiliev Dmitry Konstantinovich — *Physician of the Department of Roentgen-Endovascular Diagnostics and Treatment, e-mail.: vasilyevdk@gmail.com*

Rudenko Boris Aleksandrovich — *Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Roentgen-Endovascular Diagnostics and Treatment*

Shanoyan Artem Sergeevich — *Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Roentgen-Endovascular Diagnostics and Treatment*

Mazaev Vladimir Pavlovich — *Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Roentgen-Endovascular Diagnostics and Treatment*

Shukurov Firdavs Bakhodurovich — *Physician of the Department of Roentgen-Endovascular Diagnostics and Treatment*

Drapkina Oxana Mikhaylovna — *Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of National Medical Research Centre for Preventive Medicine, orcid.org/0000-0002-4453-8430*

Summary

Introduction. Over the past decade, endovascular interventions have become widely used in patients with obliterating atherosclerosis of lower extremity arteries. This is due to the low-trauma nature of the methodology, various technological achievements in the improvement of instruments and the accumulation of operational experience. However, despite all the successes achieved, no intervention is without its complications. In the case of endovascular interventions, complications are most commonly associated with the site of arterial access. One of the most widely-used arterial approaches is retrograde femoral access. However, if an intervention is planned on the femoropopliteal arterial segment, the antegrade femoral approach is generally the method of choice. Among the advantages of antegrade access can be noted the shorter path to the site, better toolkit support and a shorter operation duration. One of the main complications involved in antegrade access is the development of dissection. Although this complication occurs in less than 1% of cases, it carries a threat of critical ischemia of the lower limbs, which may require emergency open surgery up to and including emergency limb amputation.

Materials and methods. The paper presents a clinical case of successful treatment of iatrogenic spiral dissection, which occurred following antegrade vascular access. During surgical treatment of this complication, stents were implanted throughout the dissection to "press" the exfoliated layer of the intima.

Results. The study presents a case of iatrogenic spiral dissection after antegrade femoral puncture followed by successful endovascular treatment of this complication.

Conclusion. Endovascular balloon angioplasty and stenting can be successfully used when iatrogenic dissection develops following antegrade puncture of the right femoral artery, allowing classic "open" surgical intervention to be avoided.

Keywords: femoral artery, lower extremity, ischemia, dissection, endovascular procedures, balloon angioplasty

For citation: Vasiliev D.K., Rudenko B.A., Shanoyan A.S., Mazaev V.P., Shukurov F.B., Drapkina O.M. Complication during Endovascular Intervention: Acute Ischemia of the Lower Extremity as a Result of Spiral Dissection with Antegrade Puncture of the Left Common Femoral Artery. Creative Surgery and Oncology. 2018;8(3):237–242. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-237-242

Введение

Антеградный бедренный доступ часто применяется для эндоваскулярных вмешательств на артериях нижних конечностей, в особенности при локализации поражений на уровне бедренно-подколенного сегмента [1–3]. Однако у пациентов с ожирением и особенностями анатомии бедренной артерии метод ассоциирован с рядом трудностей. Антеградный доступ имеет ряд преимуществ, главным из которых является отсутствие необходимости контрлатерального прохождения через подвздошные сосуды, которые зачастую бывают извитыми [4, 5]. Антеградный доступ также обеспечивает хорошую «поддержку» инструментария, что положительно влияет на качество и длительность вмешательства.

Одним из редких, но достаточно грозных осложнений антеградной пункции бедренной артерии является развитие диссекции. Частота данного осложнения составляет 0,42 % на все случаи антеградной катетеризации бедренной артерии [6, 7]. В некоторых случаях диссекция может вызвать окклюзию бедренной артерии, что может потребовать выполнения экстренной хирургической шунтирующей операции для спасения нижней конечности. К факторам риска развития диссекции при антеградной пункции относят малый диаметр общей бедренной артерии, женский пол, сахарный диабет, интродьюсер большого диаметра и длины, пункцию в поверхностную или глубокую бедренную артерии [8, 9].

Основные симптомы острой ишемии нижней конечности [10–12]:

- резкая интенсивная боль, зачастую требующая обезболивания наркотическими анальгетиками,
- бледность, снижение температуры в пораженной нижней конечности,
- парестезии, снижение периферического пульса, силы мышечного сокращения.

Варианты лечения острой ишемии артерий нижних конечностей:

- экстренный контрлатеральный доступ с проведением ангиографии пораженного сегмента с последующей тромбэкстракцией (при наличии тромба), ангиопластикой и стентированием,
- внутриартериальные фибринолитики,
- хирургическое вмешательство с целью шунтирования пораженного сегмента.

Клинический случай

Пациент, мужчина 50 лет, был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ ПМ» с диагнозом: мультифокальный атеросклероз. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей III стадии по Фонтейну — Покровскому, 90 % стеноз левой поверхностной бедренной артерии. Синдром перемежающейся хромоты. ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (не Q-образующий инфаркт миокарда нижней локализации), атеросклероз коронарных артерий. Операция баллонной ангиопластики со стентированием огибающей ветви. Фоновое заболевание: гипертоническая болезнь III стадии, риск ССО4. Факторы риска: курение 35 лет, индекс пачка/лет 35.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на боли в левой голени, возникающие при ходьбе до 50 м, купирующиеся в покое. Около 7 лет назад пациент впервые начал отмечать боли в ноге при ходьбе, постепенно переносимость нагрузки снижалась. Лодыжечно-плечевой индекс составлял слева 0,6, справа 1,1.

При физикальном обследовании обращало на себя внимание снижение периферической пульсации слева, снижение температуры левой ноги по сравнению с правой. На амбулаторном этапе было выполнено дуплексное сканирование артерий нижних конечностей, где выявлен 80 % стеноз левой поверхностной бедренной артерии. При ангиографии артерий нижних конечностей выявлены тандемные 90 % стенозы левой поверхностной бедренной артерии. Учитывая клиническую картину, значимость стеноза левой поверхностной бедренной артерии (ПБА), принято решение о проведении пациенту операции баллонной ангиопластики со стентированием пораженного сегмента.

Учитывая сложность и локализацию пораженных сегментов, решено выполнить антеградную пункцию левой общей бедренной артерии.

Под местной анестезией sol. Lidocaini 2 % 10 мл по методике Сельдингера выполнена антеградная пункция левой общей бедренной артерии, установлен интродьюсер 6F. Выполнена контрольная ангиография, на которой визуализируется 80 % стеноз ПБА с образованием спиралевидной диссекции, распространяющейся до уровня тибиоперонеального ствола голени (рис. 1–3).

После завершения съемки пациент отметил нарастающую боль в левой нижней конечности, кожные покровы стали бледными, периферическая пульсация исчезла, снизилась температура по сравнению с правой ногой. Учитывая крайне выраженный болевой синдром

Рисунок 1. Ятрогенная спиралевидная диссекция распространяется от общей бедренной артерии дистально на глубокую и поверхностную бедренные артерии
Figure 1. Iatrogenic spiral dissection extending from the common femoral artery distally to the deep and superficial femoral arteries

Рисунок 2. Диссекция глубокой и наружной бедренных артерий
Figure 2. Dissection of deep and external femoral arteries

Рисунок 3. Спиралевидная диссекция распространяется на тибиоперонеальный ствол голени
Figure 3. Spiral-shaped dissection extending to the tibioperoneal trunk of the leg

Рисунок 4. Результат стентирования тибиоперонеального ствола голени
Figure 4. Result of stenting the tibioperoneal trunk of the leg

в пораженной левой нижней конечности, было принято решение продолжить оперативное вмешательство под общей анестезией.

Под местной анестезией sol. Lidocaini 2 % 10 мл по методике Сельдингера выполнена ретроградная пункция правой общей бедренной артерии, установлен интродьюсер 8F. Введено дополнительно 5000 ЕД гепарина. Катетер-гид контрлатерально заведен в левый подвздошно-бедренный сегмент. Проводники проведены в дистальное русло артерий голени. Используя коронарную технику, выполнена баллонная ангиопластика со стентированием тибиоперонеального ствола с финальной kissing-дилатацией (рис. 4). На контрольной съемке достигнут хороший ангиографический результат. Признаков диссекции нет.

Далее выполнена последовательная ангиопластика со стентированием левой поверхностной бедренной артерии на всем протяжении с покрытием всей зоны спиралевидной диссекции (рис. 5а и 5б). На контрольной съемке достигнут хороший ангиографический результат. Признаков диссекции нет. Проводники и катетер-гид удалены. Гемостаз. Наложение давящей повязки. При физикальном осмотре левая нижняя конечность на ощупь стала теплой, цвет кожи бледно-розовой окраски. Пульсация над *a. tibialis posterior* и *a. dorsalis pedis* сохранена.

Обсуждение

Ятрогенные диссекции обычно возникают при пункции и установке интродьюсера в общую бедренную артерию, во время баллонной ангиопластики и реканализации окклюзий. В данном клиническом случае диссекция возникла после введения интродьюсера, что, по-видимому, привело к надрыву атеросклеротической бляшки с последующим образованием спиралевидной диссекции.

Диссекция может возникнуть на этапе установки интродьюсера, заведении диагностического проводника или катетера. Если это происходит в направлении, противоположном кровотоку (например, при ретроградной пункции общей бедренной артерии), это относительно безопасная ситуация, поскольку потоком крови образовавшийся надрыв интимы прижимается и в последующем не требуется никакой дополнительной терапии. Напротив, рассечение интимы интродьюсером, движущемся в том же направлении, что и кровоток (как в данном клиническом случае), может создать ограничение для тока крови или полностью перекрывать пораженную артерию. В такой ситуации лоскут интимы ведет себя подобно ветренному указателю, кровоток удерживает его и даже может приводить к расслоению артерии дистальнее на всем протяжении, что мы наблюдаем в нашем клиническом случае.

Заключение

Как показывает опыт, в первую очередь требуется прижатие лоскута интимы в месте надрыва с помощью баллонной ангиопластики и стентирования, что и было выполнено. Обязательным условием также является внутриартериальное введение гепарина для исключения тромбоза артерии.

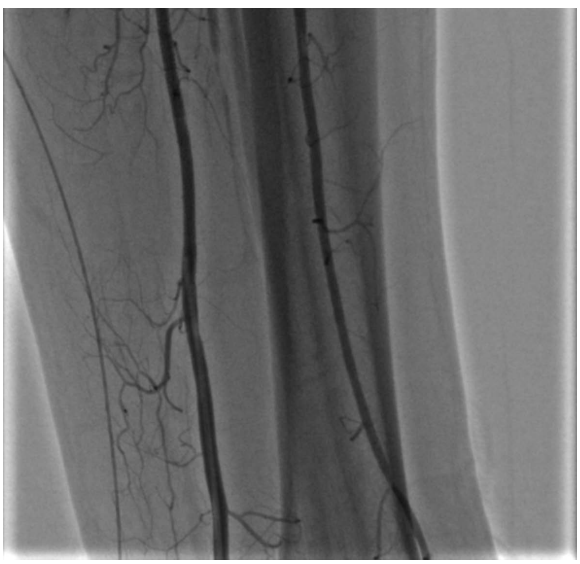

Рисунок 5а. Результат стентирования правой поверхностной бедренной артерии
Figure 5a. Result of stenting the right superficial femoral artery

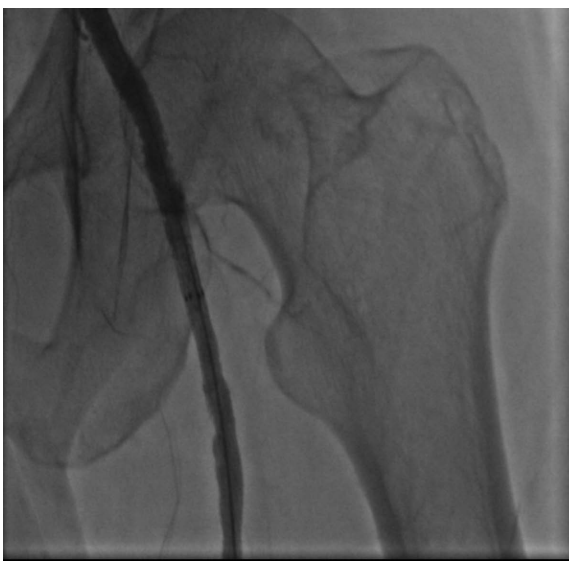

Рисунок 5б. Результат стентирования правой поверхностной бедренной артерии
Figure 5б. Result of stenting the right superficial femoral artery

Информация о конфликте интересов.
Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.
Данная работа не финансировалась.

Список литературы

1 Hanna E.B., Prout D.L. Combined radial-tibial access strategy and radial-tibial reverse CART in a patient with aortobifemoral graft and complex superficial femoral artery occlusion. Catheter Cardiovasc Interv. 2017;90(3):471–5. DOI: 10.1002/ccd.27024

2 Takayama T., Matsumura J.S. Complete lower extremity revascularization via a hybrid procedure for patients with critical limb ischemia. Vasc Endovascular Surg. 2018;52(4):255–61. DOI: 10.1177/1538574418761723

3 Манджаладзе Т.Г., Кудыкин М.Н., Калитко И.М., Деркач В.В. Гибридный метод реваскуляризации дистальных поражений артериального русла у пациентов с критической ишемией нижних конечностей. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2018;60(1):12–8. DOI: 10.24022/0236-2791-2018-60-1-12-18

4 Rao S.V., Ou F.S., Wang T.Y., Roe M.T., Brindis R., Rumsfeld J.S. et al. Trends in the prevalence and outcomes of radial and femoral approaches to percutaneous coronary intervention: a report from the National Cardiovascular Data Registry. JACC Cardiovasc Interv. 2008;1:379–86. DOI: 10.1016/j.jcin.2008.05.007

5 Huang H.L., Chou H.H., Wu T.Y., Chang S.H., Tsai Y.J., Hung S.S. et al. Endovascular intervention in Taiwanese patients with critical limb ischemia: Patient outcomes in 333 consecutive limb procedures with a 3-year follow-up. J Formos Med Assoc. 2014;113(10):688–95. DOI: 10.1016/j.jfma.2012.10.022

6 Li Y., Esmail A., Donas K.P., Pitoulias G., Torsello G., Bisdas T. et al. Antegrade vs Crossover femoral artery access in the endovascular treatment of isolated below-the-knee lesions in patients with critical limb ischemia. J Endovasc Ther. 2017;24(3):331–6. DOI: 10.1177/1526602817701251

7 Janczak D., Malinowski M., Bąkowski W., Krakowska K., Marschollek K., Marschollek P. et al. Comparison of the incidence of complications and secondary surgical interventions necessary in patients with chronic lower limb ischemia treated by both open and endovascular surgeries. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2017;23(3):135–40. DOI: 10.5761/atcs.oa.16-00282

8 Nie S.P., Lopes Lao E.P., Wang X., Liu X.M., Qiao Y., Li J. et al. Angiographic evaluation of a new technique for common femoral artery access: the inguinal ligament-guided approach. Int J Cardiol. 2013;168(2):1542–4. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.12.032

9 Chang C.K., Scali S.T., Feezor R.J., Beck A.W., Waterman A.L., Huber T.S. et al. Defining utility and predicting outcome of cadaveric lower extremity bypass grafts in patients with critical limb ischemia. J Vasc Surg. 2014;60(6):1554–64. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.06.009

10 Santo V.J., Dargon P., Azarbal A.F., Liem T.K., Mitchell E.L., Landry G.J. et al. Lower extremity autologous vein bypass for critical limb ischemia is not adversely affected by prior endovascular procedure. J Vasc Surg. 2014;60(1):129–35. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.01.013

11 Armstrong E.J., Ryan M.P., Baker E.R., Martinsen B.J., Kotlarz H., Gunnarsson C. Risk of major amputation or death among patients with critical limb ischemia initially treated with endovascular intervention, surgical bypass, minor amputation, or conservative management. J Med Econ. 2017;20(11):1148–54. DOI: 10.1080/13696998.2017.1361961

12 Baril D.T., Ghosh K., Rosen A.B. Trends in the incidence, treatment, and outcomes of acute lower extremity ischemia in the United States Medicare population. J Vasc Surg. 2014;60(3):669–77. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.03.244

13 Mendes B.C.$_2$, Oderich G.S., Fleming M.D.$_2$, Misra S., Duncan A.A.$_2$, Kalra M. et al. Clinical significance of embolic events in patients undergoing endovascular femoropopliteal interventions with or without embolic protection devices. J Vasc Surg. 2014;59(2):359–67. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.07.119

14 Davis F.M., Albright J., Gallagher K.A., Gurm H.S., Koenig G.C., Schreiber T. et al. Early outcomes following endovascular, open surgical, and hybrid revascularization for lower extremity acute limb ischemia. Ann Vasc Surg. 2018;51:106–12. DOI: 10.1016/j.avsg.2017.12.025

15 Byrne R.M., Taha A.G., Avgerinos E., Marone L.K., Makaroun M.S., Chaer R.A. Contemporary outcomes of endovascular interventions for acute limb ischemia. J Vasc Surg. 2014;59(4):988–95. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.10.054

References

1 Hanna E.B., Prout D.L. Combined radial-tibial access strategy and radial-tibial reverse CART in a patient with aortobifemoral graft and complex superficial femoral artery occlusion. Catheter Cardiovasc Interv. 2017;90(3):471–5. DOI: 10.1002/ccd.27024

2 Takayama T., Matsumura J.S. Complete lower extremity revascularization via a hybrid procedure for patients with critical limb ischemia. Vasc Endovascular Surg. 2018;52(4):255–61. DOI: 10.1177/1538574418761723

3 Mandzhgaladze T.G., Kudykin M.N., Kalitko I.M., Derkach V.V. Hybrid method of revascularization of distal arterial lesions in patients with critical lower limb ischemia. Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2018;60(1):12–8. (in Russ.). DOI: 10.24022/0236-2791-2018-60-1-12-18

4 Rao S.V., Ou F.S., Wang T.Y., Roe M.T., Brindis R., Rumsfeld J.S. et al. Trends in the prevalence and outcomes of radial and femoral approaches to percutaneous coronary intervention: a report from the National Cardiovascular Data Registry. JACC Cardiovasc Interv. 2008;1:379–86. DOI: 10.1016/j.jcin.2008.05.007

5 Huang H.L., Chou H.H., Wu T.Y., Chang S.H., Tsai Y.J., Hung S.S. et al. Endovascular intervention in Taiwanese patients with critical limb ischemia: Patient outcomes in 333 consecutive limb procedures with a 3-year follow-up. J Formos Med Assoc. 2014;113(10):688–95. DOI: 10.1016/j.jfma.2012.10.022

6 Li Y., Esmail A., Donas K.P., Pitoulias G., Torsello G., Bisdas T. et al. Antegrade vs Crossover femoral artery access in the endovascular treatment of isolated below-the-knee lesions in patients with critical limb ischemia. J Endovasc Ther. 2017;24(3):331–6. DOI: 10.1177/1526602817701251

7 Janczak D., Malinowski M., Bąkowski W., Krakowska K., Marschollek K., Marschollek P. et al. Comparison of the incidence of complications and secondary surgical interventions necessary in patients with chronic lower limb ischemia treated by both open and endovascular surgeries. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2017;23(3):135–40. DOI: 10.5761/atcs.oa.16-00282

8 Nie S.P., Lopes Lao E.P., Wang X., Liu X.M., Qiao Y., Li J. et al. Angiographic evaluation of a new technique for common femoral artery access: the inguinal ligament-guided approach. Int J Cardiol. 2013;168(2):1542–4. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.12.032

9 Chang C.K., Scali S.T., Feezor R.J., Beck A.W., Waterman A.L., Huber T.S. et al. Defining utility and predicting outcome of cadaveric lower extremity bypass grafts in patients with critical limb ischemia. J Vasc Surg. 2014;60(6):1554–64. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.06.009

10 Santo V.J., Dargon P., Azarbal A.F., Liem T.K., Mitchell E.L., Landry G.J. et al. Lower extremity autologous vein bypass for critical limb ischemia is not adversely affected by prior endovascular procedure. J Vasc Surg. 2014;60(1):129–35. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.01.013

11 Armstrong E.J., Ryan M.P., Baker E.R., Martinsen B.J., Kotlarz H., Gunnarsson C. Risk of major amputation or death among patients with critical limb ischemia initially treated with endovascular intervention, surgical bypass, minor amputation, or conservative management. J Med Econ. 2017;20(11):1148–54. DOI: 10.1080/13696998.2017.1361961

12 Baril D.T., Ghosh K., Rosen A.B. Trends in the incidence, treatment, and outcomes of acute lower extremity ischemia in the United States Medicare population. J Vasc Surg. 2014;60(3):669–77. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.03.244

13 Mendes B.C., Oderich G.S., Fleming M.D., Misra S., Duncan A.A., Kalra M. et al. Clinical significance of embolic events in patients undergoing endovascular femoropopliteal interventions with or without embolic protection devices. J Vasc Surg. 2014;59(2):359–67. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.07.119

14 Davis F.M., Albright J., Gallagher K.A., Gurm H.S., Koenig G.C., Schreiber T. et al. Early outcomes following endovascular, open surgical, and hybrid revascularization for lower extremity acute limb ischemia. Ann Vasc Surg. 2018;51:106–12. DOI: 10.1016/j.avsg.2017.12.025

15 Byrne R.M., Taha A.G., Avgerinos E., Marone L.K., Makaroun M.S., Chaer R.A. Contemporary outcomes of endovascular interventions for acute limb ischemia. J Vasc Surg. 2014;59(4):988–95. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.10.054

https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-243-247

CC BY 4.0

Случай гигантской кондиломы Бушке — Левенштейна

В.А. Белобородов[1,2], В.А. Воробьев[1,2], Б.К. Шаракшинов[2]

[1] Иркутский государственный медицинский университет, Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1
[2] Иркутская городская клиническая больница № 1, Россия, 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118
Контакты: Воробьев Владимир Анатольевич, тел. +7 (3952) 22-99-59, e-mail: terdenecer@gmail.com

Белобородов Владимир Анатольевич — *д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии, тел. +7 (3952) 24-38-25, e-mail: bva555@yandex.ru, orcid.org/0000-0002-3299-1924*

Воробьев Владимир Анатольевич — *врач-уролог отделения урологии, ассистент кафедры общей хирургии, тел. +7 (3952) 22-99-59, e-mail: terdenecer@gmail.com, orcid.org/0000-0003-3285-5559*

Шаракшинов Батор Константинович — *врач-уролог отделения урологии, тел. +7 (3952) 22-99-59, e-mail: uro.igkb1@gmail.com*

Резюме

Введение. **Опухоль Бушке — Левенштейна описана впервые в 1925 году как редко встречающаяся гигантская кондилома. Главной причиной возникновения этой патологии считается вирус папилломы человека, который внедряется в организм при благоприятных условиях. Возбудитель может передаваться половым путем. Новообразование обычно локализуется в аногенитальной области. Злокачественная трансформация и распространение его на половой член еще более редки.**

Цели и задачи. **Опухоль Бушке — Левенштейна является редкой патологией, особенности течения и лечения которого представляют существенный интерес для врачей-урологов.**

Материалы и методы. **В этой статье представлен клинический случай злокачественной гигантской кондиломы Бушке — Левенштейна с первичной локализацией на передней брюшной стенке и распространением на гениталии у мужчины 42 лет без сопутствующего иммунодефицита и урогенитальных инфекций. Анамнез постепенно прогрессировавшего заболевания при отсутствии какого-либо лечения составил более 10 лет. При дооперационном цитологическом исследовании биоптата не было выявлено признаков злокачественного преобразования. Пациенту было выполнено одномоментное удаление всех очагов новообразования и реконструктивно-пластическая операция с использованием кожных лоскутов.**

Результаты и обсуждение. **Очаги опухоли удалены целиком без нарушений хирургических границ. При послеоперационном гистологическом исследовании выявили мелкие очаги плоскоклеточной карциномы в удаленных тканях. При послеоперационном наблюдении в течение 6 месяцев после операции не выявлено признаков рецидива заболевания.**

Заключение. **Опухоль Бушке — Левенштейна редко сопровождается малигнизацией. Тем не менее необходимо тщательное соблюдение онкологической настороженности. После удаления крупного новообразования особое значение в послеоперационном качестве жизни имеет выбор реконструктивно-пластического вмешательства. Для профилактики рецидива целесообразно проведение иммунотерапии в послеоперационном периоде.**

Ключевые слова: **опухоль Бушке — Левенштейна, папилломавирусные инфекции, половые органы, остроконечная кондилома, восстановительные хирургические операции**

Для цитирования: **Белобородов В.А., Воробьев В.А., Шаракшинов Б.К. Случай гигантской кондиломы Бушке — Левенштейна. Креативная хирургия и онкология. 2018;8(3):243–247. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-243-247**

A Case of the Giant Buschke — Loewenstein Tumour

Beloborodov Vladimir Anatolievich —
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General Surgery, tel.: +7 (3952) 24-38-25, e-mail: bva555@yandex.ru, orcid.org/0000-0002-3299-1924

Vorobev Vladimir Anatolievich —
Urologist at the Department of Urology, Assistant lecturer of the Department of General Surgery, tel. +7 (3952) 22-99-59, e-mail: terdenecer@gmail.com, orcid.org/0000-0003-3285-5559

Sharakshinov Bator Konstantinovich —
Urologist at the Department of Urology, tel. +7 (3952) 22-99-59, e-mail: uro.igkb1@gmail.com

Vladimir A. Beloborodov[1,2], Vladimir A. Vorobev[1,2], Bator K. Sharakshinov[2]

[1] Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstania str., Irkutsk, 664003, Russian Federation
[2] Irkutsk City Clinical Hospital No. 1, 118 Baykalskaya str., Irkutsk, 664046, Russian Federation
Contacts: Vorobev Vladimir Anatolievich, tel.: +7 (3952) 22-99-59, e-mail: terdenecer@gmail.com

Summary

Introduction. The Buschke — Loewenstein tumour was described for the first time in 1925 as a rare giant condyloma. The main cause of this pathology is the human papillomavirus, which is introduced into the body under certain conditions. This pathogen can be transmitted sexually. The neoplasm is usually localised in the anogenital region. Malignant transformation and its spread to the penis are even more rare.

Aims. The Buschke — Loewenstein tumour is a rare pathology, whose course and treatment features are of considerable interest to urologists.

Materials and methods. This article presents a clinical case of the malignant giant Buschke — Loewenstein tumour with primary localisation on the anterior abdominal wall and spreading to the genitals of a 42-year-old man without accompanying immunodeficiency or urogenital infections. The anamnesis of the gradually progressive disease in the absence of any treatment was more than 10 years. When preoperative cytological examination of the biopsy did not reveal signs of malignant transformation, the patient underwent simultaneous removal of all neoplasm foci and reconstructive plastic surgery using skin grafts.

Results and Discussion. The foci of the tumour were removed entirely without disturbing surgical boundaries. A postoperative histological examination revealed small foci of squamous cell carcinoma in remote tissues. A postoperative observation conducted six months following surgery revealed no signs of recurrence of the disease.

Conclusion. Buschke-Loewenstein tumours are rarely accompanied by malignancy. Nevertheless, oncological vigilance forms a necessary element of postoperative procedures. Following removal of a large neoplasm, the choice of reconstructive plastic surgery is of particular significance for postoperative quality of life. For the prevention of relapse, it is advisable to conduct immunotherapy in the postoperative period.

Keywords: Buschke — Loewenstein tumour, papillomavirus infections, genitalia, condylomata acuminata, reconstructive surgical procedures

For citation: Beloborodov V.A., Vorobev V.A., Sharakshinov B.K. A Case of the Giant Buschke — Loewenstein Tumour. Creative Surgery and Oncology. 2018;8(3):243–247. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-243-247

Введение

Опухоль Бушке — Левенштейна (ОБЛ) является очень редкой гигантской кондиломой, формирующейся вследствие внедрения вируса папилломы человека, в том числе и при передаче половым путем [1, 2]. Эта опухоль напоминает вид «цветной капусты» и обычно поражает аногенитальную область [3]. Хотя это доброкачественная опухоль с длительным периодом развития при отсутствии сопутствующего иммунодефицита, но имеет разрушительные локальные особенности [2]. Кроме того, ОБЛ обладает потенциалом злокачественного перерождения, в основном в плоскоклеточную карциному [3]. В статье описан крайне редкий случай успешного лечения ОБЛ при поражении полового члена с ее частичной злокачественной трансформацией.

Клинический случай

Пациент К., 42 лет, был госпитализирован в клинику с жалобами на опухолевидные образования на коже лобковой области и половых органах. Заболевание медленно прогрессировало в течение 10 лет. За медицинской помощью ранее пациент не обращался, лечения не проводилось. Анамнестический поиск позволил предположить возможную причину развития заболевания — инфицирование при случайном половом контакте. При лабораторных исследованиях не выявлено наличия пацилломовирусной инфекции (ВПЧ) и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).

При осмотре у пациента выявлено 14 новообразований на передней брюшной стенке, левом бедре, половом члене, мошонке и аногенитальной области максимальным размером до 20 × 10 см (рис. 1). Головка полового члена у пациента не обнажалась из-за распространенного поражения очагами ОБЛ.

Выполнена предоперационная мультицентричная биопсия из пигментированных и розово-красных областей ОБЛ. По данным последующего цитологического исследования не выявлено признаков злокачественного преобразования. По данным МРТ признаков паховой лимфаденопатии не было.

В марте 2018 г. выполнено одномоментное хирургическое вмешательство, при котором удалены все очаги распространения ОБЛ с подлежащими тканями и реконструктивно-пластическая коррекция послеоперационных дефектов. Наиболее крупное удаленное образование находилось на лобковой области, размером 20 × 10 см, массой 800 грамм, имело разветвленную сеть питающих сосудов крупного диаметра. Этот очаг был удален с отступлением от видимого края новообразования на 3 см вместе с подлежащей жировой тканью. Раневой дефект закрыт методом транспозиции кожи передней брюшной стенки.

Множественные новообразования передней поверхности левого бедра, мошонки, кожи полового члена и аноректальной области удалены с последующим ушиванием раневого дефекта.

Для адекватной визуализации головки полового члена выполнено рассечение крайней плоти. При ревизии выявлено тотальное распространение очагов ОБЛ на крайней плоти и головке полового члена (рис. 2).

Пациенту выполнено иссечение крайней плоти, венечной борозды и опухолевых очагов головки полового члена. В связи с большим объемом удаленных тканей на головке полового члена выполнена одномоментная пластика с использованием перемещенного кожного лоскута. Окончательный вид представлен на рисунке 3.

Рисунок 1. Дооперационное состояние пациента
Figure 1. Preoperative patient condition

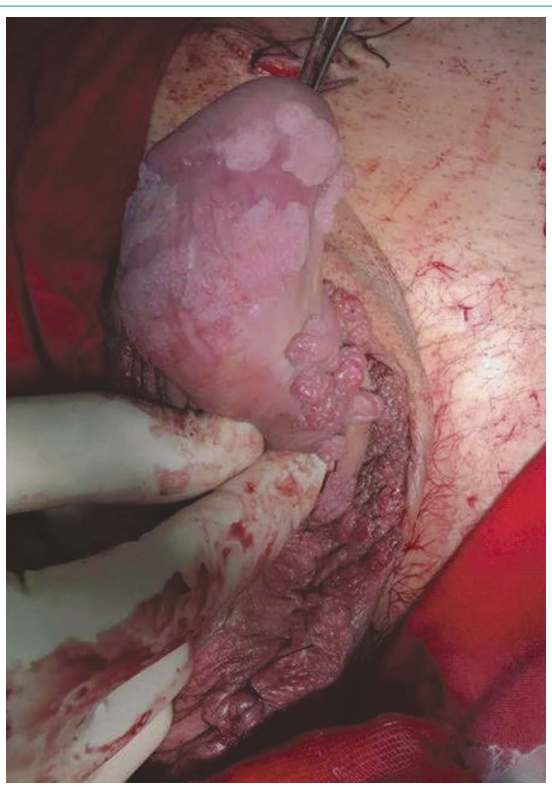

Рисунок 2. Картина поражения крайней плоти и головки полового члена
Figure 2. Photograph of the lesion of the foreskin and penis glans

Рисунок 3. Окончательный вид после удаления новообразований и кожной пластики
Figure 3. Final appearance after removal of tumours and skin grafting

Рисунок 4. Вид половых органов через полгода после операции
Figure 4. View of the genital area six months following surgery

Очаги опухоли удалены целиком без нарушений хирургических границ. При послеоперационном гистологическом исследовании крупной ОБЛ из лобковой области выявили мелкие очаги плоскоклеточной карциномы. В отдаленном послеоперационном периоде пациент длительно получал противовирусную терапию препаратом интерферона α2А. При послеоперационном наблюдении в течение 6 месяцев после операции не выявлено признаков рецидива заболевания (рис. 4). Пациент удовлетворен качеством реконструктивной операции. Эректильная функция через 3 месяца после операции была оценена по шкале МИЭФ-5 нормальной.

Результаты и обсуждение

ОБЛ была описана авторами в 1925 году [4] на примере случая гигантской кондиломы с поражением полового члена. Известно, что заболевание обыкновенно протекает с развитием локального поражения и редко склонно к метастазированию. Крайне редко при нем выявляются случаи формирования плоскоклеточного рака [1, 2]. Вне зависимости от появления очагов изъязвлений или контактно кровоточащих тканей необходимо исключать злокачественное перерождение. ОБЛ ассоциируется с ВПЧ-инфекцией, а злокачественная трансформация распространена у ВИЧ-позитивных пациентов. Однако на представленном примере подтверждено, что малигнизация возможна и при отсутствии иммунодефицита [5].

В анализируемых нами литературных источниках часто описывается аногенитальная область как наиболее типичная локализация ОБЛ [6, 7]. Множественное распространение на половые органы делает этот случай особенно редким.

Роль предоперационной биопсии ограничена из-за неоднородности гистологических изменений в опухоли. Дооперационная биопсия позволила доказать лишь дисплазию в новообразовании, в то время как при послеоперационном гистологическом исследовании удаленных тканей была обнаружена дифференцированная плоскоклеточная карцинома.

ОБЛ является редким заболеванием со сложными вариантами, которые не могут быть стандартизированы. Варианты лечения данного заболевания включают криохирургию, применение подофиллина и иммунотерапию интерфероном. Однако эти методы более применимы при непротяженных поражениях [5]. При локально распространенной, многоочаговой и злокачественной формах ОБЛ показано выполнение хирургического удаления [5]. При подозрении на злокачественное перерождение иссечение опухоли должно выполняться с соблюдением принципов онкологической безопасности для предотвращения рецидивов. Учитывая то, что даже при озлокачествлении ОБЛ обычно имеется локальный вариант без метастатического распространения, радикальное иссечение опухоли остается золотым стандартом лечения. При этом необходимость дополнительного применения химиотерапевтических и лучевых методов остается спорной. Дополнительное применение лучевой терапии на глубокорасположенные ткани возможно лишь при абсолютной уверенности в распространении злокачественной ОБЛ [8]. В то же время имеются сведения о риске ухудшения течения заболевания после лучевой терапии [9, 10].

Исходы лечения пациентов с ОБЛ в целом неудовлетворительные, так как риск локальных рецидивов составляет 67 %, а летальность при рецидиве заболевания достигает 30 % наблюдений [11].

Заключение

Опухоль Бушке — Левенштейна редко сопровождается малигнизацией. Тем не менее необходимо тщательное соблюдение онкологической настороженности. После

удаления крупного новообразования особое значение в послеоперационном качестве жизни имеет выбор реконструктивно-пластического вмешательства. Для профилактики рецидива целесообразно проведение иммунотерапии в послеоперационном периоде.

Конфликт интересов.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о спонсорстве.
Исследование не имело спонсорской поддержки.

Прозрачность исследования.
Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.
Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Список литературы / References

1 Spinu D., Rădulescu A., Bratu O., Checheriţă I.A., Ranetti A.E., Mischianu D. Giant condyloma acuminatum — Buschke — Lowenstein disease — a literature review. Chirurgia (Bucur). 2014;109(4): 445–50. PMID: 25149605

2 Agarwal S., Nirwal G.K., Singh H. Buschke — Lowenstein tumour of glans penis. Int J Surg Case Rep. 2014;5(5):215–8. DOI: 10.1016/j.ijscr.2014.01.023

3 Indinnimeo M., Impagnatiello A., D'Ettorre G., Bernardi G., Moschella C.M., Gozzo P. et al. Buschke — Lowenstein tumor with squamous cell carcinoma treated with chemo-radiation therapy and local surgical excision: report of three cases. World J Surg Oncol. 2013;11:231. DOI: 10.1186/1477-7819-11-231

4 Buschke A., Lowstein L. Uber carcinomahnliche condylomata acuminata des penis. Klin Wochenschr. 1925;4:1726–8. DOI: 10.1007/BF01728480

5 Safi F., Bekdache O., Al-Salam S., Alashari M., Mazen T., El-Salhat H. Management of peri-anal giant condyloma acuminatum — a case report and literature review. Asian J Surg. 2013;36(1):43–52. DOI: 10.1016/j.asjsur.2012.06.013

6 Kim H.G., Kesey J.E., Griswold J.A. Giant anorectal condyloma acuminatum of Buschke — Löwenstein presents difficult management decisions. J Surg Case Rep. 2018;2018(4):rjy058. DOI: 10.1093/jscr/rjy05

7 Papapanagiotou I.K., Migklis K., Ioannidou G., Xesfyngi D., Kalles V., Mariolis-Sapsakos T. et al. Giant condyloma acuminatum-malignant transformation. Clin Case Rep. 2017;5(4):537–8. DOI: 10.1002/ccr3.863

8 Sporkert M., Rubben A. Buschke — Lowenstein tumor. Hautarzt. 2017;68(3):199–203. DOI: 10.1007/s00105-016-3924-x

9 Fukunaga M., Yokoi K., Miyazawa Y., Harada T., Ushigome S. Penile verrucous carcinoma with anaplastic transformation following radiotherapy: a case report with human papillomavirus typing and flow cytometric DNA studies. Am J Surg Pathol. 1994;18(5):501–5. PMID: 8172323

10 Sandhu R., Min Z., Bhanot N. A gigantic anogenital lesion: Buschke — Loewenstein tumor. Case Rep Dermatol Med. 2014;2014:650714. DOI: 10.1155/2014/650714

11 Safi F., Bekdache O., Al-Salam S., Alashari M., Mazen T. Giant condyloma acuminatum of Buschke — Lowenstein tumour: Disease development between 2000 and 2010. Surg Pract. 2014;18(1):27–36. DOI: 10.1111/1744-1633.12047

Назрела ли реформа подготовки кадров по онкологии?

Ганцев Ш.Х.

Кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО Башкирского государственного медицинского университета

В настоящее время перед медицинским сообществом Российской Федерации поставлена амбициозная задача, направленная на снижение смертности от злокачественных новообразований и увеличение продолжительности жизни населения в нашей стране. Для решения этой задачи выделены средства, которые можно считать комфортными и достаточными даже в долгосрочной перспективе.

Необходимо отметить, что Министерство здравоохранения активно включилось в данный проект и сочло абсолютно обоснованным начать его реализацию с Противораковой программы государства. Проект программы много лет находился под патронажем Ассоциации онкологов, однако по объективным причинам она не была утверждена.

Имея определенный опыт формирования программ по борьбе со злокачественными новообразованиями на региональном уровне, хотелось заметить, что главным вопросом в его реализации имеет уровень компетенции медицинского и первую очередь врачебного сообщества. Успех или провал программы может зависеть не только от онкологов, но в первую очередь от врачей смежных специальностей. Можно констатировать, что реализацию стратегического плана борьбы со злокачественными новообразованиями необходимо начинать именно с этого вопроса — подготовки кадров. Безусловно, подготовка кадров и наука находятся в одной плоскости и тесно переплетаются между собой. Поэтому кадровые проблемы в онкологии нет смысла рассматривать в отрыве от научной составляющей.

Итак наука. Для решения научных аспектов в онкологии созданы несколько национальных онкологических и радиологических центров (Москва — два центра, Санкт-Петербург, Томск) и НИИ (Ростов-на-Дону, Нижний. Новгород), перед которыми поставлен широкий круг вопросов, прежде всего связанных с лечением. Мне представляется, что в рамках Национального проекта по борьбе со злокачественными новообразованиями необходим новый Научный центр с задачами и комплектацией мирового уровня, в основе которого заложены принципы фундаментальной онкологии и фундаментальных решений со строгой экспертной оценкой его деятельности. Все лучшее (научные кадры, оборудование, преференции и др.) должно быть сконцентрировано на этой площадке (такой опыт, связанный с созданием ядерного щита СССР, имеется). В настоящее время подобный центр может быть сформирован под юрисдикцией ИЦ «Сколково». В силу своих научных интересов и общественной деятельности мне посчастливилось работать в Сколкове на различных уровнях его организации: от резидента до руководителя Совета технопарка. Там много что имеется, главное — внести новые подходы и изменить укоренившиеся понятия в онкологии и идеологию решения вопросов профилактики и лечения. Нужно ставить задачи ранней диагностики заболевания, когда можно говорить: «Рак, без опухоли». Это непростая работа, это на уровне сознания и в одночасье не подлежит искоренению. В то же время полагаю, что наука должна в большей степени погрузиться в тайны онкологических заболеваний, раскрыть механизмы опухолевой трансформации и многого другого. Из организационных мероприятий не вижу необходимости распылять средства на создание научных лабораторий с минимальными возможностями при онкологических диспансерах и центрах, которые не обеспечат решения глобальных вопросов борьбы с онкологическими заболеваниями. Хотя есть примеры и успешных практик в этом направлении. Это все-таки исключение. Не последнее значение в этом аспекте имеет и финансовая сторона. Траты на малые и локальные онкологические лаборатории в итоге себя не оправдывают: пустые затраты, которые не окупаются. Для повышения доступности специализированных научных лабораторий можно пойти по пути создания межрегиональных технопарков. На сегодня в нашей стране имеются около десяти крупных онкологических научных центров. Этого недостаточно еще и потому, что они в своем большинстве сосредоточены в Москве и Санкт-Петербурге. Эти центры не готовы обеспечить доступ региональных ученых к высокотехнологическому оборудованию. Есть и другие проблемы, о которых пока нет необходимости писать.

Подготовка кадров во все времена обсуждалась и всегда оставалась главным вопросом при подготовке врачей. Вот и сейчас в рамках Парламентских обсуждений (октябрь 2018 года), состоявшихся в Ростове-на-Дону, прозвучали выступления по оптимизации образовательного процесса. «Для студентов всех факультетов медицинских вузов необходимо ввести итоговый государственный экзамен по специальности «онкология».

Сегодня предусмотрен зачет. В ближайшее время ученым советом Ростовского медицинского университета будет принято положительное решение по данному вопросу. Таким образом, мы станем первопроходцами». Это фрагмент выступления директора Ростовского НИИ онкологии члена-кор. РАН О.И. Кита. Он также считает, что будет правильно сделать акцент на диагностику и диспансерное наблюдение предопухолевых заболеваний, то есть со студенческой скамьи прививать медикам тотальную онконастороженность. По мнению участников слушаний, остро стоит вопрос дефицита кадров. Например, Ставропольский край нуждается в 112 специалистах, а в ординатуре университета в текущем году предусмотрено два бюджетных места и 5 — коммерческих. «И очередь на специальность «онкология» у нас не стоит», — рассказала экс-ректор Ставропольского медицинского университета Валентина Муравьева. Комментируя вышеобозначенные проблемы у наших коллег и ряда территорий, хотелось привести примеры из опыта Башкирского государственного медицинского университета. Так, экзамены у обучающихся ка кафедре онкологии практикуются уже три года. Накоплен опыт экспертной работы по качеству подготовки, который диктует необходимость дальнейшего совершенствования учебной программы и повышения качества образовательного процесса. Далее, в клинической ординатуре на данный момент на кафедре обучаются 44 человека, что вполне достаточно для замещения вакантных ставок и ротации специалистов в стационарах республики в ближайшие годы. Хотелось еще обозначить некоторые вопросы персонификации образования. Готов ли выпускник к практической деятельности после получения диплома о высшем образовании? Думаю, что нет. Есть необходимость дополнительного обучения еще и в ординатуре, и аспирантуре. Это еще от 3 до 7 лет. Что в общей сложности с учетом додипломной подготовки составит по максимуму почти 15 лет.

Вузовская подготовка и ее программы в нынешнем формате не предусматривают селекцию обучающихся по предполагаемой специализации. Только в ординатуре начинается специальная подготовка, а это уже поздно.

Думаю, что подготовка врача-специалиста должна начинаться с первого курса и продолжаться все годы обучения с углубленным изучением базовых материалов по будущей специальности. Например, если мы готовим онколога и начинаем это делать с первых дней обучения, то уже на первом курсе есть предметы (физика, биология), которые должны изучаться по принципу «база+». База — это то, что изучается по программе, а плюс — это преломление предмета в практическую плоскость. Формат занятий может предусматривать привлечение клинических онкологов, генетиков, радиологов и других специалистов. Несколько практических занятий на разных базах, экскурсии и другие формы обучения послужат хорошей мотивацией самосовершенствования. Можно привести множество примеров, как уже на студенческой скамье приблизиться к избранной специальности. Кафедра иностранных языков с этой категорией обучающихся читает и переводит публикации по онкологии, поддерживает интерес к дополнительному изучению литературы по фундаментальной онкологии, а при прохождении практики этих студентов можно изначально направлять в онкологические отделения и т. д. Таким образом, студенты спецгрупп персонифицированной подготовки намного лучше будут подготовлены к самостоятельной деятельности в дальнейшем. Основная идея персонификации в медицинском образовании — это закрепление студентов первого курса за кафедрами, которые их ведут в течение всех лет обучения. Что дает подобная реформа выпускающим кафедрам? Прежде всего она получает выпускника, готового по своему профилю лучше, чем общий выпуск. Эти врачи будут лучше готовы к участию в научных исследованиях по проектам кафедр. Этих же специалистов в дальнейшем можно привлекать и к образовательному процессу. Есть польза от подобной реформы и общеобразовательным не выпускающим кафедрам. Хотя работы у них прибавится. Но вопрос стоит того, чтобы этим заниматься. На практике это может выглядеть так: с первого курса можно сформировать специализированную группу онкологов, включающую 7–9 человек, и довести до выпуска 4–6 человек. Это оптимальное число врачей, число которых реально необходимо для конкретного региона.

В настоящее время программа предусматривает преподавание предмета в формате факультетской онкологии (по аналогии с хирургией). В действующей программе отсутствуют очень важные и часто встречающиеся заболевания: рак органов мочеполовой системы, новообразования женских половых органов, нейроонкология, детская онкология. Эти новообразования изучаются на профильных кафедрах урологии, гинекологии, нейрохирургии, детской хирургии, и, конечно, им сложно в общей лечебной сети продемонстрировать все нюансы этих заболеваний. Таким образом, формируются некие пробелы в подготовке кадров. Не вызывает сомнения, что с повышением в скором времени продолжительности жизни будет увеличиваться и число больных, и заболеваемость раком. При этом клинические формы рака и биологические особенности опухоли будут изменяться, и существенно. В связи с предстоящими переменами возникает необходимость и курса госпитальной онкологии, где должны изучаться клинические особенности различных опухолей, клинические протоколы и стандарты, принципы персонифицированной онкологии. Немаловажное значение имеет и практическая подготовка обучающихся не только стандартным манипуляциям, но и высокотехнологическим и не стандартным. В реальном времени нужен акцент на подготовку врачей в формате протоколов и стандартов, а учебные материалы должны этому соответствовать. Еще требуется «мягкий» и плавный переход от аналогового образования к цифровому, от аналогового языка общения с обучающимися к цифровому сленгу. Нам от этого не уйти, новое поколение требует перемен, а это значит: время реформ пришло.

Комментарии

Следует поддержать озабоченность члена-кор. АН РБ Ш.Х. Ганцева по вопросам развития науки и образования в нашей стране. Без радикальных изменений в системе образования и науки ожидать осязаемых результатов невозможно. Думаю, что выделение госпитальной онкологии как самостоятельного направления чрезвычайно важно. Именно в этом разделе необходимо освещать протоколы и стандарты, а также вопросы лекарственной терапии и биотерапии рака. Касаясь научных исследований, можно заметить, что без серьезных финансовых вливаний и подбора кадров вопрос с места не сдвинется. Думаю, необходимо развивать грантовую политику на территориях, создавать медицинские технопарки открытого доступа. Считаю, что профессор Ганцев своевременно поднял очень актуальный вопрос будущего медицинского образования и науки.

Заслуженный деятель науки Российской Федерации, член-кор. РАН, профессор В.М. Тимербулатов