

СЕЧЕНОВСКИЙ SECHENOV MEDICAL JOURNAL ВЕСТНИК

Том/Volume 10
№3, 2019

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ингибирование апоптоза малыми
дозами радиации

Пластика критического дефекта
стенки трахеи

ОБЗОРЫ

Активное наблюдение
при раке простаты

Обзор клинических
рекомендаций по гепатиту E

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Эндоскопическое
трансназальное лечение
краниофарингиомы у детей.

СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУКА О ЖИЗНИ

Научно-практический медицинский журнал «Сеченовский вестник» публикует статьи по актуальным вопросам медико-биологических наук, клинической медицине, фармацевтическим наукам

Главный редактор

П.В. Глыбочко – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, ректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>, Scopus Author ID: 26435273000

Заместитель главного редактора

Д.В. Бутнару – канд. мед. наук, доц., проректор по научно-исследовательской работе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, Scopus Author ID: 15758889100

Научный редактор

М.Ю. Надинская – канд. мед. наук, доц., руководитель Издательского центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>, Scopus Author ID: 6507949442

Ответственный секретарь

С.С. Кардашева – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Редакционный совет

● **Е. Айкава** – канд. мед. наук, доц. медицинской школы Гарвардского университета (Бостон, США); <http://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000 ● **В.Б. Аникин** – канд. мед. наук, проф. The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust (Лондон, Великобритания); Scopus Author ID: 7005592092 ● **Г.Б. Белякович** – д-р мед. наук, проф. Нишского университета (Ниш, Сербия); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700 ● **О.Б. Блюсс** – канд. физ.-мат. наук, науч. сотрудник Лондонского университета королевы Марии (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>, Scopus Author ID: 56020531500 ● **Э. Грандоне** – д-р мед. наук, проф., госпиталь Casa Sollievo della Sofferenza (Сан-Джованни-Ротондо, Италия); <http://orcid.org/0000-0002-8980-9783>, Scopus Author ID: 7006391091 ● **А.А. Заикин** – канд. физ.-мат. наук, проф. системной медицины Университетского колледжа Лондона (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>, Scopus Author ID: 7103103296 ● **А.М. Казарян** – д-р мед. наук, проф. Университета Осло (Осло, Норвегия); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201 ● **Д.Б. Мунблит** – канд. мед. наук, почетный лектор Imperial College London (Лондон, Великобритания); <http://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800 ● **С. Петанидис** – канд. мед. наук, науч. сотрудник Университета имени Аристотеля в Салониках (Салоники, Греция); <https://orcid.org/0000-0001-7482-6559>, Scopus Author ID: 55362289600 ● **Д. Риццо** – д-р мед. наук, проф., госпиталь Cristo Re (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>, Scopus Author ID: 7102724281 ● **Х.Э. Санер** – д-р мед. наук, проф., Бернский университет (Берн, Швейцария); <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>, Scopus Author ID: 55835032800

● **А.А. Свиштунов** – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, первый проректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 55578030700 ● **А. Спаллоне** – д-р мед. наук, проф., директор отделения и клинических нейронаук нейрочентра Latium NCL (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-7017-1513>, Scopus Author ID: 7005531516 ● **В.В. Фокин** – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 34769949900

Редакционная коллегия

● **Ю.Н. Беленков** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. госпитальной терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 7006528098 ● **Л.А. Бокерия** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор НИИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (Москва, Россия); <http://orcid.org/0000-0002-6180-2619>, Scopus Author ID: 6602537047 ● **А.Н. Герасимов** – д-р физ.-мат. наук, проф., зав. каф. медицинской информатики и статистики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 8203895400 ● **С.В. Готье** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор НИИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 6701401494 ● **С.В. Грачев** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. патологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 16541638600 ● **И.И. Дедов** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор НИИЦ эндокринологии (Москва, Россия); <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>, Scopus Author ID: 7101843976 ● **В.Т. Ивашкин** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785 ● **П.Ф. Литвицкий** – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, зав. каф. патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 6602403952 ● **А.Д. Макацария** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. акушерства и гинекологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>, Scopus Author ID: 6602363216 ● **Д.А. Напалков** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>, Scopus Author ID: 7801384884 ● **Ч.С. Павлов** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, руководитель Центра доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <http://orcid.org/0000-0001-5031-9798>, Scopus Author ID: 57196355076 ● **С.В. Пирожков** – д-р мед. наук, проф. каф. патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>, Scopus Author ID: 7004383734 ● **И.В. Решетов** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, Scopus Author ID: 6701353127 ● **М.И. Секачева** – д-р мед. наук, проф., руководитель Института кластерной онкологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, Scopus Author ID: 24342526600 ● **А.Н. Стрижаков** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>, Scopus Author ID: 7005104683 ● **А.А. Суфианов** – д-р мед. наук, проф., главный врач Федерального центра нейрохирургии (Тюмень, Россия); <http://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501 ● **Г.Т. Сухих** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор НИИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-0214-1213>, Scopus Author ID: 7005776727 ● **В.А. Хачатрян** – д-р мед. наук, проф., руководитель отделения нейрохирургии детского возраста РНХИ им. проф. А.Л. Поленова (Санкт-Петербург, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-1635-6621>, Scopus Author ID: 55633841500 ● **А.Ф. Черноусов** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-8792-1459>, Scopus Author ID: 7102267678 ● **В.И. Чиссов** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, кафедра онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 7006207122 ● **А.С. Шершевер** – д-р мед. наук, проф., Свердловский областной онкологический диспансер (Екатеринбург, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>, Scopus Author ID: 7006207122

Издание предназначено для профессионалов в области здравоохранения.

Издаётся с 2010 г. Выходит 4 раза в год.

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК, и библиографическую базу данных РИНЦ.

Журнал представлен в Федеральной электронной медицинской библиотеке: <http://www.femb.ru>

Свидетельство о государственной регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-71736 от 30 ноября 2017 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Подписной индекс в каталоге агентства «Пресса России» – 29124.

Учредитель и издатель

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Телефон редакции: +7 (905) 517-27-99

E-mail: vestnik@sechenov.ru

Заведующая редакцией: А.В. Седова

Редактор-корректор: М.Э. Витвицкая

Верстка: Д.А. Антонова

Формат 60×90 1/8. Печ. л. 8. Печать офсетная. Тираж 1000 экз.

Подготовлено к печати в ООО «Объединённая редакция»: <http://orscience.ru>

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в электронном виде из журнала «Сеченовский вестник» допускаются только с письменного разрешения учредителя и издателя.

SECHENOV MEDICAL JOURNAL

SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

Volume 10
No. 3, 2019



SECHENOV
UNIVERSITY
LIFE SCIENCES

The academic and clinical Sechenov Medical Journal publishes articles related to the issues of medical and biological sciences, clinical medicine, and pharmaceutical sciences

Editor-in-Chief

Peter V. Glybochko – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Rector of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>, Scopus Author ID: 26435273000

Deputy Editor-in-Chief

Denis V. Butnaru – MD, PhD, Associate Professor, Vice-rector (Research) of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <http://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, Scopus Author ID: 15758889100

Scientific Editor

Maria Yu. Nadinskaia – MD, PhD, Associate Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>, Scopus Author ID: 6507949442

Executive Secretary

Svetlana S. Kardasheva – MD, PhD, Associate Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Editorial Council

• **Elena Aikawa** – MD, PhD, Associate Professor of Medicine Harvard Medical School (Boston, USA); <http://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000 • **Vladimir B. Anikin** – MD, PhD, Professor of Thoracic Surgery and Consultant Thoracic Surgeon, The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, Harefield Hospital (London, UK); Scopus Author ID: 7005592092 • **Goran B. Bjelaković** – MD, DMSc, Professor, University of Nis (Nis, Serbia); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700 • **Oleg B. Blyuss** – PhD, Research Associate, Queen Mary University of London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>, Scopus Author ID: 56020531500 • **Elvira Grandone** – MD, PhD, Professor, Hospital Casa Sollievo della Sofferenza (San Giovanni Rotondo, Italy); <http://orcid.org/0000-0002-8980-9783>, Scopus Author ID: 7006391091 • **Alexey A. Zaikin** – PhD, Chair, Professor of Systems Medicine and Applied Mathematics, University College London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>, Scopus Author ID: 7103103296 • **Airazat M. Kazaryan** – MD, PhD, Professor of Surgery, Oslo University Hospital (Oslo, Norway); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201 • **Daniel B. Munblit** – MD, MSc, PhD, Honorary Lecturer, Imperial College London (London, UK); <http://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800 • **Savvas Petanidis** – PhD, Research Assistant, Aristotle University of Thessaloniki (Thessaloniki, Greece); <https://orcid.org/0000-0001-7482-6559>, Scopus Author ID: 55362289600 • **Giuseppe Rizzo** – MD, DMSc, Professor, Hospital Cristo Re (Rome, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>, Scopus Author ID: 7102724281 • **Hugo E. Saner** – MD, DMSc, Professor, University of Bern (Bern, Switzerland); <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>, Scopus Author ID: 55835032800 • **Andrey A. Svistunov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding Member of RAS, First Vice-rector, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 55578030700 • **Aldo Spallone** – MD, PhD, Professor of Neurosurgery, Department Director, Neurological Centre of Latium NCL (Rome, Italy);

<https://orcid.org/0000-0002-7017-1513>, Scopus Author ID: 7005531516 • **Victor V. Fomin** – MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding Member of RAS, Vice-rector for Healthcare and Continuing Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 34769949900 •

Editorial Board

• **Yuriy N. Belenkov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Hospital Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 7006528098 • **Leo A. Bockeria** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery (Moscow, Russia); <http://orcid.org/0000-0002-6180-2619>, Scopus Author ID: 6602537047 • **Andrey N. Gerasimov** – PhD, D.Sc, Professor, Head of Medical Computer Science and Statistics Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 8203895400 • **Sergey V. Gautier** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Academician Shumakov Center of Transplantation and Artificial Organs (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 6701401494 • **Sergey V. Grachev** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 16541638600 • **Ivan I. Dedov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Endocrinology Research Center (Moscow, Russia); <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>, Scopus Author ID: 7101843976 • **Vladimir T. Ivashkin** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Propedeutics of Internal Diseases Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785 • **Peter F. Litvitskiy** – MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding member of RAS, Head of Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 6602403952 • **Alexander D. Makatsariya** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Obstetrics and Gynaecology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>, Scopus Author ID: 6602363216 • **Dmitrii A. Napalkov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Faculty Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>, Scopus Author ID: 7801384884 • **Chavdar S. Pavlov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Therapy Department, Head of Center for Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <http://orcid.org/0000-0001-5031-9798>, Scopus Author ID: 57196355076 • **Sergey V. Pirozhkov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>, Scopus Author ID: 7004383734 • **Igor V. Reshetov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, Scopus Author ID: 6701353127 • **Marina I. Sekacheva** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of the Cluster Oncology Institute of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, Scopus Author ID: 24342526600 • **Alexander N. Strizhakov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>, Scopus Author ID: 7005104683 • **Albert A. Sufianov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Federal Center of Neurosurgery (Tyumen, Russia); <http://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501 • **Gennadiy T. Sukhikh** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>, Scopus Author ID: 7005776727 • **William A. Khachatryan** – MD, PhD, Professor, Head of Pediatric Neurosurgery Department, Polenov Russian Neurosurgical Institute (Saint Petersburg, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-1635-6621>, Scopus Author ID: 55633841500 • **Alexander F. Chernousov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Surgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-8792-1459>, Scopus Author ID: 7102267678 • **Valeriy I. Chissov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 7006207122 • **Alexander S. Shershever** – MD, PhD, DMSc, Professor, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary (Yekaterinburg, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>, Scopus Author ID: 7006207122 •

The information contained in Sechenov Medical Journal is intended for healthcare professionals only. Published since 2010. Issued four times a year. The Journal is included in the index of periodical publications recommended by the State Commission for Academic Degrees and Titles, and in the Russian Science Citation Index database.

The Journal is available in the Federal Electronic Medical Library: <http://www.femb.ru>

Mass media state registration certificate PI No FS77-71736 as of 30 November 2017 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor).

Subscription index in the Russian Press Agency catalog – 29124.

Established and published by Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8/2 Trubetskaya st., Moscow, 119991

Editorial office phone number: +7 (905) 517-27-99

E-mail: vestnik@sechenov.ru

Managing Editor: Alla V. Sedova

Editor-proofreader: Marina E. Vitvitskaya

Page layout: Daria A. Antonova

Format 60×90 1/8. Printer spreads 8. Off set print. Print run 1000 copies.

Prepared for print at the Ob'yedinnennaya redaktsiya: <http://orscience.ru>

Reprinting or any digital copying of materials and illustrations from the "Sechenov Medical Journal" is to be authorized by the founder and the publisher in writing.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

МАЛЫЕ ДОЗЫ РАДИАЦИИ АКТИВИРУЮТ
В МЕЗЕНХИМНЫХ СТЕЛОВОХ КЛЕТКАХ
СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ, НАПРАВЛЕННЫЙ
НА ИНГИБИРОВАНИЕ АПОПТОЗА

*А.А. Кальянов, М.С. Конькова, Л.В. Каменева,
Е.М. Малиновская, М.С. Абрамова,
О.А. Долгих, Е.С. Ершова, Н.Н. Вейко, Н.К. Голубева,
П.Е. Умрюхин, С.В. Костюк*

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА
БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ
И ЭЛЕКТРОИМПУЛЬСНОЙ СТИМУЛЯЦИИ
НЕРВНО-МЫШЕЧНОГО АППАРАТА
В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОК
С ДИСФУНКЦИЯМИ ТАЗОВОГО ДНА

В.А. Крутова, А.В. Надточий

МИКРОСОСУДИСТЫЕ АСПЕКТЫ
РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ПЕРФОРАНТНОГО
НИЖНЕГО ЭПИГАСТРАЛЬНОГО ЛОСКУТА
ПРИ РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

*М.Е. Синельников, О.И. Старцева, Д.В. Мельников,
С.И. Иванов*

ПЛАСТИКА КРИТИЧЕСКОГО ДЕФЕКТА СТЕНКИ
ТРАХЕИ С ПОМОЩЬЮ КЛЕТОЧНО-ИНЖЕНЕРНОЙ
КОНСТРУКЦИИ И СЕНТА:

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

*А.В. Денисова, С.С. Дыдыкин, Е.И. Сафронова,
Н.Н. Пискунова, А.А. Пантелеев, Е.Д. Григорьевский,
С.И. Кольченко*

ОБЗОРЫ

АКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПРИ РАКЕ ПРОСТАТЫ:
КОМУ, КОГДА И КАК

*М.С. Тараткин, Е.А. Лаухтина, К.И. Адельман,
Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт, Т.М. Алексеева, Д.В. Еникеев,
П.В. Глыбочко*

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ
ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ГЕПАТИТОМ Е

*В.Э. Бакирова, П.О. Богомолов, А.О. Бугверов,
Е.О. Люсина, Н.В. Воронкова*

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО
ТРАНСНАЗАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

КРАНИОФАРИНГИОМЫ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

*А.А. Суфианов, И.П. Саламов, Ю.А. Якимов,
Р.А. Суфианов, Р.Р. Рустамов, М.М. Абдумажитова*

ORIGINAL ARTICLES

4 SMALL DOSES OF RADIATION ACTIVATE
A SIGNALING PATHWAY AIMED AT APOPTOSIS
INHIBITION IN MESENCHYMAL STEM CELLS

*Andrew A. Kaliyanov, Marina S. Konkova,
Larisa V. Kamenewa, Elena M. Malinovskaya,
Margarita S. Abramova, Olga A. Dolgikh,
Elizaveta S. Ershova, Natalia N. Veiko,
Pavel E. Umriukhin, Svetlana V. Kostyuk*

13 COMPARATIVE PROSPECTIVE STUDY
OF BIOFEEDBACK THERAPY
AND NEUROMUSCULAR ELECTRICAL
STIMULATION IN REHABILITATION OF PATIENTS
WITH PELVIC FLOOR DYSFUNCTIONS

Viktoria A. Krutova, Anna V. Nadtochy

22 MICROVASCULAR ASPECTS OF DEEP INFERIOR
EPIGASTRIC PERFORATOR FLAP
REVASCULARIZATION IN BREAST
RECONSTRUCTION

*Mikhail Ye. Sinelnikov, Olesya I. Starceva,
Dmitriy V. Melnikov, Semen I. Ivanov*

30 PLASTIC SURGERY OF A CRITICAL DEFECT
IN THE TRACHEAL WALL USING A CELL
ENGINEERING DESIGN AND A STENT
IN AN EXPERIMENT

*Anna V. Denisova, Sergey S. Dydykin, Elizaveta I. Safronova,
Natalia N. Piskunova, Andrey A. Panteleyev,
Evgeny D. Grigoryevsky, Stepan I. Kolchenko*

REVIEWS

37 ACTIVE SURVEILLANCE FOR PROSTATE CANCER:
TO WHOM, WHEN AND HOW

*Mark S. Taratkin, Ekaterina A. Laukhtina, Kirill I. Adelman,
Yuriy G. Alyaev, Leonid M. Rapoport, Tatyana M. Alekseeva,
Dmitriy V. Enikeev, Petr V. Glybochko*

45 OVERVIEW OF CLINICAL GUIDELINES
ON THE MANAGEMENT OF HEPATITIS E

*Veronika E. Bakirova, Pavel O. Bogomolov,
Alexey O. Bueverov, Ekaterina O. Liusina,
Natalia V. Voronkova*

CLINICAL CASE

54 CLINICAL CASE OF ENDOSCOPIC TRANSNASAL
TREATMENT OF CRANIOPHARYNGIOMA
IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

*Albert A. Sufianov, Ibrahim P. Salamon, Iuriy A. Iakimov,
Rinat A. Sufianov, Rakhmanzhon R. Rustamov,
Malika M. Abdumazhitova*

Малые дозы радиации активируют в мезенхимных стволовых клетках сигнальный путь, направленный на ингибирование апоптоза

А.А. Кальянов¹, М.С. Конькова¹, Л.В. Каменева¹, Е.М. Малиновская¹, М.С. Абрамова¹, О.А. Долгих¹, Е.С. Ершова¹⁻³, Н.Н. Вейко¹, Н.К. Голубева², П.Е. Умрюхин^{1,2,4}, С.В. Костюк¹⁻³

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», г. Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия;

³Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», г. Москва, Россия;

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина», г. Москва, Россия

Аннотация

Фрагменты внеклеточной ДНК (вкДНК) из погибших клеток, как мы показали ранее, могут являться фактором стресс-сигнализации при действии малых доз радиации, и антиапоптотический ответ в мезенхимных стволовых клетках (МСК) при действии малых доз радиации может развиваться посредством участия внеклеточного медиатора передачи сигнала между клетками – фрагментов окисленной вкДНК. Однако не исследованы сигнальные каскады, обеспечивающие эти эффекты.

Цель. Изучить влияние малых доз радиации и окисленных фрагментов вкДНК на активацию в МСК генов сигнальных каскадов, регулирующих ответ клеток на повреждение ДНК.

Материалы и методы. Мы исследовали влияние малых доз радиации (10 сГр) и фрагментов окисленной вкДНК (в концентрации 50 нг/мл) на активацию в МСК генов сигнальных каскадов, регулирующих ответ клеток на повреждение ДНК.

Результаты. Показано, что в МСК при действии малых доз радиации через 15–40 мин активируется транскрипционная активность проапоптотических генов, возрастает уровень апоптоза и в результате гибели части клеток популяции в среде культивирования МСК образуются фрагменты окисленной внеклеточной ДНК. Через 3–72 ч уровень экспрессии генов *ING2*, *HUWE1*, *TP53*, *BBC3*, *NOXA*, *P53AIP1*, *BAX*, *BAK1*, *MMP7*, *ENDOG* снижается в 1,5–3 раза ($p < 0,01$), что сопровождается повышением уровня экспрессии антиапоптотических генов *BCL2*, *BCL2A1* (*Bfl-1/A1*), *BCL2L1* (*BCL-X*), *BIRC2* (*c-IAP1*) в 2–4 раза ($p < 0,001$) и, как следствие, снижением уровня апоптоза. Поскольку наблюдается одинаковая регуляция экспрессии генов МСК в ответ на облучение и при действии окисленных фрагментов вкДНК, одним из факторов стресс-сигнализации при действии малых доз радиации могут являться фрагменты вкДНК погибших клеток.

Закключение. Показано, что малые дозы радиации и окисленная вкДНК активируют сигнальный путь, регулирующий ответ на повреждение ДНК, что приводит к антиапоптотическому ответу в МСК.

Ключевые слова: внеклеточная ДНК, малые дозы ионизирующего излучения, апоптоз.

Рубрики MeSH:

СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ МЕЗЕНХИМНЫЕ - ВОЗДЕЙСТВИЕ ОБЛУЧЕНИЯ

Для цитирования: Кальянов А.А., Конькова М.С., Каменева Л.В. и др. Малые дозы радиации активируют в мезенхимных стволовых клетках сигнальный путь, направленный на ингибирование апоптоза. Сеченовский вестник. 2019; 10 (3): 4–12. DOI: 10.26442/22187332.2019.3.4-12

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Умрюхин Павел Евгеньевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; профессор кафедры нормальной физиологии, заведующий лабораторией «Здоровье и качество жизни студентов» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); старший научный сотрудник лаборатории системных механизмов эмоций и эмоционального стресса ФГБНУ «НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина».

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Телефон: +7 (926) 137-57-87

E-mail: pavelum@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 21.03.2019

Статья принята к печати: 27.08.2019

Small doses of radiation activate a signaling pathway aimed at apoptosis inhibition in mesenchymal stem cells

Andrew A. Kaliyanov¹, Marina S. Konkova¹, Larisa V. Kameneva¹, Elena M. Malinovskaya¹, Margarita S. Abramova¹, Olga A. Dolgikh¹, Elizaveta S. Ershova¹⁻³, Natalia N. Veiko¹, Natalia K. Golubeva², Pavel E. Umriukhin^{1,2,4}, Svetlana V. Kostyuk¹⁻³

¹Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Centre of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia;

⁴Anokhin Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia

Abstract

We hypothesize that the anti-apoptotic response in mesenchymal stem cells (MSC) under low doses of radiation may develop through the participation of an extracellular mediator of signal transmission between cells – fragments of oxidized cell-free DNA (cfDNA).

Aim. To investigate the effect of radiation in low doses (10 sGy) and oxidized fragments of cfDNA on the activation of genes in MSCs signalling cascades that regulate the cellular response to DNA damage.

Materials and methods. We investigated the effect of radiation in low doses (10 cGy) and fragments of oxidized cfDNA (concentration 50 ng/ml) on the activation of signalling gene cascades in MSC that regulate the cellular response to DNA damage.

Results. We have shown, that in MSC under small doses of radiation for 15–40 minutes the transcriptional activity of proapoptotic genes is activated, the level of apoptosis increases and due to the death of part of the cells in the culture of MSC, fragments of oxidized cfDNA are formed. 3–72 hours later the expression of genes *ING2*, *HUWE1*, *TP53*, *BBC3*, *NOXA*, *P53AIP1*, *BAX*, *BAK1*, *MMP7*, *ENDOG* decreases 1.5–3 times ($p < 0.01$), which is accompanied by an increase of the antiapoptotic genes expression: *BCL2*, *BCL2A1* (*Bfl-1/A1*), *BCL2L1* (*BCL-X*), *BIRC2* (*c-IAP1*) by 2–4 times ($p < 0.001$), and, as a result, a decrease in the level of apoptosis. Since the regulation of gene expression in MSC in response to radiation and to the action of the oxidized cfDNA fragments is the same, we can assume that one of the factors of stress signalling in the action of radiation in low doses can be cfDNA fragments of dead cells.

Conclusion. Small doses of radiation and oxidized cfDNA may activate a signalling pathway in MSC, that regulates the response to DNA damage, leading to an antiapoptotic response.

Keywords: cell-free DNA, low doses of ionizing radiation, mesenchymal stem cells, apoptosis.

MeSH terms:

MESENCHYMAL STROMAL CELLS - RADIATION EFFECTS

For citation: Kaliyanov A.A., Konkova M.S., Kameneva L.V. et al. Small doses of radiation activate a signalling pathway aimed at apoptosis inhibition in mesenchymal stem cells. Sechenov Medical Journal. 2019; 10 (3): 4–12. DOI: 10.26442/22187332.2019.3.4-12

CONTACT INFORMATION:

Pavel E. Umriukhin, Doctor of Medical Science, Leading Researcher molecular biology laboratory, Research Center for Medical Genetics; Professor of Physiology Department, Head of the laboratory “Health and quality of life of students”, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Senior Researcher of the laboratory of system mechanisms of emotions and emotional stress in Anokhin Institute of Normal Physiology.

Address: 8/2 Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation

Tel.: +7 (926)137-57-87

E-mail: pavelum@mail.ru

The article received: 21.03.2019

The article approved for publication: 27.08.2019

Список сокращений:

8-OHdG – 8-окси-дезоксигуанозин

вкДНК – внеклеточная ДНК

вкДНКокс_обл – внеклеточная ДНК, окисленная в результате облучения в дозе 10 сГр

Гр – Грей

МСК – мезенхимные стволовые клетки

сГр – санти Грей (10^{-2} Грей)

Воздействие высоких доз радиации ($>0,5$ Гр) отрицательно сказывается на здоровье человека, однако воздействие малых доз ионизирующего излучения изучено в меньшей степени. Люди могут контактировать с ионизирующим излучением при медицинском обследовании и терапии, при работе с источниками радиационного облучения. Расширение использования рентгенодиагностического оборудования, лучевой терапии, увеличение запасов ядерных отходов, строительство большого числа атомных электростанций сопровождаются повышенным вниманием к воздействию малых доз ионизирующего излучения на здоровье человека [1].

Несмотря на интенсивные исследования эффектов, вызываемых облучением в стволовых клетках, эффекты малых доз ионизирующего излучения на процессы в стволовых клетках остаются малоизученными, хотя многие исследования свидетельствуют о существенном влиянии малых доз радиации на функционирование клеток [1–3]. В то время как средние дозы ионизирующего излучения (1 Гр) приводят к индукции апоптоза в стволовых клетках, малые дозы 20–50 сГр не вызывают выявляемого изменения уровня апоптоза по сравнению с необлученным контролем [4, 5]. Стволовые клетки живут в организме человека в течение длительного времени, и это увеличивает вероятность того, что они могут накапливать генотоксические повреждения, полученные при действии внешних повреждающих факторов, в частности, ионизирующего излучения. После повреждения клетки могут восстановить целостность ДНК, но при обширных повреждениях ДНК клетки аккумулируют необратимые повреждения, что приводит к индукции апоптоза или к мутациям и злокачественной трансформации [6]. В связи с этим долгоживущие стволовые клетки могут быть основной мишенью для оценки воздействия малых доз радиации [6–8]. К сожалению, ключевые аспекты биологии стволовых клеток при действии малых доз ионизирующего излучения изучены слабо, что указывает на повышенную потребность в детальных исследованиях для лучшего понимания механизмов воздействия малых доз облучения на стволовые клетки [4]. Тем не менее из-за различных диапазонов доз, времени воздействия и популяций стволовых клеток, полученных из разных источников, общий вывод о влиянии малых доз радиации на стволовые клетки затруднен [4, 9, 10].

Нами было показано, что в результате облучения малыми дозами (10 сГр) в среде культивирования

мезенхимных стволовых клеток (МСК) *in vitro* при гибели части клеток появляются фрагменты внеклеточной ДНК. В результате окислительного стресса, сопровождающего действие малых доз радиации, фрагменты ДНК погибших клеток окисляются, проникают в цитоплазму живых клеток в популяции, индуцируют в клетках окислительный стресс и активируют в МСК сигнальный путь, в котором фрагменты внеклеточной ДНК (вкДНК) являются факторами стресс-сигнализации [11]. Этот сигнальный путь включает следующую последовательность событий в МСК: действие ионизирующего излучения на МСК → первичный окислительный стресс → окисление геномной ДНК МСК → апоптоз некоторого количества облученных клеток → освобождение окисленной вкДНК → синтез активных форм кислорода → окислительные модификации ДНК ядер клеток, образование быстро репарируемых разрывов ДНК ядер, кратковременный арест клеточного цикла → активация репарации ДНК и анти-окислительного ответа в МСК → ингибирование апоптоза [11]. Таким образом, окисленные в результате действия радиации фрагменты вкДНК играют роль сигнальных молекул стресс-сигнализации в радиационно-индуцированном эффекте свидетеля – передают сигнал от облученных клеток к необлученным [11]. Однако не исследована последовательная активация генов сигнальных каскадов, регулирующих ответ на повреждение ДНК при действии малых доз радиации на стволовые клетки, что позволило бы объяснить ингибирование апоптоза в стволовых клетках при действии малых доз радиации.

Цель исследования: изучить влияние малых доз радиации (10 сГр) и окисленных фрагментов внеклеточной ДНК на активацию в МСК генов сигнальных каскадов, регулирующих ответ клеток на повреждение ДНК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа одобрена на заседании комитета по био-медицинской этике ФГБНУ «МГНЦ» (протокол №6/3 от 15 ноября 2016 г.).

Выделение и культивирование МСК

В исследовании использованы МСК из коллекции клеточных культур ФГБНУ «МГНЦ». Клетки центрифугировали (200 g, 10 мин), переносили во флаконы и культивировали при 37°C в среде AmnioMax C-100 Basal Medium (Gibco, Thermo fisher scientific inc., США), содержащей AmnioMax C-100

Supplement, 20 мкмоль/л HEPES («ПанЭко», Москва) и антибиотики.

Исследование поверхностных маркеров МСК

Исследование экспрессии клетками поверхностных белков проводили методом проточной цитофлуориметрии с использованием соответствующих антител на приборе CyFlow (Partec GmbH, Германия).

Облучение МСК

МСК облучали в среде культивирования при 20°C с использованием импульсного рентгеновского излучения (Арина-3, ООО «Спектрофлэш», Россия). В качестве контроля использовались необлученные клетки. Культуры МСК облучали дозой 10 сГр.

Анализ уровня апоптоза МСК

Уровень апоптоза клеток оценивали на приборе CyFlow (Partec GmbH, Германия) с использованием стандартного метода — окраски клеток с применением аннексина V (FITC).

Выделение вкДНК

Выделение вкДНК из среды культивирования облученных клеток проводилось стандартным методом фенольной экстракции. Концентрацию вкДНК определяли с использованием красителя PicoGreen на спектрофлуориметре. Относительная стандартная ошибка метода измерения концентрации ДНК составляла не более 3%.

Определение уровня окислительной модификации вкДНК

Содержание во вкДНК маркера окисления: 8-окси-дезоксигуанозина (8-OHdG) определяли дот-иммуноблоттингом. Для этого пробы ДНК известной концентрации наносили на нитроцеллюлозный фильтр (Hybond Extra-C, Amersham, Великобритания), по 1,5 мкл в 3–5 повторах. После иммобилизации ДНК (30 мин при 80°C) фильтр смачивали PBS (натрий-фосфатный буфер, Phosphate buffered saline) и 30 мин инкубировали в блокирующем буфере (0,5% сухое обезжиренное молоко на PBS) при 37°C, затем 3 ч при комнатной температуре при покачивании в свежеприготовленном растворе анти-8-OHdG-антител (SC-66036, Santa Cruz Biotechnology, США) в подобранном разведении 15 мкл на 1 мл блокирующего буфера. Фильтр трижды по 5 мин отмывали буфером PBS-0,05% Tween 20 и инкубировали 1 ч в свежеприготовленном растворе конъюгата антитела к иммуноглобулинам мыши-щелочная фосфатаза (Sc-2008, Santa Cruz Biotechnology, США) в рекомендованном производителем разведении 1:1000 на PBS-0,05% Tween) при комнатной температуре при

покачивании. Затем фильтр дважды по 5 мин промывали PBS-0,05% Tween 20, однократно AP pH 9,5 (0,05М Трис pH 9,5, 0,2М NaCl), помещали в раствор субстрата для щелочной фосфатазы (BCIP/NBT) и инкубировали в темноте до проявления отчетливых сигналов. Интенсивность окрашенных пятен определяли компьютерным анализом изображения фильтра. В качестве стандартного образца для построения калибровочной зависимости, связывающей содержание окисленного основания 8-OHdG в составе исследуемой ДНК и сигнал иммуноблоттинга, использовали набор предварительно охарактеризованных масс-спектрометрически окисленных под воздействием ультрафиолета образцов ДНК.

Определение уровня экспрессии генов в МСК

Выделение РНК из лимфоцитов проводилось с использованием набора RNeasy Plus Mini Kit, Quagen, Германия, по протоколу производителя, концентрацию РНК определяли с помощью красителя Quant-iT RiboGreen RNA reagent («MoBiTec», Германия), на планшетном ридере («EnSpire equipment», США). Реакцию обратной транскрипции осуществляли с помощью реактивов фирмы «Силекс» (Россия) согласно стандартной методике. Полимеразную цепную реакцию проводили с использованием соответствующих праймеров («Синтол», Россия) и интеркалирующего красителя SybrGreen на приборе StepOnePlus («Applied Biosystems», США).

Праймеры, использованные в работе (записаны в одинаковом порядке — F; R): TBP (референсный ген) (F: GCCCGAAACGCCGAATAT; R: CCGTGGTTCGTG-GCTCTCT), ING2 (F: CACAAATGCTCGAATTGGTGG; R: ACTTTCAGCAGGATCTTGGAAC), HUWE1 (F: TTG-GACCGCTTCGATGGAATA; R: TGAAGTTCAA-CACAGCCAAGAG), TP53 (F: TTTGGGTCTTTGAACC-CTTG; R: CCACAACAAAACACCAGTGC), BBC3 (F: GCCAGATTGTGAGACAAGAGG; R: CAGGCACCTAATTGGGCTC), NOXA (F: ACCAAGCCGGATTGCG-GATT; R: ACTTGCACTGTTCCTCGTGG), P53AIP1 (F: CGGGGAATAGAAGCTCTGTCA; R: CTGGAGAGACCTAGACCAAGG), BCL2 (F: TTTGGAAATCCGACCACT-AA; R: AAAGAAATGCAAGTGAATGA), BAX (F: CCCGAGAGTCTTTTCCGAG; R: CCAGCCCATGATG-GTTCTGAT), BAK1 (F: GTTTTCCGCAGCTACGTTTTT; R: GCAGAGGTAAGGTGACCATCTC), MMP7 (F: CC-CACTGCGGTTTTCTCGAAT; R: CAAAGGGGTATC-CATCGCCAT), ENDOG (F: GCAGCTACCAAAACGTC-TATGT; R: CACCTGAAGAAGTGTGTGGG), BCL2A1 (F: TACAGGCTGGCTCAGGACTAT; R: CGCAACATTTG-TAGCACTCTG), BCL2L1 (F: CGACGAGTTTGAACCTGCG-GTA; R: GGGATGTCAGGTCACTGAATG), BIRC2 (F: GAATCTGGTTTCAGCTAGTCTGG; R: GGTGGGA-GATAATGAATGTGCAA). Полимеразную цепную реакцию в реальном времени проводили на приборе StepOnePlus («Applied Biosystems», США).

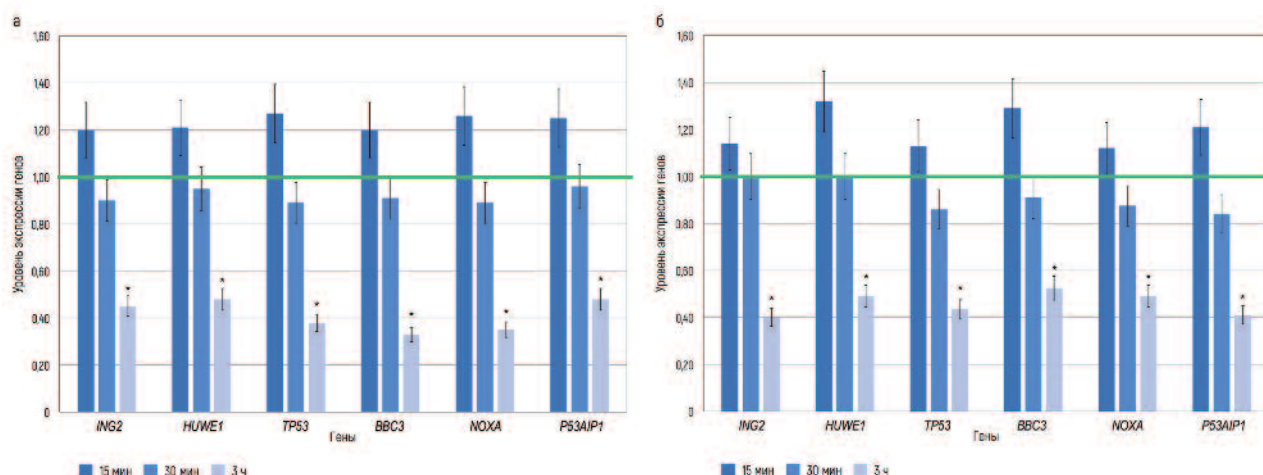


РИС. 1. Уровень экспрессии генов *ING2*, *HUWE1*, *TP53*, *BBC3*, *NOXA*, *P53AIP1* в МСК, облученных — 10 сГр (а) и подвергнутых воздействию внеклеточной ДНК, окисленной в результате облучения в дозе 10 сГр, в концентрации 50 нг/мл (б) через 15, 30 мин и 3 ч после воздействия.

FIGURE 1. Level of *ING2*, *HUWE1*, *TP53*, *BBC3*, *NOXA*, *P53AIP1* genes expression in MSC, irradiated — 10 sGy (a) and exposed to oxidized with 10 sGy radiation cDNA at a concentration of 50 ng/ml (b) in 15 min, 30 min and 3 hours after exposure.

Примечание. Зеленой линией обозначено нормированное значение — единица.

Note. The green line indicates the normalized level of expression — one.

* $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

* $p < 0.01$ compared with control.

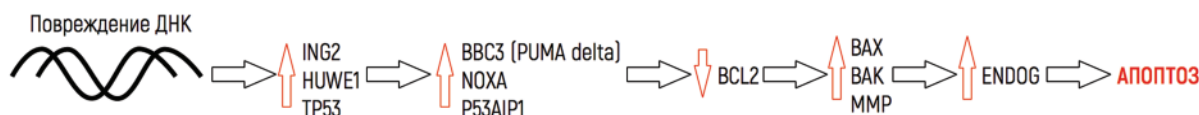


РИС. 2. Схематичное изображение сигнального каскада, состоящего из последовательного включения генов, регулирующих ответ на повреждение ДНК.

FIGURE 2. Schematic representation of the signaling cascade consisting of the sequential activation of the genes regulating the response to DNA damage.

Статистический анализ

Все результаты были воспроизведены по крайней мере три раза в ходе независимых экспериментов. Уровень экспрессии каждого гена посчитан относительно гена внутреннего стандарта *TBP* (TATA-binding protein).

Значимость наблюдаемых различий анализировалась с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни (U-тестов), значения $p < 0,01$ считались статистически значимыми. Данные анализировались с помощью профессионального программного обеспечения StatPlus 2007 (<http://www.analystsoft.com/>).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показано, что на поверхности всех МСК присутствуют характерные для МСК молекулы I класса главного комплекса гистосовместимости HLA-ABC+, молекулы адгезии CD44+, CD54low, CD90+, CD106+, интегрины CD29+, CD49low, ростовой фактор CD105low. Маркеры гемопоэтических клеток CD34, CD45, HLA-DR, CD117, нехарактерные для МСК, отсутствовали.

Концентрация фрагментов собственной вкДНК в среде культивирования МСК в стандартных условиях в отсутствие дополнительных стрессирующих факторов оказалась в среднем 8 ± 2 нг/мл, что составляет 1,1% от всей ДНК ядер клеток.

На 4 разных культурах МСК через 30 мин после действия радиации в дозе 10 сГр уровень гибели клеток в популяции повышался, концентрация вкДНК возрастала в 2–3 раза ($p < 0,01$). Также по сравнению с интактными клетками увеличивался уровень маркера окисления вкДНК — 8-OHdG в 1,8–2,4 раза ($p < 0,01$).

Затем в серии параллельных экспериментов МСК облучали радиацией в дозе 10 сГр, отдельно в среду культивирования МСК добавляли образцы вкДНК, окисленной в результате облучения клеток в дозе 10 сГр (вкДНКокс_обл), в концентрации 50 нг/мл.

Мы показали, что уровень экспрессии генов *ING2*, *HUWE1*, *TP53*, *BBC3*, *NOXA*, *P53AIP1* повышается на 15–26% только в первые 15 мин после воздействия малых доз радиации, так же, как и после добавления вкДНКокс_обл в концентрации 50 нг/мл к среде культивирования МСК (рис. 1).

Таблица. Изменение уровней экспрессии антиапоптотических и проапоптотических генов в МСК, облученных (10 сГр) и подвергнутых воздействию внеклеточной ДНК, окисленной в результате облучения в дозе 10 сГр, в концентрации 50 нг/мл, через 3 ч после воздействия,

Table. Changes in the antiapoptotic and proapoptotic genes expression in MSC, irradiated (10 sGy) and exposed to oxidized with 10 sGy radiation cfDNA at a concentration of 50 ng/ml, in 3 hours after exposure.

Гены	Воздействие	
	Радияция	вкДНКокс_обл
Антиапоптотические		
BCL2	4,0±0,4*	3,3±0,3*
BCL2A1 (Bfl-1/A1)	2,1±0,2*	2,4±0,2*
BCL2L1 (BCL-X)	2,1±0,3*	2,2±0,3*
BIRC2 (c-IAP1)	2,6±0,2*	2,5±0,2*
BIRC3 (c-IAP2)	2,5±0,2*	2,6±0,3*
Проапоптотические		
BAX	0,7±0,2*	0,6±0,3*
BAK1	0,5±0,3*	0,6±0,2*

* $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

* $p < 0.01$ compared with control.

Однако уже через 30–40 мин после действия радиации в дозе 10 сГр и вкДНКокс_обл в концентрации 50 нг/мл наблюдается снижение уровня экспрессии генов *ING2*, *HUWE1*, *TP53*, *BBC3*, *NOXA*, *P53AIP1* до или ниже контрольных значений (интактных клеток, культивируемых в тех же условиях, без воздействия), см. рис. 1, а через 3 ч уровень экспрессии генов *ING2*, *HUWE1*, *TP53*, *BBC3*, *NOXA*, *P53AIP1*, *BAX*, *BAK1* снижается в 2–3 раза ($p < 0,01$), что сопровождается повышением уровня экспрессии антиапоптотических генов *BCL2*, *BCL2A1* (*Bfl-1/A1*), *BCL2L1* (*BCL-X*), *BIRC2* (*c-IAP1*) в 2–4 раза ($p < 0,01$), и, как следствие, снижением уровня апоптоза (см. рис. 1, см. таблицу).

Через 15 мин после воздействия вкДНКокс_обл или радиации в дозе 10 сГр количество клеток, взаимодействующих с аннексином V (FITC), увеличивалось в 2 раза, но через 2 ч снижалось по сравнению с контрольным уровнем (у необлученных клеток). Сниженный уровень апоптоза в МСК с ингибированием экспрессии генов *ING2*, *HUWE1*, *TP53*, *BBC3*, *NOXA*, *P53AIP1*, *BAX*, *BAK1* ($p < 0,01$) при действии малых доз радиации и вкДНКокс_обл сохранялся на протяжении 72 ч.

ОБСУЖДЕНИЕ

Адаптивный ответ определяется как результат воздействия очень низкой дозы облучения, стимулирующей клеточные процессы, приводящий к повышению устойчивости ко второй большей дозе радиации, индуцирующей повреждение ДНК в клетках без предварительной обработки. Этот ответ включает активацию многочисленных сигнальных путей [12, 13]. Однако до сих пор ведутся споры о медиаторе передачи сигнала клеткам в популяции

при действии малых доз радиации. Мало известно о механизме развития адаптивного эффекта в клетках в результате действия малых доз радиации. Нами ранее показано, что адаптивный ответ в МСК при действии малых доз радиации может развиваться через внеклеточный медиатор передачи сигнала между клетками — фрагменты вкДНКокс_обл [11]. В настоящем исследовании в МСК определена экспрессия генов сигнальных путей, активирующихся в ответ на повреждение ДНК ядер клеток при действии радиации и вкДНКокс_обл.

Ранее мы установили, что радиация в дозе 10 сГр и вкДНК, образующаяся при гибели части стволовых клеток при облучении 10 сГр, вызывает сильный окислительный стресс в МСК, активируя синтез активных форм кислорода в МСК в течение первых 30 мин после радиационного воздействия, что приводит к окислительной модификации ДНК ядер клеток и образованию быстрорепарируемых двунитевых разрывов ядер МСК [11]. Наиболее значимым событием, сопровождающим действие малых доз радиации, является ингибирование апоптоза, которое наблюдается на протяжении 72 ч после действия радиации в дозе 10 сГр и вкДНКокс_обл в концентрации 50 нг/мл [11]. Однако не были исследованы сигнальные пути, регулирующие ответ на повреждение ДНК и апоптоз в МСК при действии малых доз радиации.

Известно, что в ответ на повреждение ДНК в клетках запускается сигнальный каскад, состоящий из последовательного включения генов *ING2*, *HUWE1*, *TP53*, активирующих гены *BBC3*, *NOXA*, *P53AIP1*, что приводит к ингибированию гена *BCL2*, активации *BAX*, *BAK1* и в результате — к апоптозу клеток. Приводим схематично цепь последовательного включения генов (рис. 2).

Нами выявлены гены, последовательно активирующиеся в МСК при действии малых доз радиации, показано сходство в изменении транскрипционной активности генов, регулирующих ответ на повреждение ДНК при действии малых доз радиации и вкДНКокс_обл. В МСК при действии малых доз радиации, так же как при действии на клетки окисленных фрагментов вкДНК из среды культивирования клеток, через 15 мин активируются гены сигнального каскада, регулирующего ответ на повреждение ДНК. Но уже через 3 ч ингибируются гены *ING2*, *HUWE1*, *TP53*, *BBC3*, *NOXA*, *P53AIP1*, что приводит к индукции экспрессии гена *BCL2*, снижению уровня РНК генов *BAX*, *BAK1*, в результате активируются антиапоптотические процессы. Полученные данные подтверждают наше предположение о том, что активация генов, препятствующих апоптозу, может быть вызвана проникновением в клетки окисленных фрагментов внеклеточной ДНК. Ранее нами показано, что у лиц, длительно контактирующих с малыми дозами радиации, увеличен уровень окислительных модификаций ДНК ядер клеток в циркуляции, при этом в поврежденных клетках не активирован апоптоз [14]. Аналогичные изменения мы наблюдали при шизофрении, сопровождающейся высоким уровнем окислительного стресса [15]. Обнаруженная нами активация экспрессии генов сигнальных каскадов, регулирующих ответ на повреждение ДНК при действии малых доз радиации, может способствовать пониманию молекулярных механизмов активации антиапоптотических процессов при внешнем повреждающем воздействии (таком, как радиация) и при эндогенных процессах, сопряженных с генотоксическим воздействием (например, при шизофрении).

ВЫВОДЫ

Таким образом, мы показали, что и малые дозы радиации, и вкДНКокс_обл активируют сигнальный путь, регулирующий ответ на повреждение ДНК, что приводит к антиапоптотическому ответу в МСК. Сниженный уровень апоптоза в МСК при действии радиации в дозе 10 сГр и при действии окисленной вкДНК связан с ингибированием экспрессии генов *ING2*, *HUWE1*, *TP53*, *BBC3*, *NOXA*, *P53AIP1*, *BAX*,

BAK1, *MMP7*, *ENDOG* через 24–72 ч после действия малых доз радиации и окисленной вкДНК. Активация генов сигнального каскада, регулирующих ответ МСК на повреждение ДНК, может развиваться через внеклеточный медиатор передачи сигнала между клетками — фрагментами вкДНКокс_обл, поскольку наблюдали одинаковую регуляцию экспрессии генов МСК в ответ на облучение клеток радиацией в дозе 10 сГр и при действии вкДНКокс_обл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку МСК представляют собой пул резервных клеток для регенерации тканей, последствия действия малых доз радиации могут иметь решающее значение для МСК, так как разрывы ДНК ядер клеток могут приводить к перестройкам ДНК. В МСК при действии малых доз радиации, так же как при действии на клетки вкДНКокс_обл из среды культивирования клеток, образуются быстрорепарируемые двунитевые разрывы, а затем активируются антиапоптотические сигнальные пути, что связано с ингибированием экспрессии генов *ING2*, *HUWE1*, *TP53*, *BBC3*, *NOXA*, *P53AIP1*, *BAX*, *BAK1*. Снижение уровня апоптоза не всегда играет положительную роль, поскольку запрограммированная гибель клеток и морфологические проявления апоптоза необходимы для поддержания нормального клеточного гомеостаза и могут способствовать выживанию клеточных клонов с поврежденной ДНК.

Финансовая поддержка. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект 17-29-06017 ofi-m, № 18-34-00878mol_a и в рамках государственного задания Минобрнауки России.

Financial support. The study is supported by RFBR, project No. 17-29-06017 ofi-m, No. 18-34-00878mol_a and within the state task of the Ministry of education and science of Russia.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tang FR, Loke WK. Molecular mechanisms of low dose ionizing radiation-induced hormesis, adaptive responses, radioresistance, bystander effects, and genomic instability. *Int J Radiat Biol* 2015; 91 (1): 13–27. DOI: 10.3109/09553002.2014.937510
2. Brenner DJ, Shuryak I, Einstein AJ. Impact of reduced patient life expectancy on potential cancer risks from radiological imaging. *Radiology* 2011; 261 (1): 193–8. DOI: 10.1148/radiol.11102452
3. Fabritius G, Brix G, Nekolla E et al. Cumulative radiation exposure from imaging procedures and associated lifetime cancer risk for patients with lymphoma. *Sci Rep* 2016; 17 (6): 35181. DOI: 10.1038/srep35181
4. Squillaro T, Galano G, De Rosa R et al. Concise Review: The effect of low-dose ionizing radiation on stem cell biology: a contribution to radiation risk. *Stem Cells* 2018; 36 (8): 1146–53. DOI: 10.1002/stem.2898
5. Sokolov M, Neumann R. Changes in gene expression as one of the key mechanisms involved in radiation-induced bystander effect. *Biomed Rep* 2018; 9 (2): 99–111. DOI: 10.3892/br.2018.1110
6. Rando TA. Stem cells, ageing and the quest for immortality. *Nature* 2006; 441 (7097): 1080–6. DOI: 10.1038/nature04958
7. Alessio N, Del Gaudio S, Capasso S et al. Low dose radiation induced senescence of human mesenchymal stromal cells and im-

- paired the autophagy process. *Oncotarget* 2015; 6 (10): 8155–66. DOI: 10.18632/oncotarget.2692
8. *Prise KM, Saran A.* Concise review: Stem cell effects in radiation risk. *Stem Cells* 2011; 29 (9): 1315–21. DOI: 10.1002/stem.690
 9. *Bevelacqua JJ, Mortazavi SMJ.* Regarding "Concise Review: The Effect of Low-Dose Ionizing Radiation on Stem Cell Biology: A Contribution to Radiation Risk". *Stem Cells* 2018; 36 (11): 1789. DOI: 10.1002/stem.2898
 10. *Mortazavi S, Mozdarani H.* Non-linear phenomena in biological findings of the residents of high background radiation areas of Ramsar. *Int J Radiat Res* 2013; 11: 3.
 11. *Sergeeva VA, Ershova ES, Veiko NN et al.* Low-dose ionizing radiation affects mesenchymal stem cells via extracellular oxidized cell-free DNA: a possible mediator of bystander effect and adaptive response. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 9515809. DOI: 10.1155/2017/9515809
 12. *Coleman MA, Yin E, Peterson LE et al.* Low-dose irradiation alters the transcript profiles of human lymphoblastoid cells including genes associated with cytogenetic radioadaptive response. *Radiat Res* 2005; 164 (4 Pt 1): 369–82. DOI: 10.1667/r3356.1
 13. *Bonner WM.* Low-dose radiation: Thresholds, bystander effects, and adaptive responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100 (9): 4973–5. DOI: 10.1073/pnas.1031538100
 14. *Korzeneva IB, Kostuyk SV, Ershova LS et al.* Human circulating plasma DNA significantly decreases while lymphocyte DNA damage increases under chronic occupational exposure to low-dose gamma-neutron and tritium b-radiation. *Mutat Res* 2015; 779: 1–15. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2015.05.004
 15. *Ershova ES, Jestkova EM, Chestkov IV et al.* Quantification of cell-free DNA in blood plasma and DNA damage degree in lymphocytes to evaluate dysregulation of apoptosis in schizophrenia patients. *J Psychiatr Res* 2017; 87: 15–22. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.12.006

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кальянов Андрей Александрович, аспирант ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7454-257X>

Конькова Марина Сергеевна, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4734-7178>

Каменева Лариса Владимировна, научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8475-6435>

Малиновская Елена Михайловна, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5046-3247>

Абрамова Маргарита Сергеевна, лаборант-исследователь лаборатории молекулярной биологии ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0736-9949>

Долгих Ольга Адольфовна, научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4426-8864>

Ершова Елизавета Сергеевна, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова»; научный сотрудник лаборатории «Здоровье и качество жизни студентов» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов критических состояний НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФГБНУ ФНКЦПР. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1206-5832>

Вейко Наталия Николаевна, д-р биол. наук, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1847-0548>

Голубева Наталья Кимовна, канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной физиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2633-6058>

Andrew A. Kaliyanov, Postgraduate Student, Research Centre for Medical Genetics. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7454-257X>

Marina S. Konkova, Ph.D. in Biol., Leading Researcher of molecular biology laboratory, Research Centre for Medical Genetics. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4734-7178>

Larisa V. Kameneva, Researcher of molecular biology laboratory, Research Centre for Medical Genetics. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8475-6435>

Elena M. Malinovskaya, Ph.D. in Biol., Leading Researcher of molecular biology laboratory, Research Centre for Medical Genetics. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5046-3247>

Margarita S. Abramova, laboratory Researcher of molecular biology laboratory, Research Centre for Medical Genetics. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0736-9949>

Olga A. Dolgikh, Researcher of molecular biology laboratory, Research Centre for Medical Genetics. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4426-8864>

Elizaveta S. Ershova Ph.D. in Biol., Leading Researcher of molecular biology laboratory, Research Centre for Medical Genetics; Researcher of the laboratory "Health and quality of life of students", Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Leading Researcher, laboratory of molecular mechanisms of critical illness, Negovsky Research Institute of General Reanimatology of Federal Research and Clinical Centre of Intensive Care Medicine and Rehabilitology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1206-5832>

Natalia N. Veiko, D.Sc. in Biol., chief researcher of molecular biology laboratory, Research Centre for Medical Genetics. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1847-0548>

Natalia K. Golubeva, Ph.D. in Med., Associate Professor of physiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2633-6058>

Умрюхин Павел Евгеньевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова»; профессор кафедры нормальной физиологии, заведующий лабораторией «Здоровье и качество жизни студентов» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); старший научный сотрудник лаборатории системных механизмов эмоций и эмоционального стресса ФГБНУ «НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8628-7353>

Костюк Светлана Викторовна, д-р биол. наук, заведующая лабораторией молекулярной биологии ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова»; главный научный сотрудник лаборатории «Здоровье и качество жизни студентов» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов критических состояний НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФГБНУ ФНКЦРР. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6336-9900>

Pavel E. Umriukhin, Doc. of Med. Sci, Leading Researcher molecular biology laboratory, Research Center for medical Genetics; Professor of Physiology Department, Head of the laboratory “Health and quality of life of students”, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Senior Researcher of the laboratory of system mechanisms of emotions and emotional stress, Anochin Institute of Normal Physiology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8628-7353>

Svetlana V. Kostyuk, D.Sc. in Biol., Head of molecular biology laboratory, Research Centre for Medical Genetics; Chief Researcher of the laboratory “Health and quality of life of students”, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); leading researcher, laboratory of molecular mechanisms of critical illness, Negovsky Research Institute of General Reanimatology of Federal Research and Clinical Centre of Intensive Care Medicine and Rehabilitology. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6336-9900>

Сравнительное проспективное исследование эффективности метода биологической обратной связи и электроимпульсной стимуляции нервно-мышечного аппарата в реабилитации пациенток с дисфункциями тазового дна

В.А. Крутова, А.В. Надточий

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность применения комбинированного воздействия биологической обратной связи (БОС-терапия) и электроимпульсной стимуляции (ЭИС) в реабилитации пациенток с дисфункциями тазового дна.

Материалы и методы. В сравнительное проспективное исследование включены 235 женщин с клиническими и ультразвуковыми признаками пролапса гениталий I–IV стадий по POP-Q. Программу наблюдения выполнили 209 пациенток, которые разделены на группу 1 – с пролапсом I–II стадии и группу 2 – с пролапсом III–IV стадии. В группе 2 до включения в исследование проводилась вагинальная экстраперитонеальная вагинопексия с установкой сетчатого импланта. Всем пациенткам давались рекомендации по модификации образа жизни. В каждой группе пациентки были разделены на подгруппы контроля и лечения (БОС-терапия и ЭИС). Группа 1: подгруппа А – контроль (n=47), подгруппа В – лечение (n=56); группа 2: подгруппа С – контроль (n=49), подгруппа D – лечение (n=57). Оценивались показатели индекса влияния на качество жизни (ИВКЖ) и параметры ультразвукового исследования (УЗИ) исходно и через 1 год программы наблюдения и реабилитации.

Результаты. Через 1 год ИВКЖ в подгруппе А снизился на 5%, в подгруппе В – на 64% ($p<0,05$); в подгруппе С – на 32%, в подгруппе D – на 63% от исходного значения ($p<0,05$). В подгруппе В наблюдалось статистически значимое уменьшение величины переднего уретровезикального угла при пробе Вальсальвы и ротации угла альфа при нагрузке, нивелирование или уменьшение признаков пролапса у всех пациенток. В подгруппе А параметры УЗИ не изменялись, динамики стадий пролапса не отмечено. В подгруппах С и D через 1 год статистически значимо уменьшалась величина переднего уретровезикального угла в покое. В подгруппе D также уменьшались ротация угла альфа при нагрузке, величина переднего уретровезикального угла при пробе Вальсальвы и сглаженность угла бета в покое. В подгруппе С зафиксировано 4 (8%) рецидива пролапса гениталий, в подгруппе D рецидивов не наблюдалось ($p=0,023$).

Заключение. У пациенток с пролапсом гениталий как I–II стадии, так и III–IV стадии после хирургического лечения применение БОС-терапии и ЭИС эффективнее стандартных рекомендаций по модификации образа жизни в отношении снижения ИВКЖ и изменения параметров УЗИ. Приверженность проводимой программе наблюдения и реабилитации – 89%.

Ключевые слова: дисфункция тазового дна, пролапс гениталий, биологическая обратная связь, электроимпульсная стимуляция, качество жизни.

Рубрики Mesh:

ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ ПРОЛАПС - ПАТОФИЗИОЛОГИЯ - ТЕРАПИЯ

ЭЛЕКТРОИМПУЛЬСНАЯ ТЕРАПИЯ - МЕТОДЫ

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ, ПСИХОЛОГИЯ - МЕТОДЫ

Для цитирования: Крутова В.А., Надточий А.В. Эффективность применения биологической обратной связи и электроимпульсной стимуляции нервно-мышечного аппарата в реабилитации пациенток с дисфункциями тазового дна. Сеченовский вестник. 2019; 10 (3): 13–21. DOI: 10.26442/22187332.2019.3.13-21

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Надточий Анна Вадимовна, врач-физиотерапевт Клиники ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: ул. Зиповская д. 4/1, г. Краснодар, 350072, Россия

Тел.: +7 (918) 398-24-43

E-mail: nadto4iianna@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 28.03.2019

Статья принята к печати: 27.08.2019

Comparative prospective study of biofeedback therapy and neuromuscular electrical stimulation in rehabilitation of patients with pelvic floor dysfunctions

Viktoria A. Krutova, Anna V. Nadtochy
Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness of the combined effects of biological feedback (BFB therapy) and electro-impulse stimulation (EIS) in rehabilitation of patients with pelvic floor dysfunctions.

Materials and methods. A comparative prospective study included 235 women with clinical and ultrasound signs of genital prolapse stages I–IV according to POP-Q. The observation program was completed by 209 patients who were divided into group 1 with stage I–II prolapse and group 2 with stage III–IV prolapse. Vaginal extraperitoneal vaginopexy with installation of mesh implant was performed in group 2 patients before inclusion in the study. Lifestyle modification was recommended for all patients. In each group, patients were divided into subgroups of control and treatment (BOS-therapy and EIS). Group 1: subgroup A – control (n=47), subgroup B – treatment (n=56); group 2: subgroup C – control (n=49), subgroup D – treatment (n=57). Index of influence on the quality of life (IQOLI) and parameters of ultrasound were evaluated.

Results. After a year of observation, in subgroup A, the IQOLI decreased by 5%, in subgroup B by 64% ($p<0.05$); in subgroup C, IQOLI decreased by 32%, in subgroup D – by 63% of the initial value ($p<0.05$). In subgroup B, there was a statistically significant decrease in the size of the anterior urethro-vesical angle during the Valsalva test and in rotation of the alpha angle under load, leveling or reducing signs of genital prolapse in all patients. In subgroup A, the ultrasound parameters did not change, the dynamics of the prolapse stages were not noted. After a year of the program, the size of the anterior urethro-vesical angle at rest statistically significantly decreased in subgroups C and D. In subgroup D, the rotation of the alpha angle during loading, the size of the anterior urethro-vesical angle during the Valsalva test, and the smoothness of the beta angle at rest also decreased. In subgroup C, 4 (8%) cases of recurrence of genital prolapse were recorded; in subgroup D, no relapses were observed ($p=0.023$).

Conclusion. In patients with genital prolapse, both I–II stages and III–IV stages after surgical treatment, the use of biofeedback therapy and EIS are more effective than the standard recommendations for lifestyle modification with regard to reducing IQOLI and changing ultrasound parameters. Adherence to rehabilitation program was 89%.

Keywords: pelvic dysfunction, genital prolapse, biofeedback, electro-impulse stimulation, quality of life.

MESH terms:

PELVIC ORGAN PROLAPSE - PHYSIOPATHOLOGY -- THERAPY

ELECTRIC COUNTERSHOCK - METHODS

BIOFEEDBACK, PSYCHOLOGY - METHODS

For citation: Krutova V.A, Nadtochy A.V. Comparative prospective study of biofeedback therapy and neuromuscular electrical stimulation in rehabilitation of patients with pelvic floor dysfunctions. Sechenov Medical Journal. 2019; 10 (3): 13–21. DOI: 10.26442/22187332.2019.3.13-21

CONTACT INFORMATION

Anna V. Nadtochy, physiotherapist of the Clinic of Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Address: 4/1 Zipovskaya st., 350072, Krasnodar, Russia

Tel.: +7 (918) 398-24-43

E-mail: nadto4ianna@yandex.ru

The article received: 28.03.2019

The article approved for publication: 27.08.2019

Список сокращений:

БОС – биологическая обратная связь

ИВКЖ – индекс влияния на качество жизни

ИКР – интерквартильный размах

ПД-КЖ – пролапс, дисфункция – качество жизни

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭИС – электроимпульсная стимуляция

Высокоспециализированная деятельность человека, ценность квалифицированных кадров обозначают для общества приоритетное значение комплекса мероприятий, объединенных понятием «реабилитация». Речь идет о максимальном восстановлении или компенсации нормальных физиологических функций человеческого организма и его трудоспособности, утерянных по причине травматических или патологических состояний, ликвидации ограничений в самостоятельной эффективной трудовой ежедневной интеграции человека в обществе путем восстановления функций организма и максимальной компенсации стойких дисфункций.

Медицинская реабилитация взаимосвязана со многими аспектами улучшения качества жизни и создает для них основу, формируя новые междисциплинарные взаимодействия специалистов разного профиля [1, с. 24–31]. Дисфункции тазового дна сохраняют актуальность в урогинекологии, так как неуклонно растет частота патологических состояний нервно-мышечного аппарата тазового дна в виде опущения органов малого таза, недержания мочи различного генеза, сексуальных расстройств, после родовых трансформаций тазового дна среди женщин репродуктивного, работоспособного возраста. Подобная тенденция сохраняется и среди женщин старшей возрастной группы [2–5]. Несмотря на прогрессивное усовершенствование методов и техник хирургической коррекции тазовых дисфункций, частота рецидивов и неудовлетворительных результатов лечения остается высокой [6–8].

В физиологии известен феномен усвоения организмом произвольного внешнего ритма, поддерживая который сравнительно короткое время, индивид может сделать его произвольным. Активное использование такого эффекта в практическом здравоохранении возможно благодаря созданию высокотехнологичных аппаратных систем для реабилитации нервно-мышечного аппарата тазового дна с применением эффектов биологической обратной связи (БОС-терапия) и электроимпульсной стимуляции (ЭИС). Они развивают навык контроля и регуляции целевых групп мышц тела пациента и формируют в головном мозге центральную программу управления физиологическими функциями организма через канал внешней обратной связи путем акустического, визуального и тактильного восприятия [9, 10].

Цель исследования: оценить эффективность применения комбинированного воздействия БОС-терапии и ЭИС в реабилитации пациенток с дисфункциями тазового дна.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В сравнительное проспективное исследование включены пациентки, наблюдавшиеся в Клинике ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицин-

ский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 1 октября 2015 по 1 июля 2018 г.

Критерии включения в исследование:

- подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании;
- клинические и ультразвуковые признаки пролапса гениталий (код диагноза N81 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) I–IV стадий по классификации POP-Q (гипермобильность уретры, клинические симптомы недержания мочи — учащенное и отсроченное мочеиспускание, чувство полового дискомфорта, ощущение инородного тела во влагалище, неудобство при ходьбе, тяжесть в тазовой области, наличие цистоцеле) [11, с. 13–15].

Критерии невключения в исследование:

- острые воспалительные процессы урологической, гинекологической и проктологической сферы;
- злокачественные заболевания прямой кишки или мочеполовой сферы;
- анатомические особенности, которые делают введение датчика (зонда) затруднительным или невозможным;
- миопатия;
- острая травма;
- наличие кардиостимулятора;
- установленная внутриматочная спираль;
- деменция, психические расстройства (сексуальное насилие или другая тяжелая психическая травма);
- беременность и период грудного вскармливания.

Критерии исключения из исследования:

- желание пациентки добровольно прекратить участие на любом этапе исследования;
- отсутствие возможности пациентки продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в исследовании;
- нарушения пациенткой протокола выполнения программы наблюдения и реабилитации.

В исследование включены 235 пациенток с равным распределением по стадиям пролапса I–II и III–IV. За время проведения исследования 26 пациенток исключены из-за невыполнения программы наблюдения. Таким образом, в итоговый анализ включены 209 пациенток (рис. 1). Средний возраст составил 48 ± 5 лет, возрастная структура представлена на рис. 2.

В зависимости от исходной степени генитального пролапса и проведенного лечения участницы исследования были разделены на 2 группы. К группе 1 отнесены 103 пациентки с пролапсом гениталий I и II стадии, которые получали консервативную терапию. В контрольной подгруппе А ($n=47$) пациентки получали рекомендации по модификации образа жизни, в подгруппе В ($n=56$) дополнительно к этим рекомендациям проводилась



РИС. 1. Схема исследования.
FIGURE 1. Design of the study.

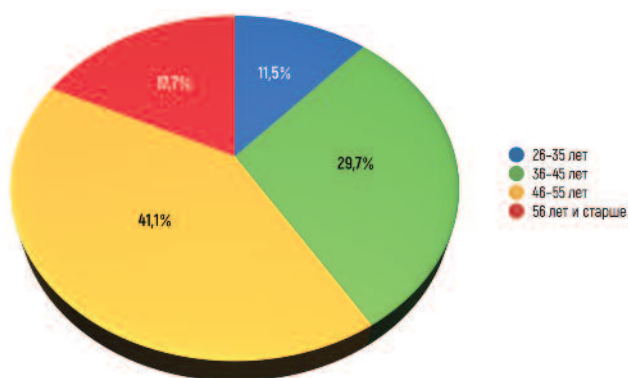


РИС. 2. Возрастная структура пациенток, включенных в исследование.
FIGURE 2. Age distribution of patients included in the study.

БОС-терапия в комбинации с ЭИС. В группе 2 106 пациенткам с III и IV стадиями генитального пролапса за 1 мес до включения в исследование выполнялось хирургическое лечение: вагинальная экстраперитонеальная вагинопексия с установкой сетчатого импланта по стандартной методике. После операции пациентки в контрольной подгруппе С (n=49) получали рекомендации по модификации образа жизни, в подгруппе D (n=57) дополнительно к этим рекомендациям проводилась БОС-терапия в комбинации с ЭИС (см. рис. 1).

Программа наблюдения была одинаковой во всех подгруппах и включала в себя анкетирование и проведение ультразвукового исследования (УЗИ) исходно и через 1, 3, 6 мес и 1 год в условиях амбулаторного наблюдения. Исходными данными в группе 1 считались показатели в момент включения в программу наблюдения, в группе 2 — показатели до проведения оперативного лечения.

БОС-терапия и ЭИС проводились в подгруппах В и D сертифицированным врачом-физиотерапевтом по стандартной методике в отдельном кабинете, в условиях звуковой и визуальной изоляции, ком-

форта. Использовались система для реабилитации мышц тазового дна и программное обеспечение UROSTYM (LABORIE Medical Technologies, Канада). Согласно стандартной методике, специальный вагинальный датчик вводится на глубину 4 см, которая определяется при помощи насечек. Датчик фиксирует тонус мышц тазового дна и в режиме реального времени доносит эту информацию до пациентки посредством визуализации в виде анимационной фигурки на экране системы. Для регистрации тонуса мышц-антагонистов на переднюю брюшную стенку прикрепляются накожные электроды. Пациентка чувствует мышцы тазового дна и обучается управлять ими, повторяя специально заданные на мониторе упражнения, выполнять которые необходимо путем сокращения и расслабления целевой группы мышц промежности, продвигая анимационную картинку по заданной траектории. Отклонение анимационной фигурки от этой траектории говорит о сокращении мышц-антагонистов (абдоминальная группа мышц) и заставляет пациентку под воздействием ЭИС добиваться формирования правильного мышечного навыка целевой группы мышц тазового дна, что на экране монитора будет соответствовать продвижению анимационной картинку по заданной траектории. Сеансы БОС-терапии и ЭИС проводились 3 раза в неделю №15, два курса с интервалом 3 мес.

Оценка симптомов дисфункций тазового дна и качества жизни проводилась с помощью валидированной анкеты-опросника «Пролапс, дисфункция — качество жизни» (ПД-КЖ), разработанного в Государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург) [12]. Анкетирование дает возможность соотнести интенсивность симптомов дисфункций тазового дна с данными объективных методов исследования, а также оценить влияние симптомов на качество жизни пациенток с опущением органов малого таза. После объяснения цели анкетирования пациентки самостоятельно заполняли анкеты. Всего в анкете представлено 40 вопросов, которые оцениваются по трехбалльной шкале. Первый раздел опросника — симптомы и их восприятие пациенткой, второй раздел раскрывает степень их тяжести, третий раздел дает представление о влиянии симптомов болезни на качество жизни женщины. Рассчитывался индекс влияния пролапса гениталий на качество жизни пациенток (ИВКЖ) [12]. Чем больше суммарная величина баллов, тем больше тяжесть симптомов заболевания и негативное влияние пролапса гениталий на качество жизни.

Для анатомо-функциональной оценки тазового дна применялось УЗИ: оценена степень выраженности патологических нарушений в покое, проведена провоцирующая проба Вальсальвы для опреде-

Таблица 1. Динамика индекса влияния пролапса гениталий на качество жизни в подгруппах во время проведения программы наблюдения и реабилитации**Table 1. The dynamic of the index of genital prolapse influence on the quality of life in subgroups during monitoring and rehabilitation program**

Баллы, ср. знач. ± станд. отклон.	Группа 1, консервативное лечение			Группа 2, хирургическое лечение		
	подгруппа А (контроль)	подгруппа В (БОС-терапия + ЭИС)	Величина <i>p</i>	подгруппа С (контроль)	подгруппа D (БОС-терапия + ЭИС)	Величина <i>p</i>
	n=47	n=56		n=49	n=57	
Исходно*	78±14	84±16	0,112	91±18	89±16	0,073
Через 1 мес	75±12	69±13	0,094	68±14	66±12	0,052
Через 3 мес	76±13	61±8	0,053	65±13	57±11	0,047
Через 6 мес	72±10	38±6	0,045	59±12	36±9	0,044
Через 1 год	74±12	30±3	0,031	62±14	33±4	0,042

*В группе 1 показатели в момент включения в программу наблюдения, в группе 2 – показатели до операции.

Таблица 2. Параметры УЗИ в группе 1 исходно и через 1 год проведения программы наблюдения и реабилитации
Table 2. Parameters of ultrasound in group 1 initially and after a year of monitoring and rehabilitation program

Углы, градусы, Ме [ИКР]	Подгруппа А (контроль) n=47			Подгруппа В (БОС-терапия + ЭИС) n=56		
	исходно	через 1 год	величина <i>p</i>	исходно	через 1 год	величина <i>p</i>
Величина переднего уретровезикального угла в покое	35,4 [33,7; 36,9]	35,6 [33,2; 37,1]	0,120	38,1 [34,3; 42,2]	32,3 [31,1; 34,6]	0,087
Величина переднего уретровезикального угла при пробе Вальсальвы	55,3 [42,4; 67,5]	56,8 [43,7; 69,6]	0,156	55,3 [42,4; 72,5]	46,4 [29,2; 48,4]	0,045
Ротация угла альфа при нагрузке	31,4 [21,9; 71,4]	35,7 [30,7; 70,4]	0,098	33,4 [21,2; 73,4]	25,7 [18,7; 58,6]	0,041
Сглаженность угла бета в покое, градусы	145 [64,5; 237,2]	152 [64,9; 246,4]	0,102	145 [64,5; 237,2]	127 [52,8; 221,4]	0,804

ления степени смещения тазовых органов при повышении внутрибрюшного давления, измерены уретровезикальные углы, проведена оценка гипермобильности уретры и положения шейки матки относительно входа во влагалище. Исследование проводилось по стандартному протоколу через 2 ч после полного опорожнения мочевого пузыря.

В качестве критериев эффективности лечения сравнивались показатели ИВКЖ и параметры УЗИ в подгруппах. Статистическая обработка данных проводилась при помощи программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, США), Statistica v.6.0 (StatSoft Inc., США). Рассчитывались: среднее значение и стандартное отклонение, медиана (Ме) и интерквартильный размах – ИКР (25-й и 75-й процентиля); критерий Манна–Уитни, критерий χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка выраженности симптомов пролапса гениталий и качества жизни

Пропуски данных при ответе на каждый из 40 вопросов анкеты ПД-КЖ составили от 1 до 3% и не различались в подгруппах. Оценка симптомов дисфункций тазового дна и качества жизни в исследованных подгруппах исходно и на фоне наблюдения представлена в табл. 1.

Исходно ИВКЖ не отличался между подгруппами А и В, С и D. На фоне наблюдения в течение 1 года в подгруппе А индекс снижался на 5% по сравнению с исходным значением, в подгруппе В – на 64% ($p < 0,05$). Среди пациенток, получивших хирургическое лечение по поводу генитального пролапса, в подгруппе С через 1 год наблюдения ИВКЖ снизился на 32% от исходного, в подгруппе D – на 63% от исходного значения ($p < 0,05$). Тенденция к снижению ИВКЖ в подгруппах В и D наблюдалась уже после первого курса лечения (1 и 3-й месяцы наблюдения) и становилась более выраженной после повторного курса (через 6 мес).

Побочных эффектов проводимой БОС-терапии и ЭИС в подгруппах В и D не наблюдалось.

Данные УЗИ в группе 1

Распределение по степени генитального пролапса не различалось в подгруппах А и В: пролапс I стадии диагностирован у 18 и 20 пациенток, пролапс II стадии – у 29 и 36 пациенток соответственно ($p > 0,05$). Исходные параметры УЗИ в подгруппах А и В не различались (табл. 2). Через 1 год наблюдения параметры УЗИ в контрольной подгруппе А существенно не отличались от исходных. В подгруппе комбинированного лечения (БОС-терапия и ЭИС) наблюдались статистически значимое уменьшение

Таблица 3. УЗИ-параметры в группе 2 исходно (до операции) и через 1 год проведения программы наблюдения и реабилитации**Table 3. Parameters of ultrasound in group 2 initially (before surgery) and after a year of monitoring and rehabilitation program**

Углы, градусы, Ме [ИКР]	Подгруппа С (контроль) n=49			Подгруппа D (БОС-терапия + ЭИС) n=57		
	исходно*	через 1 год	величина <i>p</i>	исходно*	через 1 год	величина <i>p</i>
Величина переднего уретровезикального угла в покое	51,3 [45,7; 53,9]	39,8 [35,9; 42,1]	0,048	52,1 [46,3; 54,1]	34,5 [33,4; 36,4]	0,031
Величина переднего уретровезикального угла при пробе Вальсальвы	59,4 [44,9; 75,6]	55,2 [42,74; 68,3]	0,154	61,0 [45,2; 76,9]	52,8 [34,3; 62,4]	0,041
Ротация угла альфа при нагрузке	38,7 [25,4; 74,6]	35,2 [29,8; 70,1]	0,056	37,9 [24,7; 74,1]	32,9 [21,9; 65,4]	0,035
Сглаженность угла бета в покое	157,2 [71,6; 252,5]	147,9 [63,7; 242,8]	0,671	156,8 [71,1; 250,9]	135,3 [58,6; 226,6]	0,023

*Показатели до операции.

величины переднего уретровезикального угла при пробе Вальсальвы и ротации угла альфа при нагрузке, тенденция к уменьшению величины переднего уретровезикального угла в покое (см. табл. 2).

В подгруппе В зарегистрировано нивелирование признаков пролапса гениталий I и II стадии у 35 (62,5%) пациенток, трансформация II стадии пролапса гениталий в I стадию — у 21 (37,5%). Динамики стадий пролапса в подгруппе А не отмечено.

Данные УЗИ в группе 2

Исходные параметры УЗИ в подгруппах С и D не различались (табл. 3). Через 1 год наблюдения в обеих подгруппах отмечались статистически значимое уменьшение величины переднего уретровезикального угла в покое, уменьшение ротации угла альфа при нагрузке в подгруппе D и близкое к значимому — в подгруппе С. Изменение других параметров: уменьшение величины переднего уретровезикального угла при пробе Вальсальвы и сглаженности угла бета в покое достигнуто только в подгруппе комбинированного лечения (БОС-терапия и ЭИС).

В подгруппе С зафиксировано 4 (8%) случая рецидива пролапса гениталий, в подгруппе D рецидивов не наблюдалось ($p=0,023$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Большую часть (70,8%) включенных в исследование пациенток составили женщины в возрасте от 36 до 55 лет. Преобладание данной возрастной группы соответствует общей тенденции омоложения проблемы генитального пролапса и ассоциированных с ним урологических дисфункций. Современные подходы к лечению пролапса гениталий включают в себя консервативные методы: лечебную физкультуру, применение пессариев, медикаментозную терапию; физиотерапевтические методы лечения:

нейромодуляцию, лазерное воздействие, низкочастотную магнитотерапию, светолечение. Новые технологии лечения основаны на изучении нейрофизиологии, нейроанатомии и биофизики тазового дна [13]. Согласно данным систематического обзора М. Imamura и соавт. 2010 г. об эффективности нехирургического лечения женщин с недержанием мочи и ассоциированным с ним пролапсом гениталий по результатам 88 рандомизированных исследований, в которых приняли участие почти 10 тыс. женщин с I и 2-й степенями тяжести пролапса гениталий, показано, что наиболее эффективно применение методов, основанных на эффекте БОС и ЭИС нервно-мышечного аппарата тазового дна [14].

Значительной части женщин с пролапсом гениталий (до 90%) показано хирургическое лечение. Однако у каждой 3–4-й пациентки развиваются послеоперационные осложнения и рецидивы, что требует поиска новых методов лечения. В представленном исследовании проведена оценка эффективности БОС-терапии и ЭИС у пациенток с различными степенями пролапса. В итоговый анализ включены 209 пациенток, полностью выполнивших программу наблюдения в течение 1 года, что составило 89% от всех пациенток, включенных в исследование. Это свидетельствует о высокой приверженности проведенным мероприятиям реабилитации и контрольным обследованиям в условиях амбулаторного отделения нашей клиники.

В нашем исследовании проведена оценка влияния генитального пролапса на качество жизни женщин в зависимости от стадии пролапса и наличия хирургического лечения в анамнезе. Исходно сумма баллов ИВКЖ была больше у пациенток при III–IV стадии пролапса по сравнению с I–II стадией, что указывает на более значимое снижение качества жизни у пациенток с тяжелым пролапсом. Пациентки в контрольных группах А и С получали

только рекомендации по модификации образа жизни, в группах лечения В и D — дополнительно к ним проводились БОС-терапия и ЭИС. Вне зависимости от стадии пролапса в группах, получавших БОС-терапию и ЭИС, наблюдалось статистически значимое снижение ИВКЖ в течение 1 года наблюдения на 63–64%. У пациенток с пролапсом гениталий I–II стадии в подгруппе контроля (рекомендации по модификации образа жизни) значимого изменения ИВКЖ не наблюдалось, в контрольной подгруппе с пролапсом гениталий III–IV стадии ИВКЖ снижался на 32% в течение 1 года после операции, что статистически значимо меньше, чем в подгруппе БОС-терапии и ЭИС. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей. В исследовании И.А. Аполихиной и соавт. применение метода БОС в сочетании с электростимуляцией мышц тазового дна у пациенток с I и 2-й степенями пролапса гениталий и ассоциированными с ним урологическими дисфункциями приводило к снижению ИВКЖ на 49% [15]. С.В. Рыжков и соавт. в 2011 г. привели в своем исследовании данные об эффективности хирургического лечения в сочетании с БОС-терапией и ЭИС пролапса гениталий [16]. ИВКЖ снизился на 64,6% от исходного и составил $32,3 \pm 6,9$ балла. В нашем исследовании в подгруппе D после лечения суммарный балл опросника составил 33 ± 4 балла, ИВКЖ снизился на 63% от исходного.

Впервые проведена оценка ультразвуковых характеристик уретровезикального сегмента при динамическом наблюдении с разделением пациенток на контроль и лечение (БОС-терапию и ЭИС). У пациенток с пролапсом гениталий I–II стадии в подгруппе, получавшей БОС-терапию и ЭИС, наблюдались статистически значимое уменьшение величины переднего уретровезикального угла при пробе Вальсальвы и ротации угла альфа при нагрузке, тенденция к уменьшению величины переднего уретровезикального угла в покое; нивелирование признаков пролапса гениталий отмечено у 35 (62,5%) пациенток, трансформация II стадии пролапса в I — у 21 (37,5%). В контрольной подгруппе изменений параметров УЗИ и динамики стадий пролапса не зарегистрировано.

При III–IV стадии пролапса через 1 год после операции в обеих подгруппах отмечались значимое уменьшение величины переднего уретровезикального угла в покое и уменьшение ротации угла альфа

при нагрузке. Уменьшение величины переднего уретровезикального угла при пробе Вальсальвы и сглаженности угла бета в покое зафиксировано только в подгруппе, получавшей БОС-терапию и ЭИС. Сопоставимость подгрупп контроля и лечения по исходным параметрам позволяет сделать вывод о преимуществе изученных реабилитационных мероприятий (БОС-терапия и ЭИС) по сравнению с рекомендациями по модификации образа жизни при различных стадиях пролапса.

После проведенного хирургического лечения рецидив пролапса гениталий отмечен только в подгруппе С у 8% пациенток, что сопоставимо с результатами исследования О.Б. Лоран и соавт. 2008 г. [17] и М.Ю. Гвоздева 2012 г. [18], в которых частота рецидивов пролапса гениталий через 6 мес после хирургического лечения составила 8,1–8,5%. В подгруппе комбинированной БОС-терапии и ЭИС рецидивов не наблюдалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ВЫВОДЫ)

1. У пациенток с пролапсом гениталий I–II стадии применение БОС-терапии и ЭИС дополнительно к рекомендациям по модификации образа жизни приводит к статистически значимому: снижению ИВКЖ (на 64% против 5% в контрольной группе; $p < 0,05$); уменьшению величины переднего уретровезикального угла при пробе Вальсальвы, ротации угла альфа при нагрузке; нивелированию признаков пролапса гениталий I и II стадии (62,5% против 0% в контроле; $p < 0,05$), трансформации II стадии пролапса гениталий в I стадию (37,5% против 0% в контроле; $p < 0,05$).
2. У пациенток с пролапсом гениталий III–IV стадии после проведенного хирургического лечения применение БОС-терапии и ЭИС дополнительно к рекомендациям по модификации образа жизни приводит к статистически значимому снижению ИВКЖ (на 63% против 32% в контрольной группе; $p < 0,05$), уменьшению частоты рецидива пролапса гениталий (0 против 4; $p = 0,023$).
3. Определена высокая приверженность проведенной амбулаторной программе наблюдения и реабилитации — 89%.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Абубакиров А.Н., Адамян Л.В., Азиев О.В. и др. Гинекология. Национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
1. Abubakirov A.N., Adamyan L.V., Aziev O.V. et al. Gynecologia. National leadership. 2-e izd., pererab. i dop / Gynecology. National leadership. 2nd edition, revised and enlarged. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. [in Russian]

2. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. и др. Взгляд на патогенетические механизмы формирования пролапса тазовых органов. Трудный пациент. 2018; 16 (1–2): 9–15.
3. Дикке Г.Б. Ранняя диагностика и консервативное лечение пролапса гениталий. Главный врач Юга России. 2017; 53: 21–5.
4. Васин Р.В., Филимонов В.Б., Васина И.В. Генитальный пролапс: современные аспекты оперативного лечения (обзор литературы). Экспериментальная и клиническая урология. 2017; 1: 104–15.
5. Енсебаев Е.Ж., Шарипова К.К., Байгаскинов Ж.К. и др. Диагностические критерии уродинамического исследования у женщин с недержанием мочи. Вестн. Алматинского государственного института усовершенствования врачей. 2018; 1: 35–40.
6. Остапенко А.В., Грошован А.И., Богданова Г.В. и др. Анализ эффективности хирургического лечения генитального пролапса. Ростов-на-Дону: Ростовский государственный медицинский университет. 5-я итоговая научная сессия молодых ученых РостГМУ. Сб. материалов. 2018; 9–10.
7. Тарабанова О.В., Григорова А.Н., Крутова В.А. и др. Функциональные результаты и качество жизни женщин после реконструктивных операций на тазовом дне. Кубанский научный мед. вестник. 2016; 2 (157): 132–5.
8. Русина Е.И. Роль комплексного уродинамического исследования при планировании оперативного лечения у континентных женщин с пролапсом тазовых органов. Журн. акушерства и женских болезней. 2014; 63 (1): 17–25.
9. Индивидуальные программы тренировки мышц тазового дна у женщин с пролапсом тазовых органов: мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование «Роппу». Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; 3: 14.
10. Жуманова Е.Н., Муравлев А.И., Савельева Я.С. и др. Определение роли аппаратной тренировки методом биологической обратной связи с электромиостимуляцией в лечении пациентов с дисфункцией мышц тазового дна. Физиотерапевт. М.: Панорама. Наука и практика. 2018; 2: 10–4.
11. Гвоздев М.Ю., Тупикина И.В., Касян Г.Р. и др. Пролапс тазовых органов в клинической практике врача-уролога. Методические рекомендации №3. М.: АБВ-пресс, 2016.
2. Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B. et al. Vzgliad na patogeneticheskie mekhanizmy formirovaniia prolapsa tazovykh organov. Trudnyi patsient / A look at the pathogenetic mechanisms of the formation of pelvic organ prolapse. Difficult patient. 2018; 16 (1–2): 9–15. [in Russian]
3. Dikke G.B. Ranniaia diagnostika i konservativnoe lechenie prolapsa genitalii. Glavnyi vrach Iuga Rossii / Early diagnosis and conservative treatment of genital prolapse. Chief physician of the South of Russia. 2017; 53: 21–5. [in Russian]
4. Vasin R.V., Filimonov V.B., Vasina I.V. Genital'nyi prolaps: sovremennye aspekty operativnogo lecheniia (obzor literatury). Eksperimental'naia i klinicheskaia urologiia / Genital prolapse: current aspects of operative treatment (literature review). Experimental and clinical urology. 2017; 1: 104–15. [in Russian]
5. Ensebayev E.Zh., Sharipova K.K., Baygaskinov Zh.K. et al. Diagnosticheskie kriterii urodynamiceskogo issledovaniia u zhenshchin s nederzhaniem mochi. Vestn. Almatinskogo gosudarstvennogo instituta usovershenstvovaniia vrachei / Diagnostic criteria for urodynamic studies in women with urinary incontinence. Bulletin of the Almaty State Institute of Advanced Medical Education. 2018; 1: 35–40. [in Russian]
6. Ostapenko A.V., Groshovan A.I., Bogdanova G.V. et al. Analiz effektivnosti khirurgicheskogo lecheniia genital'nogo prolapsa. Rostov-na-Donu: Rostovskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet. 5-ia itogovaia nauchnaia sessiia molodykh uchenykh RostGMU. Sb. materialov / Analysis of the effectiveness of surgical treatment of genital prolapse. Rostov-on-Don: Rostov State Medical University. The 5th final scientific session of young scientists of Rostov State Medical University. Collection of materials. 2018; 9–10. [in Russian]
7. Tarabanova O.V., Grigorova A.N., Krutova V.A. et al. Funktsional'nye rezul'taty i kachestvo zhizni zhenshchin posle rekonstruktivnykh operatsii na tazovom dne. Kubanskii nauchnyi med. vestnik / Functional results and quality of life of women after reconstructive operations on the pelvic floor. Kuban Scientific Medical Herald. 2016; 2 (157): 132–5. [in Russian]
8. Rusina E.I. Rol' kompleksnogo urodynamiceskogo issledovaniia pri planirovanii operativnogo lecheniia u kontinentnykh zhenshchin s prolapsom tazovykh organov. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei / The role of complex urodynamic research when planning surgical treatment in continental women with pelvic organ prolapse. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2014; 63 (1): 17–25. [in Russian]
9. Individual'nye programmy trenirovki myshts tazovogo dna u zhenshchin s prolapsom tazovykh organov: mul'titsentrovое randomizirovannoe kontroliruemoe issledovanie "Poppy". Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniia, obuchenie / Individual training programs for pelvic floor muscles in women with pelvic organ prolapse: a multi-center, randomized, controlled study "Poppy". Obstetrics and gynecology: news, opinions, training. Moscow: GEOTAR-Media, 2014; 3: 14. [in Russian]
10. Zhumanova E.N., Muravlev A.I., Savelyeva Ya.S. et al. Opredelenie roli apparatnoi trenirovki metodom biologicheskoi obratnoi svyazi s elektromiostimulatsiei v lechenii patsientov s disfunktsiei myshts tazovogo dna. Fizioterapevt. M.: Panorama. Nauka i praktika / Determination of the role of hardware training by the method of biofeedback with electromyostimulation in the treatment of patients with pelvic floor muscle dysfunction. Physiotherapist. Moscow: Panorama. Science and practice. 2018; 2: 10–4. [in Russian]
11. Gvozdev M.Yu., Tupikina I.V., Kasyan G.R. et al. Prolaps tazovykh organov v klinicheskoi praktike vracha-urologa. Metodicheskie rekomendatsii №3 / Pelvic organ prolapse in the clinical practice of urologist. Methodical recommendations No. 3. Moscow: ABV-Press, 2016. [in Russian]

12. Коришун М.Ю., Сазыкина Е.И. Опросник ПД-КЖ — валидированный способ оценки симптомов дисфункций тазового дна и качества жизни у пациенток с пролапсом тазовых органов. Журн. акушерства и женских болезней. 2008; 57 (3): 86–93.
13. Бахаев В.В., Горин В.С., Степанов В.В. Пролапс гениталий у женщин: методы лечения. Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009; 8 (4): 62–8.
14. Imamura M. et al. Systematic review and economic modelling of the effectiveness and costeffectiveness of non-surgical treatments for women with stress urinary incontinence. Health Technol Assess 2010; 14 (40): 1–188.
15. Аполихина И.А., Додова Е.Г., Бородин Е.А. и др. Дисфункция тазового дна: современные принципы диагностики и лечения. Эффективная фармакотерапия. 2016; 22: 16–23.
16. Рыжков С.В., Остапенко А.В., Шабунина Е.Ю. и др. Оценка сексуальной функции у женщин после оперативного лечения пролапса гениталий и/или недержания мочи при напряжении. Совр. проблемы науки и образования. 2011; 6: 26.
17. Лоран О.Б., Серегин А.В., Синякова Л.А. и др. Хирургическая коррекция пролапса тазовых органов в сочетании со стрессовым недержанием мочи с использованием синтетических материалов. Рос. вестник акушера-гинеколога. 2008; 8 (9): 38.
18. Гвоздев М.Ю. Отдаленные результаты экстраперитонеальной вагинопексии (операции Prolift): проспективное исследование. Эндоскопическая хирургия. 2012; 18; 5: 8–18.
12. Korshunov M.Yu., Sazykina E.I. Oprosnik PD-KZh — validirovannyi sposob otsenki simptomov disfunktsii tazovogo dna i kachestva zhizni u patsientok s prolapsom tazovykh organov. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei / Questionnaire PD-KZh — a validated method for assessing the symptoms of pelvic floor dysfunctions and quality of life for patients with pelvic organ prolapse. Journal of Obstetrics and Women's Diseases, 2008; 57 (3): 86–93. [in Russian]
13. Bakhaev V.V., Gorin V.S., Stepanov V.V. Prolaps genitalii u zhenshchin: metody lecheniia. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii / Genital prolapse in women: treatment methods. Questions of gynecology, obstetrics and perinatology. 2009; 8 (4): 62–8. [in Russian]
14. Imamura M. et al. Systematic review and economic modelling of the effectiveness and costeffectiveness of non-surgical treatments for women with stress urinary incontinence. Health Technol Assess 2010; 14 (40): 1–188.
15. Apolikhina I.A., Dodova E.G., Borodina E.A. et al. Disfunktsiia tazovogo dna: sovremennye printsipy diagnostiki i lecheniia Effektivnaia farmakoterapiia / Pelvic floor dysfunction: current principles of diagnosis and treatment. Effective pharmacotherapy. 2016; 22: 16–23. [in Russian]
16. Ryzhkov S.V., Ostapenko A.V., Shabunina E.Yu. et al. Otsenka seksual'noi funktsii u zhenshchin posle operativnogo lecheniia prolapsa genitalii i/ili nederzhanii mochi pri napriazhenii. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia / Assessment of sexual function in women after surgical treatment of genital prolapse and/or stress urinary incontinence. Modern problems of science and education. 2011; 6: 26. [in Russian]
17. Laurent O.B., Seregin A.V., Sinyakova L.A. et al. Khirurgicheskaia korrektsiia prolapsa tazovykh organov v sochetanii so stressovom nederzhanii mochi s ispol'zovaniem sinteticheskikh materialov. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa / Surgical correction of pelvic organ prolapse combined with stress urinary incontinence using synthetic materials. Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist. 2008; 8 (9): 38. [in Russian]
18. Gvozdev M.Yu. Otdalennye rezul'taty ekstraperitoneal'noi vaginopeksii (operatsii Prolift): prospektivnoe issledovanie. Endoskopicheskaiia khirurgiia / Long-term results of extraperitoneal vaginopexy (Prolift surgery): a prospective study. Endoscopic surgery. 2012; 18; 5: 8–18. [in Russian]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Крутова Виктория Александровна, д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии; глав. врач Клиники ФГБОУ ВО КГМУ, главный внештатный акушер-гинеколог ЮФО Минздрава России. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9907-7491>

Надточий Анна Вадимовна, врач-физиотерапевт Клиники ФГБОУ ВО КГМУ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8681-2971>

Viktoria A. Krutova, MD, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Chief Physician of the Clinic at Kuban State Medical University, Chief freelance obstetrician-gynecologist of the Southern Federal District. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9907-7491>

Anna V. Nadtochy, Physiotherapist of the Clinic at Kuban State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8681-2971>

Микрососудистые аспекты реваскуляризации перфорантного нижнего эпигастрального лоскута при реконструкции молочных желез

М.Е. Синельников, О.И. Старцева, Д.В. Мельников, С.И. Иванов
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Сохранение высокого уровня заболеваемости раком молочной железы ставит актуальным вопрос реконструкции молочной железы после комплексного онкологического лечения.

Цель. Охарактеризовать методы реваскуляризации на основе глубоких нижних эпигастральных перфорантов (DIEP-лоскут – deep inferior epigastric perforator flap), оценить частоту и факторы риска перфузионных осложнений.

Материалы и методы. В исследование включены 157 пациенток, которым выполнено 190 реконструкций. Тактика выбора донорских и реципиентных сосудов определялась с помощью интраоперационной оценки доминантной системы кровоснабжения: проба с остановкой кровотока.

Результаты. В большинстве реконструкций основным источником кровоснабжения лоскута служили глубокие нижние эпигастральные артерии. Нестандартная реваскуляризация потребовалась в 14% и была ассоциирована с ранее проводимыми вмешательствами на передней брюшной стенке или индивидуальными особенностями ее кровоснабжения. Венозный супердренаж выполнен в 30% случаях; наиболее часто в качестве реципиентных использовали перфорантные вены передней грудной клетки и ретроградная ножка внутренней грудной вены. Полная потеря лоскута произошла в 2% случаев. Перфузионные осложнения наблюдались в 17% случаев, статистически значимо чаще у курильщиц ($p < 0,001$). Лучевая терапия в анамнезе, как самостоятельный фактор риска, не была ассоциирована с увеличением частоты осложнений. Комбинация факторов риска «курение + лучевая терапия» наблюдалась чаще у пациенток с наличием перфузионных осложнений ($p = 0,042$). Наложение дополнительного венозного дренажа было ассоциировано со статистически значимым уменьшением частоты перфузионных нарушений: 2% среди всех лоскутов с венозным супердренажом и 23% без дренажа ($p < 0,001$).

Закключение. Интраоперационная оценка доминантной системы кровоснабжения с помощью пробы с остановкой кровотока позволяет точно определить характер доминантных систем артериального притока и венозного оттока DIEP-лоскута. Факторами риска развития перфузионных осложнений служат курение и предшествующая лучевая терапия в сочетании с курением.

Ключевые слова: реконструкция молочных желез, реабилитация, рак молочной железы, DIEP-лоскут, перфорантные лоскуты, микрохирургия, реваскуляризация.

Рублики MeSH:

МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НОВООБРАЗОВАНИЯ - ХИРУРГИЯ

МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПЛАСТИКА - МЕТОДЫ

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ЛОСКУТЫ

МИКРОХИРУРГИЯ

МОЛОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА - КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ

МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ

Для цитирования: Синельников М.Е., Старцева О.И., Мельников Д.В., Иванов С.И. Микрососудистые аспекты реваскуляризации перфорантного нижнего эпигастрального лоскута при реконструкции молочных желез. Сеченовский вестник. 2019; 10 (3): 22–29. DOI: 10.26442/22187332.2019.3.22-29

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Синельников Михаил Егорович, аспирант кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: 8 (919) 968-85-87

E-mail: mikhail.y.sinelnikov@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 04.04.2019

Статья принята к печати: 27.08.2019

Microvascular aspects of deep inferior epigastric perforator flap revascularization in breast reconstruction

Mikhail Ye. Sinelnikov, Olesya I. Starceva, Dmitriy V. Melnikov, Semen I. Ivanov
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Because of the high incidence of breast cancer in the population, breast reconstruction remains actual after complex cancer treatment.

Aim. To characterise revascularization methods based on deep inferior epigastric perforator flaps (DIEP flap), test the frequency and risk factors for perfusion related complications.

Materials and methods. The study included 157 patients, with 190 reconstructions performed. The tactics of choosing donor and recipient vessels were determined using an intraoperative assessment of the dominant blood supply system: sample with blood flow stop.

Results. In most reconstructions, the deep inferior epigastric arteries were the main source of blood supply to the flap. Non-standard revascularization was required in 14% of cases and was associated with prior interventions on the anterior abdominal wall or individual characteristics of its blood supply. Venous super-drainage was performed in 30% of cases. Most often, the perforating veins of the anterior chest and the retrograde pedicle of the internal chest vein were used as recipient vessels. Complete flap loss occurred in 2% of cases. We observed perfusion complications in 17% of cases, statistically significantly more often in smokers ($p < 0.001$). A history of radiation therapy as an independent risk factor was not associated with an increase in the frequency of complications. The combination of risk factors "smoking + radiation therapy" was observed more often in patients with perfusion complications ($p = 0.042$). Imposing additional venous drainage was associated with a statistically significant decrease in the frequency of perfusion disorders: 2% among all flaps with venous super-drainage and 23% without drainage ($p < 0.001$).

Conclusion. Intraoperative assessment of the dominant blood supply system using a sample with blood flow stop allows you to determine the nature of the dominant systems of arterial inflow and venous outflow in the DIEP flap accurately. Risk factors for the development of perfusion complications are smoking and previous radiation therapy in combination with smoking.

Keywords: breast reconstruction, rehabilitation, breast cancer, deep inferior epigastric perforator flap, perforator flaps, microsurgery, revascularization.

MeSH terms:

BREAST NEOPLASMS - SURGERY

MAMMAPLASTY - METHODS

SURGICAL FLAPS

MICROSURGERY

BREAST - BLOOD SUPPLY

MICROCIRCULATION

For citation: Sinelnikov M.Ye., Starceva O.I., Melnikov D.V., Ivanov S.I. Microvascular aspects of deep inferior epigastric perforator flap revascularization in breast reconstruction. Sechenov Medical Journal. 2019; 10 (3): 22–29. DOI: 10.26442/22187332.2019.3.22-29

CONTACT INFORMATION:

Mikhail Ye. Sinelnikov, Postgraduate at the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2 Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation

Tel.: 8 (919) 968-85-87

E-mail: mikhail.y.sinelnikov@gmail.com

The article received: 04.04.2019

The article approved for publication: 27.08.2019

Список сокращений

ВГА – внутренняя грудная артерия

DIEP-лоскут – deep inferior epigastric perforator flap (лоскут на основе глубоких нижних эпигастральных перфорантов)

DIEV – deep inferior epigastric vein (глубокая нижняя эпигастральная вена)

SIEA – superficial inferior epigastric artery (поверхностная нижняя эпигастральная артерия)

SIEV – superficial inferior epigastric vein (поверхностная нижняя эпигастральная вена)

Таблица 1. Характеристики тяжести осложнений
Table 1. Complications severity grading

Характеристика	Тяжесть осложнений		
	легкая	средняя	тяжелая
Некротический процесс	Ограниченный краевой некроз	Объемные обратимые некротические процессы	Необратимые некротические процессы, требующие коррекции
Потеря лоскута	–	<50%	50–100%
Перфузионные нарушения	Транзиторные и обратимые	Требующие ревизионных мероприятий	Необратимые, приводящие к потере лоскута
Осложнение донорской зоны	Расхождение краев послеоперационной раны	Серомы, гематомы, инфицирование	Осложнения, требующие экстренной хирургической ревизии

Реконструкция молочных желез является одним из наиболее востребованных методов хирургической реабилитации пациенток после комплексного лечения рака молочных желез. «Золотым стандартом» минимально травмирующей реконструкции аутологичными лоскутами стал лоскут на основе глубоких нижних эпигастральных перфорантов (DIEP-лоскут – deep inferior epigastric perforator flap). DIEP-лоскут представляет собой кожно-жировой лоскут передней брюшной стенки, источником кровоснабжения которого являются перфорантные сосуды, отходящие от глубокой нижней эпигастральной артерии. Забор лоскута осуществляется на сосудистой ножке, включающей артериальный и венозный компоненты. Расположение, объем тканей, консистенция лоскута делают его отличным материалом для микрохирургической пересадки тканей в реконструктивных целях.

Качественные и функциональные характеристики обуславливают его незаменимость при реконструкции молочной железы. Результат успешной реконструкции DIEP-лоскутом обусловлен минимальным количеством послеоперационных осложнений [1–4]. Важным звеном предупреждения осложнений является разработка наилучших условий для качественной и стабильной реваскуляризации лоскута, что во многом обусловлено особенностями сосудистой анатомии DIEP-лоскута и реципиентной зоны.

Цель исследования: охарактеризовать методы реваскуляризации DIEP-лоскута, оценить частоту и факторы риска перфузионных осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено на заседании локального этического комитета Сеченовского Университета (протокол №04-19 от 06.03.2019).

Проведен ретроспективный анализ данных реконструкций молочных желез свободным DIEP-лоскутом, выполненных пациенткам с мастэктомией по поводу рака молочной железы. Работа выполнена на базе кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии и отделения реконструк-



РИС. Общая характеристика включенных в исследование пациенток.

FIGURE. General characteristics of patients included in the study.

тивной и пластической хирургии Университетской клинической больницы №1 Сеченовского Университета.

В исследование включены 157 пациенток в возрасте от 31 до 66 лет (средний возраст 45 лет), которым выполнено 190 реконструкций за период с января 2008 по февраль 2019 г. Из них 40 (21%) одномоментных (25 односторонних, 15 билатеральных DIEP-лоскутов) и 150 (79%) отсроченных (108 односторонних, 42 билатеральных DIEP-лоскутов) реконструкций. Всего пересажено односторонних лоскутов 133 (65%), билатеральных – 57 (35%); см. рисунок. Односторонний DIEP-лоскут применялся для выполнения односторонней реконструкции в 67 случаях, для двусторонней реконструкции в 33 случаях применялось два односторонних лоскута.

Тактика выбора донорских и реципиентных сосудов определялась, основываясь на предоперационном картировании сосудов с помощью компьютерной томографической ангиографии, а также с помощью интраоперационной оценки доминантной системы кровоснабжения (проба с остановкой кровотока).

В исследовании проведена оценка: характера реваскуляризации одностороннего и билатерального лоскута; числа и расположения доминантных перфорантов (медиальный/латеральный); необходимости выполнения нестандартной реваскуляризации лоскута и наложения венозного супердренажа.

Таблица 2. Характеристика донорских сосудов лоскута при одностороннем DIEP-лоскуте**Table 2. Characteristics of donor flap vessels at unilateral DIEP flap**

Характеристика		Односторонний DIEP-лоскут (n=133)
Один перфорантный сосуд, n (%)		106 (79)
медиальный перфорант, n (%)		83 (62)
латеральный перфорант, n (%)		23 (17)
Два перфорантных сосуда, n (%)		15 (12)
Три и более перфоранта, n (%)		3 (2)
Нестандартная реваскуляризация, n (%)		9 (7)
артериальный приток	венозный отток	
DIEP	DIEV, SIEV	7 (5)
SIEA	SIEV, DIEV	1 (1)
SIEA	DIEV	1 (1)

Также охарактеризованы частота и тяжесть осложнений, факторы риска перфузионных осложнений. Осложнения оценены в соответствии с принятой классификацией (табл. 1).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft Excel (Microsoft Inc., США) с применением методов описательной статистики (число пациенток и доля от общего числа); для сравнений использовались критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность, точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика доминантных донорских сосудов

Односторонний DIEP-лоскут. При выполнении реконструкции молочной железы односторонним лоскутом наиболее часто забор лоскута производился на контралатеральной стороне по отношению к удаленной молочной железе — в 121 (91%) случае реконструкций, в 12 (9%) случаях забор производился на ипсилатеральной стороне. Доминантным перфорантным сосудом при одностороннем заборе DIEP-лоскута в 83 (62%) случаях стал медиальный перфорант, в 23 (17%) — латеральный перфорант. Пересадка одностороннего лоскута на двух перфорантных сосудах с общей сосудистой ножкой выполнена в 15 случаях, из них в 9 случаях проводилась мобилизация лоскута на медиальном и латеральном перфорантах с общей сосудистой ножкой, 4 случая пересадки выполнены на двух медиальных перфорантах и 2 случая — на двух латеральных перфорантах с общей сосудистой ножкой. Пересадка одностороннего лоскута на трех и более перфорантных сосудах осуществлена в 3 случаях (табл. 2).

Забор одностороннего DIEP-лоскута на двух и более перфорантных сосудах у 1/2 пациенток (9 случаев из 18) был связан с изменениями нормальной анатомии передней брюшной стенки в связи с ятрогенной рубцовой деформацией.

Нестандартная реваскуляризация из-за анатомических особенностей кровоснабжения одностороннего DIEP-лоскута выполнена в 9 случаях по типу DIEP/SIEA (superficial inferior epigastric artery — поверхностная нижняя эпигастральная артерия). Из них 7 случаев с артериальным притоком по DIEP и смешанным венозным оттоком по DIEV (deep inferior epigastric vein — глубокая нижняя эпигастральная вена) и SIEV (superficial inferior epigastric vein — поверхностная нижняя эпигастральная вена), один случай артериального притока по SIEA с венозным оттоком по SIEV и DIEV и один случай артериального притока по SIEA с венозным оттоком по венам DIEV (см. табл. 2).

Двусторонний DIEP-лоскут. Билатеральный DIEP-лоскут применялся для выполнения односторонней реконструкции в 57 случаях. Наиболее часто реконструкция билатеральным лоскутом выполнялась на двух сосудистых ножках — в 24 случаях, из них 13 случаев — с двумя медиальными перфорантами, 10 — с комбинацией медиального и латерального перфоранта и 1 случай мобилизации на двух латеральных перфорантах. В 2 случаях билатеральный лоскут пересажен на одном доминантном перфоранте. На трех и более сосудистых ножках реконструкция билатеральным лоскутом выполнена в 15 случаях (табл. 3).

В 16 случаях выполнена нестандартная реваскуляризация. Из них в 8 случаях выполнена реконструкция с использованием двустороннего нестандартного лоскута с реваскуляризацией по типу biDIEP/SIEV (bilateral DIEP — двусторонний DIEP), в 7 случаях — с артериальным притоком по DIEP и венозным оттоком по DIEV- и SIEV-системе, в 1 случае — с артериальным притоком по DIEP- и SIEA-системе с венозным оттоком по DIEV- и SIEV-системе.

Оценка источника кровоснабжения

В подавляющем большинстве случаев основным источником кровоснабжения лоскута служили глубокие нижние эпигастральные артерии — в 178 (94%) реконструкциях. В 12 (6%) случаях отмечена реструктуризация кровотока, с превалирующим

Таблица 3. Характеристика донорских сосудов лоскута при двустороннем DIEP-лоскуте**Table 3. Characteristics of donor flap vessels at bilateral DIEP flap**

Характеристика		Билатеральный DIEP-лоскут (n=57)
Один перфорантный сосуд, n (%)		2 (4)
Два перфорантных сосуда, n (%)		24 (42)
два медиальных перфоранта		13 (23)
два латеральных перфоранта		1 (2)
один медиальный, один латеральный перфорант		10 (17)
Три и более перфоранта, n (%)		15 (26)
Нестандартная реваскуляризация, n (%)		16 (28)
артериальный приток		венозный отток
biDIEP		DIEV, SIEV 8 (14)
DIEP		DIEV, SIEV 7 (12)
DIEP, SIEA		DIEV, SIEV 1 (2)

кровотоком либо по поверхностным эпигастральным сосудам — в 8 (4%) случаях, либо по типу хаотичного рассыпчатого кровоснабжения — в 4 (2%) случаях, что потребовало проведения нестандартной реваскуляризации. Отсутствие доминантности системы глубокой нижней эпигастральной артерии в большинстве случаев (n=10) было ассоциировано с ранее проводимыми вмешательствами на передней брюшной стенке, в 2 случаях — с беременностью и родами. Еще в 13 (7%) случаях необходимость нестандартной реваскуляризации была обусловлена индивидуальными особенностями кровоснабжения передней брюшной стенки.

Венозный супердренаж

Мобилизация лоскута с сохранением поверхностной эпигастральной вены была выполнена при заборе 84 (44%) лоскутов, примерно с равной частотой в случаях реконструкции с использованием одностороннего лоскута — 63 случая (47% от всех односторонних) и двустороннего — 21 случай (37% от всех двухсторонних); $p=0,239$. Дополнительный венозный анастомоз выполнен в 57 (30%) случаях, из них в качестве реципиентных использовались перфорантные вены передней грудной клетки — в 23 случаях, реже — торакодорсальная вена — в 4 случаях, ретроградная ножка внутренней грудной вены — в 26 случаях, латеральная подкожная вена руки — в 1 случае, контралатеральная внутренняя грудная вена — в 3 случаях.

Особенности реваскуляризации DIEP-лоскута

Реваскуляризация проводилась с использованием в качестве реципиентных сосудов внутренней грудной артерии (ВГА) и вен для 186 (97%) DIEP-лоскутов, с использованием перфорантных сосудов передней грудной стенки — в 3 (2%) случаях, с использованием торакодорсальных сосудов — в 1 (1%).

ВГА присутствовала во всех случаях, доступ к ней осуществлялся через IV межреберье как справа, так и слева. В 165 случаях ВГА имела 2 (89%) коммитантные вены, в 21 — лишь 1 (11%).

Из всех случаев реваскуляризации DIEP-лоскута с помощью ВГА в 9 (5%) был выполнен дополнительный ретроградный анастомоз второстепенной сосудистой ножки (билатеральный лоскут) с нижней ножкой ВГА. Единственный случай реваскуляризации лоскута с помощью ретроградного кровотока ВГА контралатеральной (правой) стороны выполнен при реконструкции молочных желез двумя односторонними лоскутами и лучевой регрессии сосудистого пучка ВГА слева.

Характеристика осложнений

Легкие осложнения наблюдались у 82 (52%) пациенток. Наиболее частым из них было наличие ограниченного краевого некроза послеоперационной раны — у 64 (40,7%) женщин. Обратимые перфузионные осложнения (венозный застой) легкой степени тяжести встречались у 12 (7,6%) пациенток.

Осложнения средней степени тяжести развились у 15 (10%) пациенток. Серомы встречались у 6 (3,8%), гематомы — у 2 (1,3%) пациенток. У 7 (4,5%) пациенток возникли перфузионные осложнения средней степени тяжести.

Тяжелые осложнения возникали редко — у 11 (7%) пациенток. Артериальный тромбоз с необходимостью экстренной ревизии наблюдался в 2 (1,3%) случаях, тяжелый венозный застой — в 5 (3,2%). Из всех случаев выполнения дополнительного венозного анастомоза перфузионные осложнения развились у 1 пациентки.

Полная потеря лоскута произошла в 4 (2,5%) случаях, из них в 2 — выполнена замена на торакодорсальный лоскут, еще в 2 — ушивание раны (табл. 4).

Факторы риска перфузионных осложнений

Перфузионные осложнения наблюдались в 27 (17%) случаях (табл. 5). Статистически значимо чаще этот вид осложнений возникал у курильщиков ($p<0,001$). Из 12 курящих пациенток наиболее часто (у 9) наблюдались перфузионные нарушения легкой степени тяжести, у 2 — средней и у 1 — тяжелое нарушение.

Таблица 4. Степени тяжести и характеристики осложнений**Table 4. Complications grading and characteristics**

Степень тяжести	Характеристика	Частота, n (%)
Легкая (n=82)	Ограниченный краевой некроз послеоперационной раны	64 (40,7)
	Обратимые перфузионные осложнения	12 (7,6)
	Другие	6 (3,8)
Средняя (n=15)	Серома	6 (3,8)
	Гематома	2 (1,3)
	Перфузионные осложнения	7 (4,5)
Тяжелая (n=11)	Артериальный тромбоз	2 (1,3)
	Тяжелый венозный застой	5 (3,2)
	Полная потеря лоскута	4 (2,5)

Таблица 5. Факторы риска микрососудистых осложнений**Table 5. Risk factors for microvascular complications**

Фактор риска	Микрососудистые осложнения		Величина p
	есть (n=27)	нет (n=130)	
Курящие	12 (44%)	7 (5%)	<0,001
Лучевая терапия в анамнезе	9 (33%)	33 (25%)	0,542
Курение + лучевая терапия	4 (15%)	4 (3%)	0,042
Венозный супердренаж есть (n=57)*	1 (2%)*	56 (98%)*	<0,001
Венозного супердренажа нет (n=133)*	30 (23%)*	103 (77%)*	

*Расчет на число лоскутов.

Лучевая терапия в анамнезе как самостоятельный фактор риска не была ассоциирована с увеличением частоты осложнений. Комбинация факторов риска «курение + лучевая терапия» наблюдалась чаще у пациенток с наличием перфузионных осложнений ($p=0,042$).

Наложение дополнительного венозного дренажа было ассоциировано со статистически значимым уменьшением частоты перфузионных нарушений: 2% среди всех лоскутов с венозным супердренажом и 23% — без дренажа ($p<0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Предоперационная подготовка, правильное планирование операции (компьютерная томографическая ангиография), послеоперационный мониторинг и лекарственная терапия являются основополагающими факторами успешно выполненной операции [5–8]. Выбор основного источника кровоснабжения абдоминальных тканей для свободной пересадки зависит от предоперационного планирования. При предоперационной визуализации доминантный источник кровоснабжения может быть определен по диаметру сосуда, однако интраоперационная оценка источника кровоснабжения остается основным методом выбора сосудов для реваскуляризации.

В представленной работе оценка доминантного источника кровоснабжения путем временного клипирования сосудов позволяла точно определить характер кровоснабжения лоскута, верно определить

доминантные системы артериального притока и венозного оттока. При одностороннем заборе DIEP-лоскута наиболее часто мобилизовался медиальный перфорантный сосуд (62%), реже — латеральный перфорант (17%). Данная закономерность характеризуется более крупным размером медиальных перфорантных артерий и вен, что обеспечивает более качественное кровоснабжение лоскута. Эти данные согласуются с ранее опубликованными работами [9].

В большинстве случаев основным источником кровоснабжения лоскута служили глубокие нижние эпигастральные артерии. В нашей работе возникала необходимость выполнения нестандартной реваскуляризации в связи со значительной реструктуризацией сосудистой архитектоники в абдоминальном лоскуте в 13% случаев: в 9 случаях одностороннего и 16 — двустороннего DIEP-лоскута. У 10 (5%) пациенток реструктуризация кровотока была ассоциирована с ранее проводимыми вмешательствами на передней брюшной стенке, что согласуется с данными работ других исследователей, которые указывают на наиболее частую реорганизацию кровотока с доминантностью поверхностной системы у пациенток с рубцовой деформацией передней брюшной стенки в результате предшествующих хирургических вмешательств на абдоминальную область [10–12]. Это необходимо учитывать при заборе лоскута и проводить оценку доминантной системы как кровоснабжения, так и венозного оттока перед мобилизацией и последующей реваскуляризацией лоскута.

Использование более одного источника венозного оттока и артериального притока позволяет минимизировать количество послеоперационных осложнений и значительно снизить частоту потери лоскута [13–16]. В нашей работе частота развития перфузионных осложнений у пациенток с дополнительным венозным дренированием была значительно ниже, чем у пациенток без дренирования: 2% против 23% ($p < 0,001$).

Факторы риска (курение, лучевая терапия, избыточная масса тела, рубцовые деформации и роды в анамнезе) могут отрицательно сказываться на исходе реконструктивного вмешательства [17–19]. В исследовании установлено, что курение является самостоятельным значимым фактором риска развития перфузионных осложнений после реконструкции молочных желез. Лучевая терапия в комбинации с курением также увеличивает риск развития перфузионных осложнений. В связи с этим с целью максимальной оценки характера кровоснабжения лоскута для пациенток с наличием факторов риска целесообразно рассмотреть возможность дополнительной предоперационной подготовки: стабилизация гемодинамических показателей, щадящий забор лоскута (с исключением IV зоны по Тэйлору), трехмерное моделирование сосудистой анатомии DIEP-лоскута.

Реконструкция молочных желез свободным DIEP-лоскутом несомненно является «золотым стандартом» для восстановления анатомической целостности передней стенки грудной клетки после мастэктомии [20, 21]. Ткань передней абдоминаль-

ной области по консистенции, объему и эластичности схожа с тканями молочных желез. Послеоперационный рубец в надлобковой области эстетически приемлем и незаметен в купальнике.

ВЫВОДЫ

1. Интраоперационная оценка доминантной системы кровоснабжения с помощью пробы с остановкой кровотока позволяет точно определить характер доминантных систем артериального притока и венозного оттока DIEP-лоскута.
2. Выполнение дополнительного венозного дренирования позволяет уменьшить частоту перфузионных осложнений.
3. Факторами риска развития перфузионных осложнений служат: курение и предшествующая лучевая терапия в сочетании с курением.
4. Реструктуризация кровотока передней брюшной стенки характерна для пациентов с рубцовыми изменениями данной области.

Благодарности: авторы благодарят академика РАН Решетова И.В. за научное руководство, советы и рекомендации на всех этапах работы.

Acknowledgements: the authors thank Academician, Professor Reshetov I.V., MD, PhD, for guidance and recommendations throughout the duration of this project.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tran NV, Buchel EW, Convery PA. Microvascular complications of DIEP flaps. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119 (5): 1397–405. DOI: 10.1097/01.prs.0000256045.71765.96
2. Wade RG, Razzano S, Sassoon EM et al. Complications in DIEP flap breast reconstruction after mastectomy for breast cancer: a prospective cohort study comparing unilateral versus bilateral reconstructions. *Ann Surg Oncol* 2017; 24 (6): 1465–74. DOI: 10.1245/s10434-017-5807-5
3. Knox AD, Ho AL, Leung L et al. Comparison of outcomes following autologous breast reconstruction using the DIEP and pedicled TRAM flaps: a 12-year clinical retrospective study and literature review. *Plast Reconstr Surg* 2016; 138 (1): 16–28. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001747
4. Li S, Luan J. Predictors, Classification, and Management of Umbilical Complications in DIEP Flap Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2018; 141 (3): 439e–440e. DOI: 10.1097/prs.0000000000004164
5. Mathes DW, Neligan PC. Current techniques in preoperative imaging for abdomen-based perforator flap microsurgical breast reconstruction. *J Reconstr Microsurg* 2010; 26 (1): 3–10. DOI: 10.1055/s-0029-1244806
6. Smit JM, Dimopoulou A, Liss AG et al. Preoperative CT angiography reduces surgery time in perforator flap reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2009; 62 (9): 1112–7. DOI: 10.1016/j.bjps.2007.12.090
7. Schaverien MV, McCulley SJ. Contrast-enhanced magnetic resonance angiography for preoperative imaging in DIEP flap breast reconstruction. In *Breast Reconstr Springer, Cham*. 2016; p. 163–70. DOI: 10.1007/978-3-319-18726-6_14
8. Gacto-Sánchez P, Sicilia-Castro D, Gómez-Cía T et al. Use of a three-dimensional virtual reality model for preoperative imaging in DIEP flap breast reconstruction. *J Surg Res* 2010; 162 (1): 140–7. DOI: 10.1016/j.jss.2009.01.025
9. Nahabedian MY, Momen B, Galdino G et al. Breast reconstruction with the free TRAM or DIEP flap: Patient selection, choice of flap, and outcome. *Plastic Reconstr Surg* 2002; 110 (2): 466–75.
10. Park JE, Shenaq DS, Silva AK et al. Breast reconstruction with SIEA flaps: A single-institution experience with 145 free flaps. *Plast Reconstr Surg* 2016; 137 (6): 1682–9.
11. Parrett BM, Caterson SA, Tobias AM. DIEP flaps in women with abdominal scars: are complication rates affected? *Plast Reconstr Surg* 2008; 121 (5): 1527–31. DOI: 10.1097/prs.0b013e31816b14a5
12. Doval A, Daly L, Lee B, Dowlatabadi AS. DIEP flaps in Women with Abdominal Scars: A Comparison of Complication Rates between Different Abdominal Incisions. *Plast Reconstr Surg Global Open* 2018; 6 (Suppl. 4). DOI: 10.1097/01.gox.0000533919.12184.47
13. Lee KT, Mun GH. Benefits of superdrainage using SIEV in DIEP flap breast reconstruction: A systematic review and meta analysis. *Microsurgery* 2017; 37 (1): 75–83. DOI: 10.1002/micr.22420

14. *Nedomansky J, Nickl S, Radtke C et al.* Venous Superdrainage in DIEP Flap Breast Reconstruction: The Impact of Superficial Inferior Epigastric Vein Dissection on Abdominal Seroma Formation. *Plast Reconstr Surg* 2018; 141 (2): 206e–212e. DOI: 10.1097/prs.0000000000004017
15. *Ayestary B, Yonekura K, Motomura H, Ziade M.* A comparative study between deep inferior epigastric artery perforator and thoracoacromial venous supercharged deep inferior epigastric artery perforator flaps. *Ann Plast Surg* 2016; 76 (1): 78–82. DOI: 10.1097/sap.0000000000000581
16. *Wade RG, Razzano S, Sassoon EM et al.* Complications in DIEP flap breast reconstruction after mastectomy for breast cancer: a prospective cohort study comparing unilateral versus bilateral reconstructions. *Ann Surg Oncol* 2017; 24 (6): 1465–74. DOI: 10.1245/s10434-017-5807-5
17. *Santanelli F, Longo B, Cagli B et al.* Predictive and protective factors for partial necrosis in DIEP flap breast reconstruction: does nulliparity bias flap viability? *Ann Plast Surg* 2015; 74 (1): 47–51. DOI: 10.1097/sap.0b013e31828d994d
18. *Chang EI, Chang EI, Soto-Miranda MA et al.* Comprehensive evaluation of risk factors and management of impending flap loss in 2138 breast free flaps. *Ann Plast Surg* 2016; 77 (1): 67–71. DOI: 10.1097/sap.0000000000000263
19. *Las DE, de Jong T, Zuidam JM et al.* Identification of independent risk factors for flap failure: a retrospective analysis of 1530 free flaps for breast, head and neck and extremity reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2016; 69 (7): 894–906. DOI: 10.1016/j.bjps.2016.02.001
20. *Nahabedian MY.* Defining the “gold standard” in breast reconstruction with abdominal tissue. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114 (3): 804–6. DOI: 10.1097/01.prs.0000131241.65531.73
21. *Healy C, Allen SrRJ.* The evolution of perforator flap breast reconstruction: twenty years after the first DIEP flap. *J Reconstr Microsurg* 2014; 130 (2): 121–6. DOI: 10.1055/s-0033-1357272

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Синельников Михаил Егорович, аспирант кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0862-6011>

Старцева Олеся Игоревна, д-р. мед. наук, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9778-2624>

Мельников Дмитрий Владимирович, канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7960-0951>

Иванов Семен Ильич, аспирант кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8365-360X>

Mikhail Ye. Sinelnikov, Postgraduate at the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0862-6011>

Olesya I. Starceva, Doctor of Medical Science, Professor at the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9778-2624>

Dmitriy V. Melnikov, Ph.D., Associate Professor at the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7960-0951>

Semen I. Ivanov, Postgraduate at the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8365-360X>

Пластика критического дефекта стенки трахеи с помощью клеточно-инженерной конструкции и стента: экспериментальное исследование

А.В. Денисова¹, С.С. Дыдыкин¹, Е.И. Сафронова², Н.Н. Пискунова¹, А.А. Пантелеев³,
Е.Д. Григорьевский¹, С.И. Кольченко¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии
им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Москва, Россия;

³Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», г. Москва, Россия

Аннотация

Цель. Апробировать в эксперименте новый способ пластики критического дефекта стенки трахеи с помощью клеточно-инженерной конструкции и стента.

Материалы и методы. Объектом эксперимента были 13 кроликов *Oryctolagus Chinchilla*. Для определения критического размера дефекта трахеи создана «Группа дефектов» (n=11), разделенная на 2 подгруппы в зависимости от ширины дефекта слизистой и подслизистой, длина дефекта была стандартной – 15 мм. В подгруппу 1 вошли животные с шириной дефекта менее 50% от окружности трахеи (n=5), в подгруппу 2 – с шириной дефекта 50% и более от окружности трахеи (n=6). Еще 2 кроликам после создания критического дефекта трахеи произведена пластика с помощью клеточно-инженерной конструкции, фиксируемой в просвете трахеи при помощи сосудистого стента («Группа реконструкции»). После выведения животных из эксперимента проведено макро- и микроскопическое исследование.

Результаты. В подгруппе 1 послеоперационная летальность не зарегистрирована, животные выведены из эксперимента на 14-е сутки. Макроскопически: незначительное, но заметное сужение трахеи; микроскопически: тонкий, слабый подслизистый слой и пленка эпителия без гнойного воспаления. В подгруппе 2 послеоперационная летальность составила 100% на 4-е сутки. Макроскопически: на месте дефекта гематома, слизистая отечна, просвет трахеи и крупных бронхов обтурирован слизью; микроскопически: массивный детрит. Дефект в подгруппе 2 признан критическим. В «Группе реконструкции» послеоперационной летальности не зарегистрировано. Животные выведены из эксперимента на 14 и 20-е сутки. Трахея отделена от стента, просвет не сужен, матрикс частично фрагментирован. Макроскопически: отсутствие выраженной гематомы и отека; микроскопически: множественные зоны с регенерацией подслизистого слоя и слизистой.

Выводы. Критическим дефектом стенки трахеи у кроликов служит дефект эпителия и подслизистой длиной 15 мм и шириной 50% и более от окружности трахеи. Пластика критического дефекта с помощью клеточно-инженерной конструкции и стента показала свою жизнеспособность в эксперименте.

Ключевые слова: клеточно-инженерная конструкция, нижние дыхательные пути, протяженные дефекты, стент, трахея.

Рубрики MeSH:

ТРАХЕЯ - ПОВРЕЖДЕНИЯ - - ХИРУРГИЯ

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ - МЕТОДЫ

СТЕНТЫ

Для цитирования: Денисова А.В., Дыдыкин С.С., Сафронова Е.И. и др. Пластика критического дефекта стенки трахеи с помощью клеточно-инженерной конструкции и стента: экспериментальное исследование. Сеченовский вестник. 2019; 10 (3): 30–36. DOI: 10.26442/22187332.2019.3.30-36

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Денисова Анна Валентиновна, аспирант кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: + 7 (919) 777-31-51

Е-mail: denisova-doc@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 18.03.2019

Статья принята к печати: 27.08.2019

Plastic surgery of a critical defect in the tracheal wall using a cell engineering design and a stent in an experiment

Anna V. Denisova¹, Sergey S. Dydykin¹, Elizaveta I. Safronova², Natalia N. Piskunova¹,
Andrey A. Panteleyev³, Evgeny D. Grigoryevsky¹, Stepan I. Kolchenko¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia;

³National Research Centre "Kurchatov Institute", Moscow, Russia

Abstract

Aim. To experimentally test a new method for plastic surgery of a critical defect in the tracheal wall using a cell engineering construction and a stent.

Materials and methods. The object of the experiment was 13 *Oryctolagus Chinchilla* rabbits. To determine the critical size of the tracheal defect, a "Defects Group" (n=11) was created, divided into two subgroups depending on the width of the mucous and submucosal defect, the length of the defect was standard – 15 mm. Subgroup 1 included animals with a defect width of <50% of the tracheal circumference (n=5), subgroup 2 – animals with a defect width of ≥50% of the tracheal circumference (n=6). After critical tracheal defects were created, two more rabbits underwent plastic surgery using a cell-engineering construct fixed in the trachea's lumen using a vascular stent. ("Reconstruction Group"). After removing animals from the experiment, we performed a macro and microscopic examination.

Results. In subgroup 1, postoperative mortality was not registered, animals were withdrawn from the experiment on the 14th day. Macroscopically: a slight but noticeable tracheal narrowing, microscopically: a thin, weak submucosal layer and an epithelial film without purulent inflammation. In subgroup 2, postoperative mortality was 100% on the 4th day. Macroscopically: a hematoma at the site of defect, the mucous membrane is swollen, the lumen of the trachea and large bronchi is obstructed by mucus, microscopically: massive detritus. We recognise the defect in subgroup 2 as critical. In the "Reconstruction Group" postoperative mortality was not registered. Animals were withdrawn from the experiment on the 14th and 20th days. The trachea is separated from the stent, the lumen is not narrowed, and the matrix is partially fragmented. Macroscopically: absence of severe hematoma and oedema, microscopically: multiple zones with the regeneration of the submucosal layer and mucosa.

Conclusions. A critical tracheal defect in rabbits is an epithelial and submucosal defect with a length of 15 mm and a width of ≥50% of the circumference of the trachea. The plasticity of a critical defect with the help of a cell engineering design and a stent showed its viability in the experiment.

Keywords: cellular engineering design, lower respiratory tract, extended defects, stent, trachea.

MeSH terms:

TRACHEA - INJURIES - - SURGERY

RECONSTRUCTIVE SURGICAL PROCEDURES - METHODS

STENTS

For citation: Denisova A.V., Dydykin S.S., Safronova E.I. et al. Plastic surgery of a critical defect in the tracheal wall using a cell engineering design and a stent in an experiment. *Sechenov Medical Journal*. 2019; 10 (3): 30–36. DOI: 10.26442/22187332.2019.3.30-36

CONTACT INFORMATION:

Anna V. Denisova, Postgraduate at Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2 Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation

Tel.: +7 (919) 777-31-51

E-mail: denisova-doc@mail.ru

The article received: 18.03.2019

The article approved for publication: 27.08.2019

Невзирая на многогранность подходов в лечении, проблематика протяженных стриктур нижних дыхательных путей не теряет популярность. Отсутствие эффективного, рационального и доступного подхода к лечению данной патологии создает все

большие предпосылки для дальнейшего поиска универсального решения. Под рубцовым стенозом трахеи понимают патологический процесс, связанный с замещением нормальных структур стенки трахеи грубой рубцовой тканью, приводящий к сужению ее

просвета, разрушению хрящевых колец, нарушению их каркасной функции и в ряде случаев — появлению участков трахеомалиции [1].

Специфика данной проблемы в эпоху стремительного развития современной диагностики кроется в том, что распознать нозологии, ведущие к стойкому сужению просвета нижних дыхательных путей, зачастую удается только на поздних стадиях заболевания, когда консервативные варианты лечения уже бессильны и необходим исключительно радикальный подход. В случае же верифицированного онкологического заболевания малоинвазивные альтернативы и вовсе теряют актуальность.

В настоящее время циркулярная резекция трубчатых структур нижних дыхательных путей имеет весьма узкие показания, так как не является универсальной при протяженных дефектах эпителия. Попытки внедрения в практику протезов различного происхождения [2, с. 25, 29–34; 3–5] и ауто-трансплантатов [6–8] не нашли клинического применения. Передовая отрасль медицины — трансплантология донорских органов, не может стать панацеей в силу ряда объективных причин, таких как морально-этические аспекты, проблема иммунного конфликта при внедрении чужеродного материала, дефицит донорских органов [9–10].

Все большие надежды возлагаются на разработки в области регенеративной медицины. Клеточные и тканевые структуры, созданные в условиях эксперимента при помощи инженерных технологий, обретают все больший авторитет [11–15].

Цель исследования: апробировать в эксперименте новый способ пластики критического дефекта стенки трахеи с помощью клеточно-инженерной конструкции и стента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование, одобренное локальным этическим комитетом, выполнено на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Объектом эксперимента стали 13 кроликов породы шиншилла (*Oryctolagus Chinchilla*) весом от 3,9 до 4,1 кг в возрасте 12 ± 1 мес.

Все этапы эксперимента над животными выполнялись согласно нормативным документам, действующим в Российской Федерации: СанПиН 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)»; ГОСТ 33215-2014 «Правила оборудования помещений и организации процедур при работе с лабораторными животными»; ГОСТ 33216-2014 «Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами»; «Методические рекомендации по со-

держанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений РД-АПК 3.10.07.02-09». Также в работе опирались на ряд документов международного значения: Хельсинкская декларация, разработанная Всемирной медицинской ассоциацией в 1964 г. (последний пересмотр в 2013 г.); Международные руководящие принципы для биомедицинских исследований с участием животных, выпущенные Советом международных организаций медицинских наук (CIOMS); Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.); Директива Совета ЕС «О сближении законов, постановлений и административных положений государств ЕС по вопросам защиты животных, используемых для экспериментов и других научных целей» (86/609/ЕЕС).

Хирургические вмешательства сопровождались анестезиологическим обеспечением на всех этапах. При работе в просвете трахеи прибегали к интубации с помощью неонатального ларингоскопа и мешка Амбу.

В ходе эксперимента первоочередной задачей стал расчет критического дефекта трахеи, при котором она теряла способность к самовосстановлению, а значит, именно эти размеры дефекта должны были стать оптимальными для реализации предложенной методики лечения стенозов нижних дыхательных путей.

Все манипуляции осуществлялись в стерильных условиях. После трехкратной обработки операционного поля осуществляли доступ к трахее. Дефект переднебоковой стенки трахеи с вовлечением слизистой и подслизистой основы создавался при помощи офтальмологического скальпеля. По ходу оперативного вмешательства осуществлялся гемостаз. Деэпителизированный участок трахеи подшивали к ее каркасу узловыми швами Prolene 6/0. Послойно ушивались мягкие ткани шеи. Накладывалась асептическая повязка (рис. 1).

В качестве I этапа исследования была поставлена задача определить критический размер дефекта трахеи. Для этого экспериментальные животные в «Группе дефектов» были разделены на 2 подгруппы (рис. 2).

Подгруппа 1. Ширина дефекта менее 50% от окружности трахеи при длине дефекта 15 мм (5 особей).

Подгруппа 2. Ширина дефекта 50% и более от окружности трахеи. Длина дефекта оставалась прежней — 15 мм (6 особей).

На II этапе исследования двум кроликам с критическим размером дефекта трахеи произведена пластика дефекта («Группа реконструкции») абсолютно новым методом, в основу которого положена фиксация клеточно-инженерной конструкции в просвете

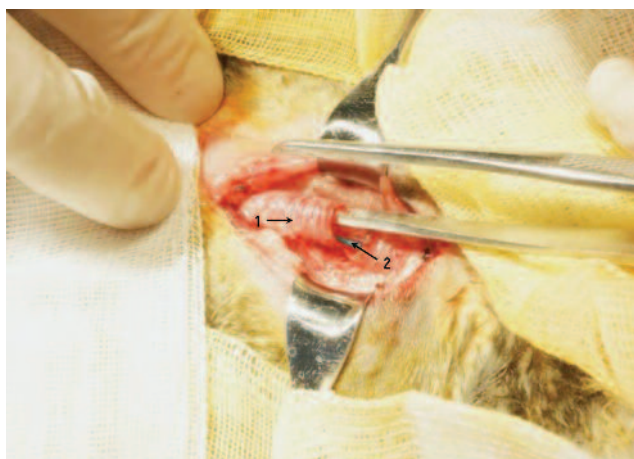


РИС. 1. Формирование дефекта на переднебоковой стенке трахеи.

Примечание: 1 — трахея; 2 — дефект стенки трахеи.

FIGURE 1. The formation of a defect on the anterolateral wall of the trachea.

Comment: 1 — trachea; 2 — tracheal wall defect.



РИС. 2. Дизайн исследования.

FIGURE 2. Design of the study.

трахеи при помощи сосудистого стента (Патент РФ №2017110581) [16]. Фиксация матрикса в просвете дыхательной трубки была выполнена при помощи сосудистого стента, соответствующего трахее по размеру (рис. 3). Стент отвечал требованиям гипоаллергенности, биоразлагаемости, был потенциально удаляем. Между вдохом и выдохом кролика под контролем зрения *per os* интратрахеально устанавливали стент, прочно фиксирующий матрикс изнутри к стенке трахеи в месте дефекта, затем стенку трахеи и рану ушивали. Интубационную трубку во время установки стента смещали, не препятствуя установке конструкции. Далее, направляя конец трубки вручную, ее возвращали на место, чтобы продолжить искусственную вентиляцию легких во время ушивания раны трахеи. Манипуляции проводились под контролем зрения. Трахею ушивали с использованием Prolene 6/0. Гемостаз выполняли электрокоагуляцией, рану ушивали послойно узловыми швами, после операции накладывали асептическую повязку. Матрикс в просвете трахеи был надежно фиксирован и при экстензии интубационной трубкой не повреждался.

В послеоперационном периоде все животные в «Группе дефектов» и «Группе реконструкции» содержались в равных условиях и получали идентичное лечение: адекватное обезболивание, антибактериальную, противовоспалительную, симптоматическую терапию.

После выведения животных из эксперимента проведено макро- и микроскопическое исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Определение размера критического дефекта трахеи в «Группе дефектов»

В 1-й подгруппе (n=5) с шириной дефекта менее 50% окружности трахеи послеоперационная летальность не зарегистрирована. В послеоперационном периоде у всех кроликов над трахеей выслушивались хрипы, никаких других симптомов не наблюдалось. Все кролики выведены из эксперимента на 14-е сутки. Гистологическое исследование показало во всех 5 случаях незначительное, но заметное сужение, на месте дефекта — тонкий, слабый подслизистый слой и тонкая пленка эпителия без явления гнойного воспаления. Предполагается, что дефект размерами менее 50% окружности трахеи способен к самозаживлению.

Во 2-й подгруппе (n=6) с шириной дефекта от 50% и более окружности трахеи послеоперационная летальность составила 100%: на 3-и сутки погибли животные №4–6, на 4-е — №1–3. Во всех случаях причиной летального исхода была аспирация большого количества экссудата, образованного в зоне дефекта. Во время гистологического исследования установлено, что во всех 6 случаях удалось сформировать критический дефект, на месте которого обнаружена гематома. Макроскопически: рана слизистой отечная, просвет трахеи и крупных бронхов практически полностью обтурирован большим количеством густой мутной слизи. Микроскопически зона дефекта представлена массивным детритом. Сделан вывод о том, что дефект, ширина которого составляет от 50% и более окружности трахеи, является критическим и не способен к самозаживлению. Именно эта подгруппа считалась контрольной для следующего этапа эксперимента.

Проведение реконструктивной операции в «Группе реконструкции»

Двум кроликам после создания критического дефекта трахеи (ширина более 50% от окружности трахеи) произведена пластика дефекта описанным выше патентованным методом. Послеоперационной летальности не зарегистрировано. Животные выведены из эксперимента по окончании исследования на 14 и 20-е сутки. При гистологическом исследовании трахея без каких-либо сложностей отделена от стента, но матрикс при этом частично фраг-

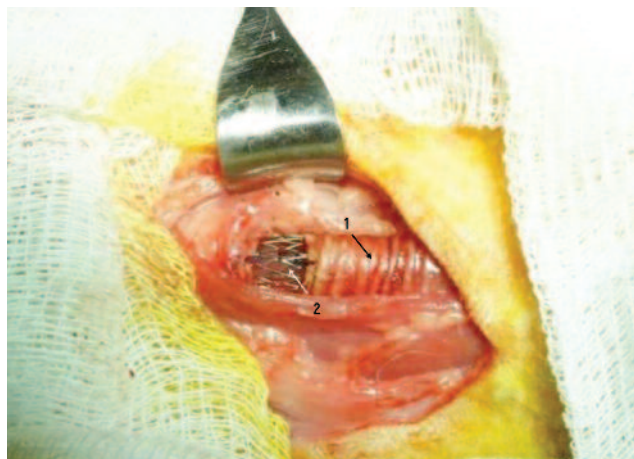


РИС. 3. Фиксация матрикса в зоне дефекта при помощи стента.

Примечание: 1 – трахея; 2 – стент.

FIGURE 3. Fixation of the matrix in the defect area with a stent.
Comment: 1 – trachea; 2 – stent.

ментировался. Просвет трахеи не сужен, наблюдалось незначительное количество слизи. Макроскопически на месте дефекта отсутствовали выраженная гематома и отек (рис. 4). Микроскопически видны множественные зоны, где началась регенерация подслизистого слоя, по краям дефекта видна регенерация эпителия (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ описанных в литературе методик лечения стенозов нижних дыхательных путей показывает, что на настоящий момент не предложено единственного результативного способа лечения. Среди экспериментальных исследований с участием лабораторных животных ранее выполнялись работы по замещению трахеи у крыс. Однако трудности эпителизации не описывались. В проведенном опыте проблема, вызванная деэпителизацией, стала определяющей. Ранее В. Worowiecki и соавт. (1977 г.) выдвигались предположения, согласно которым стеноз трахеи обусловлен только повреждением каркаса [17]. Но в последующих работах, в частности J. Hardillo и соавт. (2001 г.), продемонстрировано, что возникновение стриктуры может быть спровоцировано повреждением слизисто-подслизистого слоя [18].

В первую очередь мы задались вопросом касательно размеров критического дефекта стенки трубчатого органа. Принципиальным условием для апробации нового метода лечения стало определение критических параметров повреждения трахеи, при которых ее самозаживление будет невозможно. В процессе эксперимента на основании клинических и гистологических данных установлен размер критического дефекта эпителия и подслизистого слоя, который должен составлять 50% и более окружности трахеи.

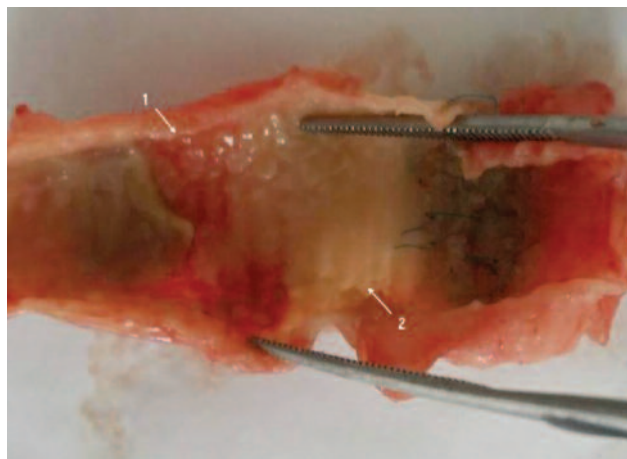


РИС. 4. Макроскопическая картина трахеи («Группа реконструкции»).

Примечание: 1 – трахея; 2 – зона дефекта.

FIGURE 4. Macroscopic picture of the trachea (“Reconstruction Group”).

Comment: 1 – trachea; 2 – defect zone.

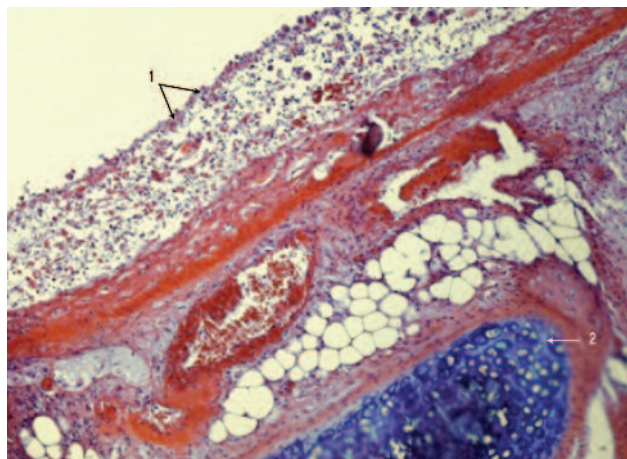


РИС. 5. Микроскопическая картина трахеи («Группа реконструкции»).

Примечание: 1 – эпителий; 2 – гиалиновый хрящ.

FIGURE 5. Microscopic picture of the trachea (“Reconstruction Group”).

Comment: 1 – epithelium; 2 – hyaline cartilage.

Ключевым этапом эксперимента стал поиск нового способа закрытия критического дефекта стенки трахеи. Как один из вариантов крепления матрикса к каркасу трахеи рассматривался биоклей. Но от данной методики решено воздержаться ввиду создания клеем промежуточного слоя между трахеей и биоинженерной конструкцией, вследствие чего было невозможно плотное прилегание матрикса к каркасу. В качестве еще одного способа фиксации матрикса предлагалось его подшивание. Однако при использовании шовного материала нельзя было исключить возможность пролабирования матрикса в просвет дыхательных путей. К тому же данная методика требовала расширенного доступа к трахее, дополнительного времени на подшивание, а это в свою очередь

увеличивало длительность операции и время пребывания животного в наркозе.

Представленная модель операции, основанная на фиксации клеточно-инженерной конструкции в просвете трахеи при помощи стента, обладала безусловным преимуществом: сокращением времени анестезиологического пособия за счет отсутствия необходимости затрачивать время на расширенный доступ к трахее и подшивание матрикса.

Проблемой разработанной методики можно обозначить использование нами стентов, предназначенных для сосудистой хирургии, что связано с отсутствием специальных эндотрахеальных стентов, которые бы наиболее соответствовали требованиям прочности и эластичности.

Предложенный способ имеет определенные перспективы. В первую очередь, данная методика фиксации матрикса с помощью стента может быть выполнена малоинвазивно с помощью бронхоскопа. Наш опыт может быть не только применим в закры-

тии протяженных дефектов нижних дыхательных путей, но и осуществим при работе с другими трубчатыми органами.

Перспективна дальнейшая апробация методики на более крупных животных.

ВЫВОДЫ

1. Критическим дефектом стенки трахеи у кроликов служит дефект эпителия и подслизистой длиной 15 мм и шириной 50% и более окружности трахеи.
2. Новая модель пластики критического дефекта трахеи с помощью клеточно-инженерной конструкции, фиксированной в просвете трахеи сосудистым стентом, показала свою жизнеспособность в эксперименте.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

2. *Амиров Ф.Ф.* Пластические операции на трахее и бронхах (Экспериментальное исследование). Ташкент: Госмедиздат УзССР, 1962.
3. *Ratnovsky A, Regev N, Wald S et al.* Mechanical properties of different airway stents. *Med Eng Phys* 2015; 37 (4): 408–15. DOI: 10.1016/j.medengphy.2015.02.008
4. *Vearick SB, Demétrio KB, Xavier RG et al.* Fiber-reinforced silicone for tracheobronchial stents: An experimental study. *J Mech Behav Biomed Mater* 2018; 77: 494–500. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2017.10.013
5. *Yamamoto S, Endo S, Endo T, Mitsuda S.* Successful silicon stent for life-threatening tracheal wall laceration. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 19 (1): 49–51. DOI: 10.5761/atcs.cr.11.01768
6. *Топольницкий Е.Б., Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э.* Реконструкция трахеи армированным реваскуляризируемым кишечным аутотрансплантатом (Экспериментальное исследование). *Сиб. мед. журнал.* 2012; 27 (2): 137–41.
7. *Wurtz A, Hysi I, Kipnis E et al.* Tracheal reconstruction with a composite graft: fascial flap-wrapped allogenic aorta with external cartilagening support. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 16 (1): 37–43. DOI: 10.1093/icvts/ivs422
8. *Chinen T, Hirayasu T, Kuniyoshi Y et al.* Experimental Reconstruction of the Trachea with Urinary Bladder Wall. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 22 (3): 153–60. DOI: 10.5761/atcs.oa.15-00375
9. *Propst EJ, Prager JD, Meinzen-Derr J et al.* Pediatric tracheal reconstruction using cadaveric homograft. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 137 (6): 583–90. DOI: 10.1001/archoto.2011.85
10. Патент РФ № 2110224, 10.05.1998. Способ пересадки трахеи. Дыдыкин С.С., Павлов А.В.
11. *Kojima K, Vacanti CA.* Tissue engineering in the trachea. *Anat Rec (Hoboken)* 2014; 297 (1): 44–50. DOI: 10.1002/ar.22799
12. *Liu Y, Lu T, Zhang Y et al.* Collagen-conjugated tracheal prosthesis tested in dogs without omental wrapping and silicone stenting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016; 23 (5): 710–5. DOI: 10.1093/icvts/ivw240
2. *Amirov F.F.* Plasticheskie operatsii na trakhee i bronkhakh (Eksperimental'noe issledovanie) / Plastic surgery on the trachea and bronchi (Experimental study.). Tashkent: Gosmedizdat Uzbekskoi SSR, 1962.
3. *Ratnovsky A, Regev N, Wald S et al.* Mechanical properties of different airway stents. *Med Eng Phys* 2015; 37 (4): 408–15. DOI: 10.1016/j.medengphy.2015.02.008
4. *Vearick SB, Demétrio KB, Xavier RG et al.* Fiber-reinforced silicone for tracheobronchial stents: An experimental study. *J Mech Behav Biomed Mater* 2018; 77: 494–500. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2017.10.013
5. *Yamamoto S, Endo S, Endo T, Mitsuda S.* Successful silicon stent for life-threatening tracheal wall laceration. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 19 (1): 49–51. DOI: 10.5761/atcs.cr.11.01768
6. *Topolnitskiy E.B., Dambaev G.Ts., Gunther V.E.* Rekonstruktsiia trakhei armirovannym revaskulariziruemyim kishechnym autotransplantatom (Eksperimental'noe issledovanie). *Sib. med. zhurnal / Tracheal reconstruction with reinforced revascularized intestinal autograft (Experimental investigation).* *Siberian Medical Journal.* 2012; 27 (2): 137–41.
7. *Wurtz A, Hysi I, Kipnis E et al.* Tracheal reconstruction with a composite graft: fascial flap-wrapped allogenic aorta with external cartilagening support. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 16 (1): 37–43. DOI: 10.1093/icvts/ivs422
8. *Chinen T, Hirayasu T, Kuniyoshi Y et al.* Experimental Reconstruction of the Trachea with Urinary Bladder Wall. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 22 (3): 153–60. DOI: 10.5761/atcs.oa.15-00375
9. *Propst EJ, Prager JD, Meinzen-Derr J et al.* Pediatric tracheal reconstruction using cadaveric homograft. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 137 (6): 583–90. DOI: 10.1001/archoto.2011.85
10. Патент РФ № 2110224, 10.05.1998. Sposob peresadki trakhei / Patent Russian Federation No. 2110224. 10.05.1998. The method of transplantation of the trachea. Dydykin S.S., Pavlov A.V.
11. *Kojima K, Vacanti CA.* Tissue engineering in the trachea. *Anat Rec (Hoboken)* 2014; 297 (1): 44–50. DOI: 10.1002/ar.22799
12. *Liu Y, Lu T, Zhang Y et al.* Collagen-conjugated tracheal prosthesis tested in dogs without omental wrapping and silicone stenting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016; 23 (5): 710–5. DOI: 10.1093/icvts/ivw240

13. *Hung SH, Su CH, Lin SE et al.* Preliminary experiences in trachea scaffold tissue engineering with segmental organ decellularization. *Laryngoscope* 2016; 126 (11): 2520–7. DOI: 10.1002/lary.25932
14. *Shin YS, Choi JW, Park JK et al.* Tissue-engineered tracheal reconstruction using mesenchymal stem cells seeded on a porcine cartilage powder scaffold. *Ann Biomed Eng* 2015; 43 (4): 1003–13. DOI: 10.1007/s10439-014-1126-1
15. *Jung SY, Lee SJ, Kim HY et al.* 3D printed polyurethane prosthesis for partial tracheal reconstruction: a pilot animal study. *Biofabrication*. 2016; 8 (4): 045015. DOI: 10.1088/1758-5090/8/4/045015
16. Патент РФ № 2017110581, 21.05.2018. Способ моделирования пластики эпителиального дефекта стенки трахеи. Сафронова Е.И., Дыдыкин С.С., Пантелеев А.А. и др.
17. *Borowiecki B, Croft CB.* Experimental animal model of subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977; 86: 835–40.
18. *Hardillo J, Vanclooster C, Delaere PR.* An Investigation of Airway Wound Healing Using a Novel in vivo Model. *Laryngoscope* 2001; 111: 1174–82. DOI: 10.1097/00005537-200107000-00009
13. *Hung SH, Su CH, Lin SE et al.* Preliminary experiences in trachea scaffold tissue engineering with segmental organ decellularization. *Laryngoscope* 2016; 126 (11): 2520–7. DOI: 10.1002/lary.25932
14. *Shin YS, Choi JW, Park JK et al.* Tissue-engineered tracheal reconstruction using mesenchymal stem cells seeded on a porcine cartilage powder scaffold. *Ann Biomed Eng* 2015; 43 (4): 1003–13. DOI: 10.1007/s10439-014-1126-1
15. *Jung SY, Lee SJ, Kim HY et al.* 3D printed polyurethane prosthesis for partial tracheal reconstruction: a pilot animal study. *Biofabrication*. 2016; 8 (4): 045015. DOI: 10.1088/1758-5090/8/4/045015
16. Патент РФ № 2017110581, 21.05.2018. Способ моделирования пластики эпителиального дефекта стенки трахеи. Сафронова Е.И., Дыдыкин С.С., Пантелеев А.А. и др.
17. *Borowiecki B, Croft CB.* Experimental animal model of subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977; 86: 835–40.
18. *Hardillo J, Vanclooster C, Delaere PR.* An Investigation of Airway Wound Healing Using a Novel in vivo Model. *Laryngoscope* 2001; 111: 1174–82. DOI: 10.1097/00005537-200107000-00009

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Денисова Анна Валентиновна, аспирант кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3213-3871>

Дыдыкин Сергей Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1273-0356>

Сафронова Елизавета Игоревна, аспирант по направлению «Нейрохирургия» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3523-9885>

Пискунова Наталья Николаевна, студентка 6-го курса ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4972-9148>

Пантелеев Андрей Александрович, канд. мед. наук, зав. лабораторией НИЦ «Курчатовский институт». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8733-9183>

Григорьевский Евгений Дмитриевич, студент 6-го курса ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1473-9901>

Кольченко Степан Иванович, студент 6-го курса ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9808-1368>

Anna V. Denisova, Postgraduate at Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3213-3871>

Sergey S. Dydykin, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Operative Surgery and Topographic anatomy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1273-0356>

Elizaveta I. Safronova, Postgraduate in neurosurgery, Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3523-9885>

Natalia N. Piskunova, 6th year Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4972-9148>

Andrey A. Panteleyev, Ph.D, Head of laboratory, National Research Centre “Kurchatov Institute”. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8733-9183>

Evgeny D. Grigorevskiy, 6th year Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1473-9901>

Stepan I. Kolchenko, 6th year Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9808-1368>

Активное наблюдение при раке простаты: кому, когда и как

М.С. Тараткин, Е.А. Лаухтина, К.И. Адельман, Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт, Т.М. Алексеева,
Д.В. Еникеев, П.В. Глыбочко

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

Аннотация

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний среди мужчин. При этом более 50% всех впервые выявленных злокачественных новообразований простаты – это РПЖ низкого онкологического риска. Еще несколько лет назад основными методами лечения данного заболевания были радикальная простатэктомия и лучевая терапия. Однако, по последним данным, пациенты с РПЖ низкого онкологического риска характеризуются благоприятным прогнозом вследствие медленного прогрессирования заболевания. Ряд исследований демонстрирует, что 10-летние показатели раково-специфической выживаемости у таких пациентов не зависят от вида лечения и не ухудшаются даже при отсутствии лечения. Активное наблюдение (АН) позволяет избежать ненужного лечения пациентам, которым не требуется немедленное вмешательство, но при этом вовремя начать лечение в тех случаях, когда оно необходимо. В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов АН – один из основных методов ведения больных низкого онкологического риска, который следует рассматривать для всех больных этой категории. Преимуществом АН служит повышение качества жизни пациентов, находящихся в группе низкого риска, и возможность максимально отсрочить операцию. Впрочем, несмотря на широкое распространение тактики АН во всем мире, в России лишь ограниченное количество центров применяет ее. Представленный обзор посвящен наиболее важным вопросам, касающимся актуальности и эффективности тактики АН пациентов с РПЖ, критериям отбора пациентов, методам и срокам наблюдения, показаниям к лечению.

Ключевые слова: рак простаты, активное наблюдение, низкий риск, оптимальная стратегия, онкоурология.

Рубрики MeSH:

ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НОВООБРАЗОВАНИЯ – ДИАГНОСТИКА - - ТЕРАПИЯ

Для цитирования: Тараткин М.С., Лаухтина Е.А., Адельман К.И. и др. Активное наблюдение при раке простаты: кому, когда и как. Сеченовский вестник. 2019; 10 (3): 37–44. DOI: 10.26442/22187332.2019.3.37-44

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Тараткин Марк Сергеевич, младший научный сотрудник Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: 8 (967) 089-71-54

E-mail: marktaratkin@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 17.06.2019

Статья принята к печати: 27.08.2019

Active surveillance for prostate cancer: to whom, when and how

Mark S. Taratkin, Ekaterina A. Laukhtina, Kirill I. Adelman, Yuriy G. Alyaev, Leonid M. Rapoport,
Tatyana M. Alekseeva, Dmitriy V. Enikeev, Petr V. Glybochko

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Prostate cancer (PCa) is the most common oncological disease among men. It is important to note that over 50% of the first identified primary malignant neoplasms of prostate are low-risk PCa. Recently, radical prostatectomy and external beam radiation therapy have been the standard treatment options for PCa. According to recent data, patients with low-

risk PCa have a favourable prognosis because of the slow progression of the disease. Some studies show no links between 10-year cancer-specific survival and treatment modalities and no progression even in the absence of therapy. Active surveillance (AS) allows avoiding unnecessary treatment in men who do not require immediate intervention but achieves the correct timing for curative treatment in those who eventually need it. According to the guidelines of the European Association of Urology, AS is one of the standard treatment options for low-risk PCa and should be considered for all patients in this category. The advantage of AS is to improve the quality of life in men with low-risk PCa and to delay surgical interventions as much as possible. However, despite widespread AS worldwide, there are only a few centres, which use it routinely in Russia. In this review, we would like to shed some light on the most important questions of AS strategy: what criteria should we use for selection of patients for AS strategy? How often should patient visit the urologist, control PSA level, and undergo prostate biopsy? When should a doctor change strategy and turn to active treatment? In this article, we considered indications for AS in men with PCa and showed the most recent data on the efficacy and relevance of this modality.

Keywords: prostate cancer, active surveillance, low risk, optimal tactics, oncological urology.

MeSH terms:

PROSTATIC NEOPLASMS – DIAGNOSIS – THERAPY

For citation: Taratkin M.S., Laukhtina E.A., Adelman K.I. et al. Active surveillance for prostate cancer: to whom, when and how. Sechenov Medical Journal. 2019; 10 (3): 37–44. DOI: 10.26442/22187332.2019.3.37-44

CONTACT INFORMATION:

Mark S. Taratkin, Researcher at Institute of Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2 Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation

Tel.: 8 (967) 089-71-54

E-mail: marktaratkin@gmail.com

The article received: 17.06.2019

The article approved for publication: 27.08.2019

Список сокращений

EAU – Европейская ассоциация урологов

АМ – активное мониторингирование

АН – активное наблюдение

ДИ – доверительный интервал

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

мпМРТ – мультипараметрическая магнитно-резонансная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПСА – простат-специфический антиген

РП – радикальная простатэктомия

РПЖ – рак предстательной железы

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний среди мужчин. По данным за 2016 г. в Российской Федерации диагноз РПЖ впервые установлен более чем 38 тыс. мужчин [1, 2], а во всем мире (по данным за 2018 г.) – 1,8 млн [3]. В связи с высокой распространенностью данного заболевания встает вопрос об оптимальной тактике ведения таких пациентов.

Важно отметить, что более 50% больных РПЖ – это пациенты низкого онкологического риска [3]. Долгое время основными методами лечения данной группы пациентов были радикальная хирургия и лучевая терапия. Но время шло, изучались молекулярные аспекты заболевания, появлялись новые методы исследования и было установлено, что у данной группы пациентов болезнь может не прогрессировать в течение более чем 5 лет [4]. Это стало предпосылкой к появлению нового термина – «активное наблюдение» – АН (active surveillance), подразумевающего тщательный мониторинг пациентов с начальными формами рака и проведение операции только в случае прогрессии заболевания [5].

В настоящей статье детально рассматриваются показания к использованию АН при ведении пациентов с РПЖ, а также приводятся последние данные об актуальности и эффективности этой стратегии.

ИСТОРИЯ ПОЯВЛЕНИЯ СТРАТЕГИИ АН

На сегодняшний день для правильного выбора терапии и прогнозирования потенциального исхода заболевания клиницистами используются различные оценочные системы. Наиболее популярной из них является система A. D'Amico (1998 г.), в которой он предложил разделять пациентов с РПЖ на группы риска [6]. Современная стратификация риска дополнила систему D'Amico и разделяет пациентов на следующие группы: 1-я – низкого риска (с выделением подгрупп «очень низкий риск» и «низкий риск»); 2-я – среднего риска (с выделением подгрупп «низкого среднего риска» и «высокого среднего риска»); 3-я – высокого риска (см. таблицу) [7].

Все современные рекомендации по проведению хирургического лечения РПЖ основаны на страти-

Таблица. Классификация рака простаты по уровню риска
Table. Risk classification of prostate cancer

Признак	Группы риска				
	Очень низкий	Низкий	Низкий средний	Высокий средний	Высокий
Стадия опухоли	T1c–T2a		T2b		T2c
Уровень общего ПСА в крови, нг/мл	<7,5	≤10	10–15	15–20	>20
Значение по шкале Глисона	≤6	≤6	≤6	≤7	≥8

фикации больных по группам риска. Единственными методами лечения, которые проводят у всех больных вне зависимости от группы риска являются радикальная простатэктомия (РП) и дистанционная лучевая терапия (ДЛТ). Однако в начале 2010 г. американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям (The U.S. Preventive Services Task Force) делает вывод об экономической неэффективности скрининга с помощью количественного измерения общего простатспецифического антигена (ПСА) в крови, а также вывод о том, что скрининг не способствует снижению показателей смертности среди больных РПЖ [8]. Это означало отсутствие прогрессии опухоли низкого риска как у мужчин, диагноз которым установлен по результатам уровня ПСА, так и у мужчин, которым скрининг не проводился.

Подтверждением этого вывода является крупномасштабное исследование G. Sandblom и соавт.: при сравнении результатов группы, в которой проводился скрининг, и группы, в которой скрининг не проводился, выявлено отсутствие статистической разницы в показателях смертности [9]. При этом риск осложнений биопсии (кровотечение, лихорадка, мочеполая инфекция) порой превышает ценность полученных результатов. Данные исследований по скринингу РПЖ, легких, колоректального рака и яичников (The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian – PLCO Cancer Screening Trial) показывают, что осложнения наблюдаются в 68 случаях из 10 тыс. проведенных биопсий [10]. Несмотря на небольшой процент осложнений, в урологическом сообществе тем не менее встал вопрос о правильном скрининге и ведении пациентов группы низкого риска с РПЖ.

ПРЕИМУЩЕСТВА ТАКТИКИ АН

Преимуществом АН является повышение качества жизни пациентов, находящихся в группе низкого риска, и возможность максимально отсрочить операцию. Такой подход приводит к снижению количества операций у больных с латентной, медленно прогрессирующей формой заболевания [11]. Так, только у 5–10% больных РПЖ низкой степени риска выявляется прогрессирование заболевания. Поэтому некоторые авторы считают наиболее оптимальным решением лечение только того рака, который имеет явную тенденцию к прогрессии [4]. В связи с этим встает вопрос о правильном выборе пациентов с такой формой заболевания, которых можно было бы включить в группу АН.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ГРУППУ АН

Ключевым этапом реализации АН является включение пациентов в эту группу. Поскольку на данный момент не существует официально утвержденных параметров при отборе пациентов, различные учреждения создают собственные протоколы, по которым идут набор в группу и дальнейшее ведение пациентов.

Для включения в протокол показатели больного должны соответствовать определенным критериям. К примеру, протокол, созданный доктором A. Reese и соавт., позволяет выбрать стратегию АН при следующих условиях: стадия не выше T1, Глисон – 6, не больше двух «положительных» столбиков (а их поражение не должно быть больше 50%), плотность ПСА 0,15 нг/мл/см³. Проведя исследование более чем 8 тыс. мужчин, авторам удалось установить, что при плотности ПСА >0,15 нг/мл/см и значении по шкале Глисона более 7 риск неблагоприятного развития опухоли возрастает [11].

В исследовании PRIAS (The Prostate Cancer Research International: Active Surveillance study) параметры для включения в группу АН имеют большую вариабельность: стадия T1–T2, общий ПСА в крови 10 нг/мл и ниже, значение по шкале Глисона 6, не больше двух «положительных» столбиков, а плотность ПСА 0,2 нг/мл/см³. Главный результат исследования – возможность определения признаков, появление которых сигнализирует о прогрессии заболевания и дает право врачу применить радикальное лечение. Такими маркерами являются: повышение градации по Глисону, разрастание опухоли до стадии T3 и пальпируемое образование при пальцевом ректальном исследовании [12].

Как видно из приведенных работ, не существует конкретных параметров для включения в группу АН. Однако многие авторы едины во мнении, что золотой серединой являются: значение по шкале Глисона 6 и менее, общий ПСА в крови ниже 10 нг/мл, плотность ПСА 0,08 нг/мл/см, стадия T1 или T1a, количество «положительных» столбиков биоптата 2 и менее и процент поражения столбика биоптата менее 50% [13]. Рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU) 2018 г. подтверждают, что АН является приемлемой опцией для пациентов низкой группы риска, а указанные выше критерии включения в группу АН являются на сегодняшний день оптимальными. Впрочем, ученые от-

мечают, что все же наиболее безопасно проводить тактику АН у пациентов из группы очень низкого риска (см. таблицу) [14].

ВЫПОЛНЕНИЕ ПРОТОКОЛА НАБЛЮДЕНИЯ

Можно выделить основные шаги ведения пациентов при АН. Согласно работе L. Klotz [15] они включают в себя:

- 1) установление диагноза на основе данных фьюжн-биопсии под контролем магнитно-резонансной томографии (МРТ) или промежуточной сатурационной (более 12 образцов) биопсии;
- 2) проведение исследования общего ПСА в крови каждые 6 мес;
- 3) проведение пальцевого ректального исследования 1 раз в год;
- 4) проведение дополнительной или «подтверждающей» биопсии для верификации установленного диагноза;
- 5) проведение МРТ предстательной железы:
 - а) проведение МРТ фьюжн-биопсии в случае обнаружения подозрительных очагов,
 - б) возможная отмена подтверждающей биопсии в случае отрицательных данных МРТ, низкой плотности ПСА, небольшого объема опухоли;
 - б) проведение биопсии и/или МРТ через 2 года после установления диагноза, далее — через 3 года и затем каждые 3–5 лет по достижении пациентом 80-летнего возраста.

Рекомендации EAU 2018 г. и ее позиция по АН также предполагают реализацию вышеописанных основных шагов: периодическое пальцевое ректальное исследование, исследование общего ПСА в крови и выполнение биопсий [10]. При этом четкой периодичности проведения этих манипуляций ассоциация пока не называет, указывая на недостаточный объем данных для определения оптимальной стратегии.

Ключевым звеном протокола является проведение МРТ. Основа лечения и диагностики РПЖ — мультипараметрическая МРТ (мпМРТ) и использование системы PI-RADS (Prostate Imaging — Reporting and Data System). Использование мпМРТ необходимо не только при первичном установлении диагноза, но и при дальнейшем выполнении плана наблюдений. Так, V. Panebianco и соавт. показали, что использование мпМРТ и МРТ фьюжн-биопсии увеличивает шанс выявления клинически значимого РПЖ (по сравнению со стандартной биопсией) и, кроме того, с большей точностью выявляет пациентов — кандидатов для АН [16].

Однако стоит отметить, что, несмотря на высокую эффективность и практически 90% чувствительность МРТ, сохраняется необходимость в проведении биопсий для контроля заболевания. Вопрос об оптимальном использовании обеих процедур остается открытым. Очевидным является возможность

МРТ повысить качество получаемых при биопсии результатов. К примеру, H. Vargas и соавт. показали, что чувствительность мпМРТ при исследовании подозрительных очагов составляет около 95% для группы пациентов низкого риска [17].

При реализации плана наблюдения основные инструменты диагностики — проведение МРТ и биопсии. Возможно ли обойтись одним МРТ для выявления локализованного рака, избегая при этом проведения биопсии? Скорее всего, нет. Однако стоит отметить, что почти в 66% случаев подозрительные очаги на МРТ после подтверждения гистологическим исследованием оказывались раковыми образованиями [18].

Необходимость проведения биопсии является общепринятой, но благодаря высокому потенциалу современных методов визуализации встает вопрос о виде проводимой биопсии. Так, L. Bokhorst и соавт. предполагают, что у 3/4 пациентов проведение именно систематических биопсий является излишним, поскольку они лишь несущественно повышают процент реклассификации, т.е. увеличивают индекс по шкале Глисона. Данную закономерность доказали на примере 3379 больных, которым выполнялась хотя бы одна биопсия. В группе, где среднее значение Глисона составляет 6, средний процент реклассификации составляет лишь 14,5% [12].

ПЕРЕХОД К РАДИКАЛЬНОМУ ЛЕЧЕНИЮ

Для перехода к радикальному лечению пациентов, находящихся в группе АН, необходимо отслеживание определенных параметров: повышение уровня шкалы Глисона и увеличение количества «положительных» столбиков биоптата. Переход к активному лечению согласно рекомендациям EAU должен основываться на результатах биопсии: индексе шкалы Глисона, количестве «положительных» столбиков и их процентном поражении или при явном увеличении стадии [14]. К примеру, использование плотности ПСА как биомаркера прогрессирования заболевания не имеет сильной корреляции с прогрессированием стадии [19]. Эта позиция подтверждается учеными группы PRIAS, которые не рекомендуют прибегать к радикальному лечению, основываясь лишь на «суррогатных» показателях, таких как быстрое нарастание общего ПСА в крови и увеличение количества «положительных» столбиков. Более значимым прогностическим показателем является увеличение индекса шкалы Глисона больше 6 и увеличение стадии выше cT2 [12]. Систематический обзор N. Kinsella и соавт. показал: по прошествии 5 лет наблюдения 14–50% пациентов необходимо выполнить определенный вид хирургического вмешательства [20]. Вместе с тем, следует отметить, что подобная закономерность наблюдается в упомянутом исследовании PRIAS. По прошествии 5 лет 48% больных остаются в группе АН, а по прошествии 10 лет — 27%.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АН

Несколько крупных исследований доказало эффективность АН. Одно из основных — исследование ProtecT, в котором проводилось сравнение результатов так называемого активного мониторинга (АМ), что EAU называет «легкой» формой АН в связи со сниженной периодичностью наблюдений, с эффективностью РП и ДЛТ [14].

Группу из 1643 мужчин с локализованным РПЖ разделили на три подгруппы: 545 пациентам проводилось АМ; 553 пациентам выполнено хирургическое вмешательство — РП; 545 пациентам проводилась ДЛТ. Наблюдение в среднем составило 10 лет, средний возраст пациентов — 62 года, средний уровень общего ПСА — 4,6 нг/мл.

В группе АМ уровень общего ПСА измерялся каждые 3 мес в 1-й год исследования и далее 1 раз в 6 мес/1 раз в год. Конверсия наблюдения на РП или ДЛТ в этой группе происходила у 1/4 пациентов спустя 3 года, а у 1/2 — спустя 10 лет после начала исследования.

Результаты показывают, что всего 17 летальных исходов зафиксировано непосредственно из-за РПЖ: в группе АМ — 8 случаев (частота 1,5 на 1 тыс. пациенто-лет; 95% доверительный интервал — ДИ 0,7–3,0); в группе РП — 5 случаев (0,9 на 1 тыс. пациенто-лет; 95% ДИ 0,4–2,2); в группе применения ДЛТ — 4 случая (0,7 на 1 тыс. пациенто-лет; 95% ДИ 0,3–2,0); статистически значимой разницы между группами не зафиксировано ($p=0,48$) [14].

Конечно, стоит отметить, что хоть риск прогрессии заболевания (22,9% в группе АМ против 8,9% в группе РП и 9,0% в группе ДЛТ) и развития метастазов (6,3% в группе АМ против 2,4% в группе РП и 3,0% в группе ДЛТ) повышен среди пациентов группы АМ, показатели общей смертности и летальности, обусловленной раком, практически не различаются. Поэтому врачу стоит найти необходимое равновесие между потенциальным риском прогрессирования заболевания и побочными эффектами от хирургического вмешательства [21].

Результаты исследования PRIAS также заслуживают внимания. Когорта включала в себя 5302 пациентов из 18 стран. Критериями включения служили: значение по шкале Глисона — 6, стадия не выше cT2, общий ПСА 10 нг/мл, плотность ПСА 0,2 нг/мл/см³, не более двух «положительных» столбиков при биопсии. Средний возраст мужчин составил 66 лет. До конца периода наблюдения в 5 и 10 лет из-за упомянутой реклассификации не дошли 1768 больных. Им было предложено выполнение РП или проведение ДЛТ. Результаты показывают, что смертность, обусловленная раком, составила менее 1%. Несмотря на небольшое число пациентов, дошедших до отметки наблюдения в 10 лет, смешанная смертность (в силу рецидива, метастазирования и других осложнений) составила около 6% [12].

ПОЗИЦИЯ ПО ГРУППЕ СРЕДНЕГО РИСКА

Как неоднократно отмечалось, методика АН оптимальна для больных из группы низкого риска. Дело в том, что течение заболевания у таких больных достаточно затяжное, клинически не выраженное, а у многих пациентов такая патология обнаруживается лишь при аутопсии. Стратегию АН можно применять не только по отношению к больным, находящимся в группе низкого риска, но и к больным из группы среднего риска, имеющим более агрессивные формы заболевания. По данным A. D'Amico и соавт. больной в группе среднего риска должен иметь: стадию образования T2b, значение по шкале Глисона — 7, общий ПСА должен находиться в диапазоне от 10 до 20 нг/мл [6]. Однако, несмотря на небольшую разницу в значении по шкале Глисона у пациентов из групп низкого и среднего риска, к выбору пациентов для группы среднего риска следует относиться с особым вниманием и осторожностью. Это связано с тем, что риск метастазирования увеличивается трехкратно в случае наличия образца ткани со значением 4 по шкале Глисона [14].

Для сравнения результатов эффективности АН в группах низкого и среднего риска H. Musunuri и соавт. провели анализ данных 213 больных группы среднего риска (возраст старше 70 лет и стадия T2c или ПСА 15 нг/мл или значение по шкале Глисона — 3+4) и 732 пациентов группы низкого риска (стадия T1–T2b, значение по шкале Глисона — 6 и ПСА < 10 нг/мл) [22]. Результаты работы показали, что выживаемость (без метастазирования, общая, специфическая, без лечения) при 15-летнем наблюдении была ниже в группе среднего риска — 82% против 95% в группе низкого риска (отношение рисков 3,14, 95% ДИ 1,51–6,53; $p=0,001$).

В связи с этим международные ассоциации не рекомендуют проведение АН у пациентов из средней группы риска [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратегия АН больных с диагнозом РПЖ в группе низкого и очень низкого риска является возможным методом ведения пациентов и позволяет сохранить высокое качество жизни, предлагая вариант хирургического лечения лишь при необходимости.

Последние работы (ProtecT и PRIAS) демонстрируют высокую эффективность этого метода, однако вопрос о критериях включения в ту или иную группу риска и методике ведения пациентов остается открытым.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Здравоохранение в России 2017. Стат. сб. Росстат. М., 2017.
2. Галицкая Д.А. Гипердиагностика рака простаты в РФ: миф или реальность? Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции «Медицинская весна — 2019», Москва. 27–28 февраля 2019 г. М.: Изд-во ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), 2019; с. 222–3.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68 (6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
4. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2015; 25 (3): 232–7. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000157
5. Choo R, Klotz L, Danjoux C et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 2002; 167 (4): 1664–9. PMID: 11912384
6. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280 (11): 969–74. DOI: 10.1001/jama.280.11.969
7. Rodrigues G, Warde P, Pickles T et al. Genitourinary Radiation Oncologists of C. Pretreatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review. *Can Urol Assoc J* 2012; 6 (2): 121–7. DOI: 10.5489/cuaj.11085
8. Lin K, Croswell JM, Koenig H et al. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Oct. Report No.: 12-05160-EF-1. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. PMID: 22171385
9. Sandblom G, Varenhorst E, Lofman O et al. Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomised controlled trial in Sweden. *Eur Urol* 2004; 46 (6): 717–23; discussion 724. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.08.011
10. Briganti A, Fossati N, Catto JWF et al. Active Surveillance for Low-risk Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *Eur Urol* 2018; 74 (3): 357–68. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.06.008
11. Reese AC, Landis P, Han M et al. Expanded criteria to identify men eligible for active surveillance of low risk prostate cancer at Johns Hopkins: a preliminary analysis. *J Urol* 2013; 190 (6): 2033–8. DOI: 10.1016/j.juro.2013.05.015
12. Bokhorst LP, Valdagni R, Rannikko A et al. A Decade of Active Surveillance in the PRIAS Study: An Update and Evaluation of the Criteria Used to Recommend a Switch to Active Treatment. *Eur Urol* 2016; 70 (6): 954–60. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.007
13. Elamin S, Bhatt NR, Davis NF, Sweeney P. Validation of Selection Criteria for Active Surveillance in Prostate Cancer. *J Clin Diagn Res* 2016; 10 (4): PC01–3. DOI: 10.7860/JCDR/2016/16401.7589
14. European Association of Urology Guidelines. 2018 Edition. European Association U. Arnhem, The Netherlands: Eur Association of Urology Guidelines Office 2018: 1374 [Electronic resource]. URL: https://uroweb.org/wp-content/uploads/Guidelines_WebVersion_Complete-1.pdf, free (accessed 06.05.2019)
1. Zdravookhranenie v Rossii. Stat. sb. Rosstat / Health care in Russia. Statistics Report. Moscow, 2017. [in Russian]
2. Galitskaia D.A. Giperdiagnostika raka prostaty v RF: mif ili real'nost'? Sbornik tezisev Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii "Meditsinskaia vesna — 2019", Moskva. 27–28 fevralia 2019 g. Moscow: Izd-vo FGAOU VO "Pervyi MG MU im. I.M. Sechenova" (Sechenovskii Universitet) / Is hyperdiagnosis of prostate cancer in the Russian Federation a myth or reality? Abstract book of the All-Russian Scientific and Practical Conference "Medical Spring — 2019", 27–28th February 2019 g. Moscow: Publishing of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 2019; c. 222–3. [in Russian].
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68 (6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
4. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2015; 25 (3): 232–7. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000157
5. Choo R, Klotz L, Danjoux C et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 2002; 167 (4): 1664–9. PMID: 11912384
6. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280 (11): 969–74. DOI: 10.1001/jama.280.11.96
7. Rodrigues G, Warde P, Pickles T et al. Genitourinary Radiation Oncologists of C. Pretreatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review. *Can Urol Assoc J* 2012; 6 (2): 121–7. DOI: 10.5489/cuaj.11085
8. Lin K, Croswell JM, Koenig H et al. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Oct. Report No.: 12-05160-EF-1. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. PMID: 22171385
9. Sandblom G, Varenhorst E, Lofman O et al. Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomised controlled trial in Sweden. *Eur Urol* 2004; 46 (6): 717–23; discussion 724. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.08.011
10. Briganti A, Fossati N, Catto JWF et al. Active Surveillance for Low-risk Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *Eur Urol* 2018; 74 (3): 357–68. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.06.008
11. Reese AC, Landis P, Han M et al. Expanded criteria to identify men eligible for active surveillance of low risk prostate cancer at Johns Hopkins: a preliminary analysis. *J Urol* 2013; 190 (6): 2033–8. DOI: 10.1016/j.juro.2013.05.015
12. Bokhorst LP, Valdagni R, Rannikko A et al. A Decade of Active Surveillance in the PRIAS Study: An Update and Evaluation of the Criteria Used to Recommend a Switch to Active Treatment. *Eur Urol* 2016; 70 (6): 954–60. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.007
13. Elamin S, Bhatt NR, Davis NF, Sweeney P. Validation of Selection Criteria for Active Surveillance in Prostate Cancer. *J Clin Diagn Res* 2016; 10 (4): PC01–3. DOI: 10.7860/JCDR/2016/16401.7589
14. European Association of Urology Guidelines. 2018 Edition. European Association U. Arnhem, The Netherlands: Eur Association of Urology Guidelines Office 2018: 1374 [Electronic resource]. URL: https://uroweb.org/wp-content/uploads/Guidelines_WebVersion_Complete-1.pdf, free (accessed 06.05.2019)

15. Klotz L. Active surveillance for low-risk prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2015; 16 (4): 24. DOI: 10.1007/s11934-015-0492-z
16. Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A et al. Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study. *Urol Oncol* 2015; 33 (1): 17.e1–17.e7. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.09.013
17. Vargas HA, Akin O, Afaq A et al. Magnetic resonance imaging for predicting prostate biopsy findings in patients considered for active surveillance of clinically low risk prostate cancer. *J Urol* 2012; 188 (5): 1732–8. DOI: 10.1016/j.juro.2012.07.024
18. Lee DJ, Ahmed HU, Moore CM et al. Multiparametric magnetic resonance imaging in the management and diagnosis of prostate cancer: current applications and strategies. *Curr Urol Rep* 2014; 15 (3): 390. DOI: 10.1007/s11934-013-0390-1
19. Ross AE, Loeb S, Landis P et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol* 2010; 28 (17): 2810–6. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.7311
20. Kinsella N, Helleman J, Bruinsma S et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of contemporary worldwide practices. *Transl Androl Urol* 2018; 7 (1): 83–97. DOI: 10.21037/tau.2017.12.24
21. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate. *N Engl J Med* 2016; 375: 1415–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1606220
22. Musunuru HB, Yamamoto T, Klotz L et al. Active Surveillance for Intermediate Risk Prostate Cancer: Survival Outcomes in the Sunnybrook Experience. *J Urol* 2016; 196 (6): 1651–8. DOI: 10.1016/j.juro.2016.06.102
15. Klotz L. Active surveillance for low-risk prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2015; 16 (4): 24. DOI: 10.1007/s11934-015-0492-z
16. Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A et al. Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study. *Urol Oncol* 2015; 33 (1): 17.e1–17.e7. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.09.013
17. Vargas HA, Akin O, Afaq A et al. Magnetic resonance imaging for predicting prostate biopsy findings in patients considered for active surveillance of clinically low risk prostate cancer. *J Urol* 2012; 188 (5): 1732–8. DOI: 10.1016/j.juro.2012.07.024
18. Lee DJ, Ahmed HU, Moore CM et al. Multiparametric magnetic resonance imaging in the management and diagnosis of prostate cancer: current applications and strategies. *Curr Urol Rep* 2014; 15 (3): 390. DOI: 10.1007/s11934-013-0390-1
19. Ross AE, Loeb S, Landis P et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol* 2010; 28 (17): 2810–6. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.7311
20. Kinsella N, Helleman J, Bruinsma S et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of contemporary worldwide practices. *Transl Androl Urol* 2018; 7 (1): 83–97. DOI: 10.21037/tau.2017.12.24
21. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate. *N Engl J Med* 2016; 375: 1415–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1606220
22. Musunuru HB, Yamamoto T, Klotz L et al. Active Surveillance for Intermediate Risk Prostate Cancer: Survival Outcomes in the Sunnybrook Experience. *J Urol* 2016; 196 (6): 1651–8. DOI: 10.1016/j.juro.2016.06.102

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Тараткин Марк Сергеевич, младший научный сотрудник Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4369-173x>

Лаухтина Екатерина Александровна, клинический ординатор Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8953-0272>

Адельман Кирилл Игоревич, студент 6-го курса ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2100-9912>

Аляев Юрий Геннадьевич, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2937-0983>

Рапопорт Леонид Михайлович, д-р мед. наук, профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7787-1240>

Алексеева Татьяна Михайловна, зав. отделением анестезиологии и реаниматологии Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5187-0805>

Mark S. Taratkin, Researcher at Institute of Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4369-173x>

Ekaterina A. Laukhtina, Clinical Resident at Institute of Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8953-0272>

Kirill I. Adelman, 6th year Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2100-9912>

Yuriy G. Alyaev, Corr. Memb. of the RAS, Ph.D., DMSc., Prof. at Institute of Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2937-0983>

Leonid M. Rapoport, Ph.D., DMSc., Prof. at Institute of Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7787-1240>

Tatyana M. Alekseeva, Head of Anesthesiology Department, Institute of Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5187-0805>

Еникеев Дмитрий Викторович, д-р мед. наук, зам. директора Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7169-2209>

Глыбочко Петр Витальевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, ректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, директор Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>

Dmitry V. Enikeev, Ph.D., DMSc., Deputy Director of Institute of Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7169-2209>

Petr V. Glybochko, Academician of the RAS, Ph.D., DMSc., Prof., Rector of Sechenov University, Director of Institute of Urology and Reproductive Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>

Обзор клинических рекомендаций по ведению пациентов с гепатитом Е

В.Э. Бакирова, П.О. Богомолов, А.О. Бугверов, Е.О. Люсина, Н.В. Воронкова

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт

им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Аннотация

Представления о гепатите Е за последнее десятилетие существенно изменились. Ранее считалось, что эта инфекция распространена лишь в некоторых развивающихся странах. В настоящее время известно, что гепатит Е встречается в большинстве стран с высоким уровнем дохода и в значительной степени является зоонозной инфекцией. В обзоре проведен анализ актуальных ключевых публикаций и рекомендаций, посвященных диагностике и лечению гепатита Е. В большей степени освещены вопросы диагностики, лечения и профилактики гепатита Е, вызванного генотипами 3 и 4. Показано, что при симптомах острого гепатита на инфекцию вируса гепатита Е (ВГЕ) целесообразно тестировать не только путешественников, возвращающихся из областей, эндемичных для генотипа 1 или 2 (Азия, Африка, Мексика), и беременных, но и всех пациентов, после исключения других причин изменения печеночных тестов. Тестирование на ВГЕ также рекомендуется пациентам с хроническим заболеванием печени с необъяснимым ухудшением течения, с иммуносупрессией и отклонением печеночных тестов, при системных проявлениях со стороны нервной системы. Для диагностики инфекции ВГЕ рекомендуется использовать комбинацию серологического тестирования и методов, основанных на амплификации нуклеиновых кислот. Лечение инфекции ВГЕ включает в себя применение в тяжелых случаях противовирусной терапии; при возможности, для пациентов, перенесших трансплантацию солидных органов, – снижение доз иммуносупрессивных препаратов, для беременных – интенсивную терапию. Профилактика инфекции ВГЕ направлена на лиц с хроническими заболеваниями печени и получающих иммуносупрессивную терапию, которым следует исключить из употребления моллюсков и плохо прожаренное мясо свиньи, кабана и оленя.

Ключевые слова: острый гепатит Е, хронический гепатит Е, иммунодефицит, хроническое заболевание печени, реципиенты трансплантата солидных органов.

Рубрики MESH:

ГЕПАТИТ Е

ОБЗОР

Для цитирования: Бакирова В.Э., Богомолов П.О., Бугверов А.О. и др. Обзор клинических рекомендаций по ведению пациентов с гепатитом Е. Сеченовский вестник. 2019; 10 (3): 45–53. DOI: 10.26442/22187332.2019.3.45-53

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Бакирова Вероника Эдуардовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Адрес: ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1, г. Москва, 129110, Россия

Тел.: 8 (917) 541-96-76

E-mail: drveronikabakirova@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 11.06.2019

Статья принята к печати: 27.08.2019

Overview of clinical guidelines on the management of hepatitis E

Veronika E. Bakirova, Pavel O. Bogomolov, Alexey O. Bueverov, Ekaterina O. Liusina,
Natalia V. Voronkova

Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Abstract

Perceptions of hepatitis E have transformed over the past decade. This infection was common only in some developing countries. It is known now that hepatitis E occurs in most high-income countries and is largely a zoonotic infection. The review analyzes the relevant key publications and recommendations on the diagnosis and treatment of hepatitis E. The

problems of diagnosis, treatment and prevention of hepatitis E caused by genotypes 3 and 4 are highlighted. It is shown that with symptoms of acute hepatitis for hepatitis E virus infection (HEV) it is advisable to test not only travelers returning from areas endemic for 1 or 2 genotypes (Asia, Africa, Mexico) and pregnant women, but also all patients, after excluding other reasons for changing liver tests. Testing for HEV is also recommended for patients with chronic liver disease with unexplained deterioration, for patients with immunosuppression and changes of liver tests, for patients with systemic manifestations of diseases of the nervous system. A combination of serological testing and nucleic acid amplification methods are recommended for the diagnosis of HEV infection. Treatment of HEV infection includes the use of antiviral therapy in severe cases; if possible, for patients who underwent transplantation of solid organs – a reduction in doses of immunosuppressive drugs for pregnant women – intensive therapy. Prevention of HEV infection is aimed at people with chronic liver diseases and receiving immunosuppressive therapy who should be excluded from the use of mollusks and poorly fried pig, boar and deer meat.

Keywords: acute hepatitis E, chronic hepatitis E, immunodeficiency, chronic liver disease, solid organ transplant recipients.

MeSH terms:

HEPATITIS E

REVIEW

For citation: Bakirova V.E., Bogomolov P.O., Bueverov A.O. et al. Overview of clinical guidelines on the management of hepatitis E. Sechenov Medical Journal. 2019; 10 (3): 45–53. DOI: 10.26442/22187332.2019.3.45-53

CONTACT INFORMATION:

Veronika E. Bakirova, Ph.D. in Medicine, Senior Researcher in Hepatology Department, Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute

Address: 61/2 Shepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation

Tel.: 8 (917) 541-96-76

E-mail: drveronikabakirova@gmail.com

The article received: 11.06.2019

The article approved for publication: 27.08.2019

Список сокращений

EASL – European Association for the Study of the Liver (Европейская ассоциация по изучению печени)

IgG, IgM – иммуноглобулины класса G и M

NAT – nucleic acid amplification technologies (методы амплификации нуклеиновых кислот)

анти-ВГЕ – антитела к вирусу гепатита E

ВГЕ – вирус гепатита E

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ЛПП – лекарственно-индуцированное поражение печени

ОГЕ – острый гепатит E

ХГЕ – хронический гепатит E

Представление о гепатите E за последнее десятилетие существенно изменилось. Ранее считалось, что эта инфекция распространена лишь в некоторых развивающихся странах, а в странах с высоким уровнем дохода она встречается только у лиц, возвращающихся из эндемичных районов Азии или Африки. В настоящее время известно, что вирус гепатита E (ВГЕ) встречается в большинстве стран с высоким уровнем дохода и в значительной степени является зоонозной инфекцией, основной хозяин которой – свиньи (характерно для генотипов 3 и 4 вируса) [1–5].

Открытие ВГЕ относится к началу 1980-х годов, когда в советских войсках в Афганистане были зафиксированы крупные вспышки гепатита неясной этиологии. Подтверждение этиологической самостоятельности ВГЕ получено в опыте с самозаражением, проведенным М.С. Балаяном [6]. У него развился острый гепатит, и с помощью электронной

микроскопии в его стуле был обнаружен новый РНК-содержащий вирус [7].

ВГЕ входит в семейство *Hepeviridae*, заражающее млекопитающих, птиц и рыб. Штаммы, которые могут инфицировать людей, принадлежат к роду *Orthohepevirus*, разделенному на четыре вида (А, В, С, D) [8]. Гепатит E у человека вызывают штаммы вида А, который включает 8 генотипов [9]. Два из них – генотипы 1 и 2 – вызывают антропонозную инфекцию. Генотипы 3 и 4 эндемичны для таких видов животных, как домашние свиньи и дикие кабаны. Эти штаммы вызывают зоонозные инфекции у людей при употреблении зараженного мяса или при прямом контакте. Генотип 3 также встречается у кроликов, генотипы 5 и 6 обнаруживались у кабанов, генотип 7 выявлен у пациента, который регулярно употреблял в пищу верблюжье молоко и мясо [10, 11].

Несмотря на отсутствие регистрируемой заболеваемости гепатитом E, результаты исследований,

проведенных в России, указывают на высокую частоту обнаружения антител к ВГЕ (анти-ВГЕ), что свидетельствует о контакте населения с вирусом [12, 13]. Наибольшие показатели серопревалентности отмечены в Бурятии (24,2%), наименьшие — в Европейской части России (9,7%) и Западной Сибири (10,2%). Высокий уровень обнаружения анти-ВГЕ в здоровой популяции указывает на скрытую циркуляцию вируса на территории России, наличие субклинических и недиагностированных форм гепатита Е [14].

Сегодня гепатиту Е посвящено значительное число отечественных и зарубежных научных публикаций, включая монографии и обзоры литературы [1, 11, 15–18]. Появление новых данных диктует необходимость разработки рекомендаций для клинициста по инфекции, вызванной ВГЕ.

Цель обзора: провести анализ актуальных ключевых публикаций и рекомендаций, посвященных диагностике и лечению гепатита Е.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ публикаций по инфекции, вызванной ВГЕ. Поиск производился в Google Scholar, базах данных PubMed, Scopus и Embase. Отобранные статьи включали оригинальные исследования и обзоры, опубликованные в период с января 2000 г. по декабрь 2018 г. Использовались следующие поисковые запросы на русском: «гепатит Е» или «вирус гепатита Е» и «рекомендации»; на английском: “HEV”, “hepatitis E” or “hepatitis E virus” and “guidelines”.

В результате поиска выделено четыре ключевые публикации: две на русском и две на английском языке (табл. 1).

Российские клинические рекомендации по энтеральным гепатитам (гепатит А и гепатит Е) у взрослых некоммерческого партнерства «Национальное научное общество инфекционистов» от 2014 г., действующие на сегодняшний день в Российской Федерации, разработаны для решения задач в медицинских учреждениях, среди которых: проверка на соответствие требований при проведении процедуры лицензирования медицинской организации, установление единых требований к порядку ведения пациентов с энтеральными гепатитами А и Е, разработка стандартов медицинской помощи, в основном для ведения пациентов, инфицированных гепатитами 1 и 2 ВГЕ [18].

В российском аналитическом обзоре «Гепатит Е — актуальные проблемы изучения (2016–2018)» приведено развернутое описание вирусов, составляющих семейство *Hepeviridae*, их эволюция, оценено бремя гепатита Е для здравоохранения в мире, описаны зоонозные резервуары ВГЕ [11].

Наиболее широко современные эпидемиологические данные о гепатите Е представлены в Систе-

Таблица 1. Ключевые публикации по гепатиту Е

Table 1. Key publications on hepatitis E

Автор, год	Основные вопросы, отраженные в публикации
Национальное научное общество инфекционистов, 2014 [18]	Острый гепатит Е (генотипы 1 и 2) в РФ и ближайшем зарубежье: • эпидемиологические данные • патофизиологические аспекты
М.И. Михайлов и соавт., 2019 [11]	Вирусы, составляющие семейство <i>Hepeviridae</i> : • история • эволюция • зоонозные резервуары ВГЕ Бремя гепатита Е для здравоохранения в мире
Всемирная организация здравоохранения, 2014 [2]	Острый гепатит Е в разных странах и регионах: • заболеваемость • распространенность • тяжелые исходы
EASL, 2019 [1]	Острый и хронический гепатит Е: • эпидемиология • группы риска • диагностика • лечение • профилактика

матическом обзоре по вопросам гепатита Е в мире Всемирной организации здравоохранения [2].

Важным событием 2018 г. стала публикация Клинических рекомендаций по ведению пациентов с гепатитом Е Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver — EASL) [1]. В них впервые отражены вопросы групп риска, диагностики, лечения и профилактики не только острого гепатита Е (ОГЕ), но и хронического гепатита Е (ХГЕ); приводятся данные экономически развитых стран, что дает возможность рассматривать их как актуальные для России.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эпидемиология

Генотипы 1 и 2 ВГЕ выступают причиной антропонозной инфекции с фекально-оральным путем передачи (через загрязненную воду). Эндемичными регионами являются: Азия (генотип 1), Африка (генотипы 1 и 2) и Мексика (генотип 2).

Для генотипов 3 и 4 источником инфекции могут быть свиньи, кабаны, олени, моллюски; для генотипа 7 — кролики, верблюды. Истинным основным хозяином ВГЕ являются свиньи. Важнейшим путем заражения служит употребление зараженных продуктов из свинины, которые были недожарены или приготовлены без прогревания пищи, например сушеные на воздухе колбасы, такие как филадельфия, которая является кулинарным деликатесом на юге Европы. Однако существуют и другие возможные пути инфицирования человека. Так, зара-

женные свиньи выделяют огромное количество ВГЕ с калом, что приводит к загрязнению окружающей среды, включая водоемы. Поэтому ВГЕ может быть обнаружен в моллюсках и салатах, приготовленных с зараженной водой. Не так давно в Европе выделили «горячие точки» инфекции ВГЕ: Юго-запад Франции, Нидерланды, Шотландия, Западная Германия, Чехия, Абруццо, Центральная Италия, Западная и Центральная Польша [1].

Передача ВГЕ также возможна при гемотрансфузии, что следует учитывать в клинической практике. Такой путь передачи зарегистрирован для генотипа 3 во многих странах Европы и генотипов 3 и 4 – в Японии. В большинстве случаев инфекция, передаваемая при гемотрансфузии, протекает бессимптомно.

Основываясь на частоте выявления анти-ВГЕ, в Европе ежегодно регистрируется около 2 млн случаев инфицирования местного населения гепатитом Е [19]. В странах с высоким уровнем дохода, включая Европу, гепатит Е является в основном местной зоонозной инфекцией [1, 2]. Во Франции в 2014 г. насчитывалось около 2 тыс. лабораторно подтвержденных случаев гепатита Е, из них 99% были вызваны генотипом 3 ВГЕ.

Результаты исследования, проведенного в России, свидетельствуют о высокой частоте выявления анти-ВГЕ среди лиц с иммунодефицитными состояниями. Наибольшая серопревалентность маркеров инфекции ВГЕ зарегистрирована у пациентов с инфекцией вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) – 33%, меньше у пациентов гематологических отделений – 15% и реципиентов почечного трансплантата – 12% [14].

У реципиентов крови и ее компонентов риск развития хронического гепатита выше при иммуносупрессии. Наличие анти-ВГЕ иммуноглобулина (Ig) G у реципиента не защищает его от инфицирования при гемотрансфузии, поскольку низкие уровни антител, по-видимому, не предотвращают повторное инфицирование. В связи с этим в Ирландии, Великобритании, Нидерландах, Франции и Японии введен всеобщий, целевой или частичный скрининг доноров на ВГЕ [1]. В настоящее время еще не разработаны рекомендации по скринингу на ВГЕ для доноров органов.

Острый гепатит Е

Генотипы 1 и 2 ВГЕ обычно вызывают непродолжительный, саморазрешающийся ОГЕ у молодых людей, который клинически неотличим от других острых вирусных гепатитов. Инкубационный период длится от 15 до 60 дней.

Летальность среди беременных женщин от ОГЕ, осложненного печеночной недостаточностью, составляет около 25%. Причина значительной летальности беременных до сих пор не установлена. Неко-

торые исследования демонстрируют также высокую смертность пациентов с хронической патологией печени, у которых развивается инфекция ВГЕ [1, 2].

Острая инфекция, вызванная генотипом 3 ВГЕ, протекает в подавляющем большинстве случаев бессимптомно. Менее чем у 5% развиваются симптомы острого гепатита с повышением сывороточных трансаминаз, желтухой и неспецифическими симптомами, такими как усталость, зуд и тошнота.

У иммунокомпетентных пациентов с ОГЕ элиминация вируса происходит спонтанно, однако было несколько сообщений о случаях с более длительной вирусемией. ОГЕ, вызванный генотипами 3 и 4, как правило, страдают пожилые мужчины [20]. Одно из возможных объяснений этому заключается в том, что клинически выраженный гепатит чаще проявляется у пациентов с субклиническим стеатозом или фиброзом печени. ОГЕ опасен для пациентов с хроническими заболеваниями печени, так как может приводить к манифестации или усугублению печеночной недостаточности [21, 22]. Имеются единичные сообщения о случаях ОГЕ, вызванных генотипами 3 и 4, во время беременности, при этом показатели летальности оказываются не выше, чем в общей популяции.

Хронический гепатит Е

Хроническая инфекция, вызванная генотипами 1 и 2 ВГЕ, не зарегистрирована. При инфицировании генотипом 3 или 4 пациентов с врожденной либо приобретенной иммуносупрессией элиминация ВГЕ может не произойти, и в ряде случаев развивается ХГЕ – персистенция репликации ВГЕ в течение 6 мес и более [23–25]. В наблюдательном исследовании, проведенном среди реципиентов трансплантата солидных органов, отмечено, что спонтанный клиренс ВГЕ происходил только в течение первых 3 мес после заражения [26]. Исходя из этого реципиенты трансплантата солидных органов с вирусемией в течение более 3 мес после инфицирования ВГЕ могут рассцениваться как хронически инфицированные и рассматриваться в качестве кандидатов на лечение [27].

В большинстве случаев хроническая инфекция ВГЕ протекает бессимптомно. Клиническая картина ХГЕ в основном описана у лиц после трансплантации органов, но она аналогична и в других группах пациентов с иммуносупрессией, включая ВИЧ-инфицированных, пациентов с гематологическими и ревматологическими заболеваниями, получающих иммуносупрессивную терапию. При ВИЧ-инфекции ХГЕ в основном описан у пациентов с количеством CD4⁺ Т-клеток менее 200/мм³. Необходимо отметить, что при иммунодефиците далеко не всегда определяются анти-ВГЕ IgM и IgG, поэтому для диагностики инфекции рекомендуется использовать методы амплификации нуклеиновых

Таблица 2. Внепеченочные проявления острого и хронического гепатита E

Table 2. Extrahepatic manifestations of acute and chronic hepatitis E

Система	Клинический синдром
Нервная	Невропатическая амиотрофия* Синдром Гийена–Барре* Менингоэнцефалит* Множественный мононеврит Миозит Паралич Белла, вестибулярный неврит и периферическая нейропатия
Мочевыделительная*	Мембранопролиферативный и мембранозный гломерулонефрит IgA-нефропатия
Кровотворная	Тромбоцитопения Моноклональная иммуноглобулинемия Криоглобулинемия Апластическая анемия Гемолитическая анемия
Другие	Острый панкреатит Артрит Миокардит Аутоиммунный тиреоидит

*Существуют убедительные доказательства причинной роли ВГЕ. Для других внепеченочных проявлений причинность предполагается.

*There is good evidence to support a causal role for HEV and these associated conditions. For the other extrahepatic manifestations, causality remains to be established.

кислот (nucleic acid amplification technologies – NAT). У некоторых реципиентов трансплантата солидных органов, инфицированных генотипом 3 ВГЕ, наблюдалось быстрое прогрессирование фиброза печени, приводящее к циррозу, и в некоторых случаях – к декомпенсации и смерти.

Внепеченочные проявления

У пациентов с ОГЕ, вызванным генотипом 1 и 3, описаны также случаи тяжелой тромбоцитопении. Внепеченочные проявления, такие как неврологические изменения и повреждение почек, наблюдаются при острой и хронической инфекции ВГЕ. Неврологическая патология включает невропатическую амиотрофию, синдром Гийена–Барре, энцефалит/миелит, множественный мононеврит, паралич Белла, вестибулярный неврит, миозит и периферическую нейропатию [22, 28, 29]. ВГЕ может вызывать гломерулонефрит как у иммунокомпетентных пациентов, так и у пациентов с иммуносупрессией. После элиминации вируса (спонтанной или после терапии) функция почек улучшается и уровень протеинурии снижается [30]. У пациентов с ХГЕ также может наблюдаться криоглобулинемия, которая исчезает после элиминации вируса (табл. 2) [31].

Лабораторная диагностика

У иммунокомпетентных пациентов анти-ВГЕ IgM появляются через 3 нед после инфицирования и сохраняются в течение 2–6 мес после инфицирования и свидетельствуют об остром гепатите E, в то время как IgG сохраняются в крови более длительное время и увеличение их титра в парных сыворотках не менее чем в 4 раза также может свидетельствовать об острой инфекции [18]. Примерно через 3 нед после инфицирования в крови и кале начинает обнаруживаться РНК ВГЕ.

У пациентов с иммуносупрессией анти-ВГЕ зачастую не обнаруживаются, поэтому определение РНК (NAT-тесты) является единственным надежным способом диагностики [32]. К сожалению, на сегодняшний день в России диагностика инфекции ВГЕ у иммунокомпрометированных пациентов затруднена и основывается только на определении анти-ВГЕ класса IgM и IgG в связи с отсутствием как отечественных, так и коммерческих и зарегистрированных импортных тест-систем для выявления РНК ВГЕ [33].

Доноров крови на ВГЕ проверяют с помощью NAT-систем. Необходимость такой проверки основывается на местной оценке риска и экономической эффективности, которые могут значительно варьировать в зависимости от географического местоположения.

Дифференциальная диагностика

При подозрении на инфекцию, вызванную ВГЕ, дифференциальную диагностику необходимо проводить с заболеваниями, протекающими с гепатоцеллюлярным повреждением: другими вирусными гепатитами, аутоиммунным гепатитом, лекарственно-индуцированным поражением печени (ЛПП). Выявление цитолитического синдрома при беременности требует сбора эпидемиологического анамнеза для решения вопроса о включении ОГЕ в круг дифференциально-диагностического поиска.

Дифференциальный диагноз с ОГЕ следует проводить при подозрении на ЛПП у пациентов, принимающих большое количество лекарственных препаратов (пожилые, пациенты, получающие иммуносупрессию) [34]. В когортном исследовании в Великобритании установлено, что в 13% случаев диагноз ЛПП являлся ошибочным и у пациентов таким образом протекал ОГЕ, обусловленный генотипом 3 [35]. Подобные ошибки весьма вероятны, так как и лекарственный гепатит, и ОГЕ (генотипы 3 и 4) чаще наблюдаются у пожилых, имеющих коморбидные состояния. Поэтому важно отметить, что при установлении диагноза ЛПП, особенно у пациентов с преобладанием повышения сывороточных трансаминаз над щелочной фосфатазой, необходимо исключить ОГЕ.

Лечение

ОГЕ обычно не требует проведения противовирусной терапии, ее назначение рекомендуется при тяжелом ОГЕ или при развитии инфекции на фоне хронической печеночной недостаточности.

Беременные женщины с ОГЕ генотипов 1 или 2 должны получать интенсивную терапию и в случае развития печеночной недостаточности переводиться в центры трансплантации печени.

Реципиенты трансплантата солидных органов с ХГЕ, у которых элиминация вируса произошла спонтанно, получали более низкую дозу такролимуса и стероидов [36]. Это привело к предположению о том, что снижение иммуносупрессивной нагрузки (если это возможно), особенно препаратов с Т-клеточной направленностью, может рассматриваться в качестве рационального терапевтического подхода. Продемонстрировано, что такая тактика обеспечивает элиминацию вируса почти у 1/3 хронически инфицированных реципиентов трансплантата солидных органов [37, 38].

Для лечения небольшого числа реципиентов трансплантата печени успешно использован пегилированный интерферон-альфа, при этом вирусологический ответ наступал после трехмесячного курса терапии [1]. Однако интерферон противопоказан реципиентам трансплантата почек, поджелудочной железы, сердца и легких в связи с риском острого отторжения.

Наиболее широко в лечении ХГЕ у реципиентов трансплантата солидных органов применяется монотерапия рибавирином [39–42]. В многоцентровом ретроспективном исследовании, включавшем 59 реципиентов, получавших рибавирин в средней дозе 600 мг/сут в течение 3 мес, устойчивый вирусологический ответ достигнут у 78%. Назначение рибавирина на 6 мес при рецидиве инфекции приводило к стойкому ответу [42]. Однако оптимальная продолжительность терапии рибавирином до сих пор не определена. Кроме того, у ряда пациентов необходима коррекция дозы в соответствии с уровнем гемоглобина и скоростью клубочковой фильтрации.

В лечении ХГЕ у других больных с иммуносупрессией, в частности с гематологическими заболеваниями или ВИЧ-инфекцией, хорошую эффективность продемонстрировали пегилированный интерферон-альфа, рибавирин или их комбинация [1].

Профилактика

ВГЕ инактивируется при температуре 70°C в течение 2 мин, в то время как при комнатной температуре он может сохраняться 28 дней.

В 2011 г. в Китае зарегистрирована вакцина против HEV. Она показала эффективность для профилактики острого гепатита, вызванного генотипами 1 и 4 вируса. Однако сведений об эффективности и

безопасности вакцины у пациентов с иммуносупрессией и хронической патологией печени на сегодняшний день пока не получено [1, 2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До выпуска новых российских регламентирующих документов клиницисту в практической деятельности можно применять основные рекомендации EASL по ведению пациентов с гепатитом E [1].

На инфекцию ВГЕ целесообразно тестировать пациентов, имеющих:

1. Симптомы острого гепатита:
 - путешественники, возвращающиеся из областей, эндемичных для генотипов 1 или 2 (Азия, Африка, Мексика);
 - после исключения других причин изменения печеночных тестов у:
 - беременных,
 - всех остальных групп пациентов;
 - после трансфузии препаратов крови.
2. Хроническое заболевание печени с необъяснимым ухудшением течения.
3. Иммунодефицит и необъяснимое отклонение печеночных тестов.
4. Системные проявления:
 - невралгическую амиотрофию;
 - синдром Гийена–Барре;
 - энцефалит/миелит.

Для диагностики инфекции ВГЕ рекомендуется использовать комбинацию:

- 1) серологического тестирования;
- 2) NAT-тестирования.

Учитывая отсутствие в России NAT-тестов для определения РНК ВГЕ, в случае отсутствия иммуносупрессии можно ориентироваться на появление анти-ВГЕ класса IgM или четырехкратное нарастание титра IgG. Для улучшения диагностики инфекции ВГЕ в России, в особенности у пациентов, перенесших трансплантацию солидных органов и ВИЧ-инфицированных, необходимы разработка и регистрация тест-систем для выявления РНК ВГЕ.

Лечение инфекции ВГЕ включает в себя:

- 1) противовирусную терапию рибавирином в случаях:
 - тяжелого ОГЕ,
 - развития ОГЕ на фоне хронической печеночной недостаточности,
 - сохраняющейся в течение 3 мес после ОГЕ репликации вируса;
- 2) при ХГЕ у пациентов, перенесших трансплантацию солидных органов, при возможности, снижение доз иммуносупрессивных препаратов;
- 3) у беременных с ОГЕ, вызванным генотипом 1 или 2, — интенсивную терапию; в случае развития печеночной недостаточности — рассмотрение возможности трансплантации печени.

У пациентов после трансплантации печени с инфекцией ВГЕ, которые не ответили на терапию рибавирином, может быть рассмотрен вопрос о назначении пегилированного интерферона.

Профилактика инфекции ВГЕ в первую очередь направлена на лиц с врожденной или приобретенной иммуносупрессией и хроническими заболеваниями печени, которым следует рекомендо-

вать исключить из употребления плохо прожаренное мясо (свинины, кабана и оленины) и моллюсков.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 2018; 68 (6): 1256–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.005
2. A systematic review on hepatitis E virus globally 2014. URL: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/7_summary_HEV_systematic_review.pdf, free (accessed 10.05.2019)
3. Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 698–709. DOI: 10.1016/S1473-3099(08)70255-X
4. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F et al. Hepatitis E. *Lancet* 2012; 379: 2477–88. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61849-7
5. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27: 116–38. DOI: 10.1128/CMR.00057-13
6. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983; 20: 23–31. DOI: 10.1159/000149370
7. Reyes GR, Purdy MA, Kim JP et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 1990; 247: 1335–9. DOI: 10.1126/science.2107574
8. Smith DB, Simmonds P et al. International Committee on Taxonomy of Viruses Hepeviridae Study Group. Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *J Gen Virol* 2014; 95: 2223–32. DOI: 10.1099/vir.0.068429-0
9. Purdy MA, Harrison TJ, Jameel S et al. ICTV virus taxonomy profile: hepeviridae. *J Gen Virol* 2017; 98: 2645–6. DOI: 10.1099/jgv.0.000940
10. Lee GH, Tan BH, Teo EC et al. Chronic infection with camelid hepatitis E virus in a liver transplant recipient who regularly consumes camel meat and milk. *Gastroenterology* 2016; 150: 355–7, e353. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.10.048
11. Михайлов М.И., Малинникова Е.Ю., Кюрегян К.К., Поляков А.Д. Гепатит Е – актуальные проблемы изучения (2016–2018). Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2019; 8 (1): 74–83. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-11010
12. Полянина А.В., Быстрова Т.Н. Сравнительная эпидемиологическая характеристика гепатит А- и гепатит Е-инфекции на территории умеренного климата. Медицинский альманах. 2011; 4 (17): 29–31.
13. Семенов Т.А., Борисова В.Н., Зубкин М.Л. и др. Оценка интенсивности циркуляции вируса гепатита Е на территории России. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013; 1: 15–22.
14. Семенов Т.А., Зубкин М.Л., Борисова В.Н. и др. Распространенность маркеров гепатита Е среди больных с соматической и инфекционной патологией. Инфекционные болезни. 2014; 12 (1): 27–33.
15. Capai L, Charrel R, Falchi A. Hepatitis E in high-income countries: what do we know? And what are the knowledge gaps? *Viruses* 2018; 10 (6). pii: E285. DOI: 10.3390/v10060285
1. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 2018; 68 (6): 1256–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.005
2. A systematic review on hepatitis E virus globally 2014. URL: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/7_summary_HEV_systematic_review.pdf, free (accessed 10.05.2019)
3. Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 698–709. DOI: 10.1016/S1473-3099(08)70255-X
4. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F et al. Hepatitis E. *Lancet* 2012; 379: 2477–88. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61849-7
5. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27: 116–38. DOI: 10.1128/CMR.00057-13
6. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983; 20: 23–31. DOI: 10.1159/000149370
7. Reyes GR, Purdy MA, Kim JP et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 1990; 247: 1335–9. DOI: 10.1126/science.2107574
8. Smith DB, Simmonds P et al. International Committee on Taxonomy of Viruses Hepeviridae Study Group. Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *J Gen Virol* 2014; 95: 2223–32. DOI: 10.1099/vir.0.068429-0
9. Purdy MA, Harrison TJ, Jameel S et al. ICTV virus taxonomy profile: hepeviridae. *J Gen Virol* 2017; 98: 2645–6. DOI: 10.1099/jgv.0.000940
10. Lee GH, Tan BH, Teo EC et al. Chronic infection with camelid hepatitis E virus in a liver transplant recipient who regularly consumes camel meat and milk. *Gastroenterology* 2016; 150: 355–7, e353. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.10.048
11. Mikhailov M.I., Malinnikova E.Iu., Kiuregian K.K., Poliakov A.D. Gepatit E – aktual'nye problemy izucheniia (2016–2018). Infektsionnye bolezni: novosti, mneniia, obuchenie / Hepatitis E – topical issues of study (2016–2018). Infectious diseases: news, opinions, education. 2019; 8 (1): 74–83. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-11010 [in Russian]
12. Polianina A.V., Bystrova T.N. Sravnitel'naia epidemiologicheskaiia kharakteristika hepatit A- i hepatit E-infektsii na territorii umerennogo klimata. Meditsinskii al'manakh / Comparative epidemiological characteristics of hepatitis A and hepatitis E infections in a temperate climate. Medical Almanac. 2011; 4 (17): 29–31 [in Russian]
13. Semenenko T.A., Borisova V.N., Zubkin M.L. et al. Otsenka intensivnosti tsirkulatsii virusa hepatita E na territorii Rossii. Epidemiologiia i vaktsinoprofilaktika / Seroprevalence of hepatitis E virus in Russia. Epidemiology and vaccinal prevention. 2013; 1: 15–22. [in Russian]
14. Semenenko T.A., Zubkin M.L., Borisova V.N. et al. Rasprostranennost' markerov hepatita E sredi bol'nykh s somaticheskoi i infektsionnoi patologiei. Infektsionnye bolezni / The prevalence of hepatitis E markers among patients with somatic and infectious diseases. Infectious diseases. 2014; 12 (1): 27–33. [in Russian]
15. Capai L, Charrel R, Falchi A. Hepatitis E in high-income countries: what do we know? And what are the knowledge gaps? *Viruses* 2018; 10 (6). pii: E285. DOI: 10.3390/v10060285

16. Syed SF, Zhao Q, Umer M et al. Past, present and future of hepatitis E virus infection: Zoonotic perspectives. *Microb Pathog* 2018; 119: 103–8. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.03.051
17. Dalton HR, Izopet J. Transmission and epidemiology of hepatitis E virus genotype 3 and 4 Infections. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018; 8 (11): pii: a032144. DOI: 10.1101/cshperspect.a032144
18. Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов». Клинические рекомендации. Энтеральные гепатиты (гепатит А и гепатит Е) у взрослых. 2014. URL: http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Hep_A-E.pdf
19. Adlhoch C, Avellon A, Baylis SA et al. Hepatitis E virus: Assessment of the epidemiological situation in humans in Europe, 2014/15. *J Clin Virol* 2016; 82: 9–16. DOI: 10.1016/j.jcv.2016.06.010
20. Dalton HR, Stableforth W, Thuraiarah P et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 784–90. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f5195a
21. Haim-Boukoba S, Coilly A, Sebah M et al. Hepatitis E infection in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Liver Int* 2015; 35: 870–5. DOI: 10.1111/liv.12610
22. Малинникова Е.Ю., Кюрегян К.К., Поляков А.Д. и др. Вирусный гепатит Е. Современный взгляд на проблему. Медицина экстремальных ситуаций. 2018; 20 (3): 293–9.
23. Kamar N, Selves J, Mansuy JM et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008; 358: 811–7. DOI: 10.1056/NEJMoa0706992
24. Kamar N, Mansuy JM, Cointault O et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients. *Am J Transplant* 2008; 8: 1744–8. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02286.x
25. Gerolami R, Moal V, Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med* 2008; 358: 859–60. DOI: 10.1056/NEJMc0708687
26. Kamar N, Rostaing L, Legrand-Abravanel F, Izopet J. How should hepatitis E virus infection be defined in organ-transplant recipients? *Am J Transplant* 2013; 13: 1935–6. DOI: 10.1111/ajt.12253
27. Meisner S, Polywka S, Memmler M et al. Definition of chronic hepatitis E after liver transplant conforms to convention. *Am J Transplant* 2015; 15: 3011–2. DOI: 10.1111/ajt.13428
28. Dalton HR, Kamar N, van Eijk JJ et al. Hepatitis E virus and neurological injury. *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 77–85. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.234
29. Stevens O, Claes KG, Poesen K et al. Diagnostic challenges and clinical characteristics of hepatitis E virus-associated Guillain-Barre syndrome. *JAMA Neurol* 2017; 74: 26–33. DOI: 10.1001/jama-neurol.2016.3541
30. Stevens O, Claes KG, Poesen K et al. Diagnostic challenges and clinical characteristics of hepatitis E virus-associated Guillain-Barre syndrome. *JAMA Neurol* 2017; 74: 26–33. DOI: 10.1001/jama-neurol.2016.3541
31. Bazerbachi F, Leise MD, Watt KD et al. Systematic review of mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis E virus infection: association or causation? *Gastroenterol Rep* 2017; 5: 178–84. DOI: 10.1093/gastro/gox021
32. Montpellier C, Wychowski C, Sayed IM et al. Hepatitis E virus life-cycle and identification of 3 forms of the ORF2 capsid protein. *Gastroenterology* 2018; 154: 211–23, e218. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.09.020
33. Шилова В.С., Рыбалкина Т.Н., Семененко Т.А. и др. Вирусный гепатит Е у лиц со вторичными иммунодефицитами. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2014; 16 (3): 195–201.
34. Syed SF, Zhao Q, Umer M et al. Past, present and future of hepatitis E virus infection: Zoonotic perspectives. *Microb Pathog* 2018; 119: 103–8. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.03.051
35. Dalton HR, Izopet J. Transmission and epidemiology of hepatitis E virus genotype 3 and 4 Infections. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018; 8 (11): pii: a032144. DOI: 10.1101/cshperspect.a032144
36. Некommercheskoe partnerstvo "Natsional'noe nauchnoe obshchestvo infektsionistov" Klinicheskie rekomendatsii. Enteral'nye gepatity (gepatit a i gepatit E) u vzroslykh / Nonprofit partnership National Scientific Society of Infectious Disease. Clinical recommendations for enteric hepatitis (hepatitis A and hepatitis E) in adults. 2014. URL: http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Hep_A-E.pdf [in Russian]
37. Adlhoch C, Avellon A, Baylis SA et al. Hepatitis E virus: Assessment of the epidemiological situation in humans in Europe, 2014/15. *J Clin Virol* 2016; 82: 9–16. DOI: 10.1016/j.jcv.2016.06.010
38. Dalton HR, Stableforth W, Thuraiarah P et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 784–90. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f5195a
39. Haim-Boukoba S, Coilly A, Sebah M et al. Hepatitis E infection in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Liver Int* 2015; 35: 870–5. DOI: 10.1111/liv.12610
40. Malinnikova E.Iu., Kiuregian K.K., Poliakov A.D. et al. Virusnyi gepatit E. Sovremennyyi vzgliad na problemu. Meditsina ekstremal'nykh situatsii / Viral hepatitis E. Modern view of the problem. Medicine of extreme situations. 2018; 20 (3): 293–9. [in Russian]
41. Kamar N, Selves J, Mansuy JM et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008; 358: 811–7. DOI: 10.1056/NEJMoa0706992
42. Kamar N, Mansuy JM, Cointault O et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients. *Am J Transplant* 2008; 8: 1744–8. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02286.x
43. Gerolami R, Moal V, Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med* 2008; 358: 859–60. DOI: 10.1056/NEJMc0708687
44. Kamar N, Rostaing L, Legrand-Abravanel F, Izopet J. How should hepatitis E virus infection be defined in organ-transplant recipients? *Am J Transplant* 2013; 13: 1935–6. DOI: 10.1111/ajt.12253
45. Meisner S, Polywka S, Memmler M et al. Definition of chronic hepatitis E after liver transplant conforms to convention. *Am J Transplant* 2015; 15: 3011–2. DOI: 10.1111/ajt.13428
46. Dalton HR, Kamar N, van Eijk JJ et al. Hepatitis E virus and neurological injury. *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 77–85. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.234
47. Stevens O, Claes KG, Poesen K et al. Diagnostic challenges and clinical characteristics of hepatitis E virus-associated Guillain-Barre syndrome. *JAMA Neurol* 2017; 74: 26–33. DOI: 10.1001/jama-neurol.2016.3541
48. Stevens O, Claes KG, Poesen K et al. Diagnostic challenges and clinical characteristics of hepatitis E virus-associated Guillain-Barre syndrome. *JAMA Neurol* 2017; 74: 26–33. DOI: 10.1001/jama-neurol.2016.3541
49. Bazerbachi F, Leise MD, Watt KD et al. Systematic review of mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis E virus infection: association or causation? *Gastroenterol Rep* 2017; 5: 178–84. DOI: 10.1093/gastro/gox021
50. Montpellier C, Wychowski C, Sayed IM et al. Hepatitis E virus life-cycle and identification of 3 forms of the ORF2 capsid protein. *Gastroenterology* 2018; 154: 211–23, e218. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.09.020
51. Shilova V.S., Rybalkina T.N., Semenenko T.A. et al. Virusnyi gepatit E u lits so vtorichnymi immunodefitsitami. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya / Viral Hepatitis E in patients with secondary immunodeficiency. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2014; 16 (3): 195–201. [in Russian]

34. *Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ et al.* Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2011; 141: 1665–72, e1–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.051
35. *Dalton HR, Fellows HJ, Stableforth W et al.* The role of hepatitis E virus testing in drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1429–35. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03504.x
36. *Kamar N, Abravanel F, Selves J et al.* Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-E virus infection after organ transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 353–60. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181c4096c
37. *Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB et al.* Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 2011; 140: 1481–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.050
38. *Kamar N, Abravanel F, Selves J et al.* Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-E virus infection after organ transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 353–60. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181c4096c
39. *Mallet V, Nicand E, Sultanik P et al.* Brief communication: case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E. *Ann Intern Med* 2010; 153: 85–9. DOI: 10.7326/0003-4819-153-2-201007200-00257
40. *Kamar N, Rostaing L, Abravanel F et al.* Ribavirin therapy inhibits viral replication in patients with chronic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 2010; 139: 1612–8. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.08.002
41. *Pischke S, Hardtke S, Bode U et al.* Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a singlecentre experience. *Liver Int* 2013; 33: 722–6. DOI: 10.1111/liv.12114
42. *Kamar N, Mallet V, Izopet J.* Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection. *N Engl J Med* 2014; 370 (25): 2447–8. DOI: 10.1056/NEJMc1405191
34. *Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ et al.* Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2011; 141: 1665–72, e1–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.051
35. *Dalton HR, Fellows HJ, Stableforth W et al.* The role of hepatitis E virus testing in drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1429–35. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03504.x
36. *Kamar N, Abravanel F, Selves J et al.* Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-E virus infection after organ transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 353–60. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181c4096c
37. *Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB et al.* Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 2011; 140: 1481–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.050
38. *Kamar N, Abravanel F, Selves J et al.* Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-E virus infection after organ transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 353–60. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181c4096c
39. *Mallet V, Nicand E, Sultanik P et al.* Brief communication: case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E. *Ann Intern Med* 2010; 153: 85–9. DOI: 10.7326/0003-4819-153-2-201007200-00257
40. *Kamar N, Rostaing L, Abravanel F et al.* Ribavirin therapy inhibits viral replication in patients with chronic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 2010; 139: 1612–8. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.08.002
41. *Pischke S, Hardtke S, Bode U et al.* Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a singlecentre experience. *Liver Int* 2013; 33: 722–6. DOI: 10.1111/liv.12114
42. *Kamar N, Mallet V, Izopet J.* Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection. *N Engl J Med* 2014; 370 (25): 2447–8. DOI: 10.1056/NEJMc1405191

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бакирова Вероника Эдуардовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения гепатологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4360-2613>

Богомолов Павел Олегович, канд. мед. наук, руководитель отделения гепатологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

Буверов Алексей Олегович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения гепатологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Люсина Екатерина Олеговна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения гепатологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-638X>

Воронкова Наталья Васильевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения гепатологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8173-3542>

Veronika E. Bakirova, Ph.D. in Medicine, Senior Researcher in Hepatology Department, Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4360-2613>

Pavel O. Bogomolov, Ph.D. in Medicine, the Head of Hepatology Department, Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

Alexey O. Bueverov, Doctor of Medicine, Leading Researcher in Hepatology Department, Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Ekaterina O. Liusina, Ph.D. in Medicine, Senior Researcher in Hepatology Department, Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-638X>

Natalia V. Voronkova, Ph.D. in Medicine, Senior Researcher in Hepatology Department, Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8173-3542>

Клинический случай эндоскопического трансназального лечения краниофарингиомы в детском возрасте

А.А. Суфианов^{1,2}, И.П. Саламов², Ю.А. Якимов^{1,2}, Р.А. Суфианов², Р.Р. Рустамов^{1,2},
М.М. Абдумажитова^{1,2}

¹ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России, г. Тюмень, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

Аннотация

Введение. Краниофарингиома (КФ) – самая распространенная неглиальная доброкачественная внутримозговая опухоль среди детей, которую можно удалить как микрохирургическим, так и эндоскопическим методами.

Описание случая. Пациентка 16 лет госпитализирована с жалобами на снижение остроты зрения и распирающую головную боль. По данным нейровизуализации выявлена КФ размером до 33,5×21×23 мм, компремирующая хиазму, супраселлярную цистерну и дно третьего желудочка. Проведена операция удаления опухоли трансназальным эндоскопическим методом. Широкая диссекция опухоли и бимануальная эндоскопическая препаровка позволили сохранить гипоталамус и стебель гипофиза. Гистологическое исследование удаленной опухоли выявило адамантиноподобную КФ I степени злокачественности по классификации Всемирной организации здравоохранения. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений, по данным нейровизуализации: ложе опухоли заполнено содержимым жировой плотности. Контрольное обследование через год не выявило продолженного роста. Отмечено неврологическое улучшение в виде отсутствия головной боли, улучшения остроты зрения на правом глазу, гормональных нарушений не выявлено.

Обсуждение. Трансназальный эндоскопический метод удаления объемных образований хиазмально-селлярной области (ХСО) у детей редко используется в практике из-за анатомических особенностей. Наш опыт показал хорошие послеоперационные результаты этой методики при лечении КФ у детей и мы считаем, что это перспективный метод лечения при данной патологии. Но при этом мы не можем утверждать, что метод подойдет во всех случаях объемных образований ХСО, так при размере опухоли более 35 мм мы прибегаем к микрохирургической технике, потому что в таком случае трансназальный подход не обеспечивает тотальное удаление опухоли.

Ключевые слова: транссфеноидальный доступ, краниофарингиома у детей, трансназальная эндоскопическая хирургия, хирургия основания черепа, детская нейрохирургия.

Рубрики MESH:

КРАНИОФАРИНГИОМА - ХИРУРГИЯ

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ МАЛОИНВАЗИВНЫЕ - МЕТОДЫ

ДЕТИ

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

Для цитирования: Суфианов А.А., Саламов И.П., Якимов Ю.А. и др. Клинический случай эндоскопического трансназального лечения краниофарингиомы в детском возрасте. Сеченовский вестник. 2019; 10 (3): 54–60. DOI: 10.26442/22187332.2019.3.54-60

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Суфианов Альберт Акрамович, д-р мед. наук, профессор, глав. врач ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (г. Тюмень); зав. кафедрой нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 4-й км Червишевского тракта, д. 5, Тюмень, 625032, Российская Федерация

Тел.: +7 (3452) 293-70-7

E-mail: sufianov@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 18.03.2019

Статья принята к печати: 27.08.2019

Clinical case of endoscopic transnasal treatment of craniopharyngioma in children and adolescents

Albert A. Sufianov^{1,2}, Ibrahim P. Salamov², Iuriy A. Iakimov^{1,2}, Rinat A. Sufianov²,
Rakhmonzhon R. Rustamov^{1,2}, Malika M. Abdumazhitova^{1,2}

¹Federal Center of Neurosurgery, Tyumen, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Craniopharyngioma (CF) is the most common non-glial benign intracerebral tumor among children, which can be removed by both microsurgical and endoscopic methods.

Case report. A 16-year-old patient was hospitalized with complaints of decreased visual acuity and a bursting headache. Based on neuroimaging data, CF of size up to 33.5×21×23 mm was detected that compressed chiasm, a suprasellar cistern and the bottom of the third ventricle. Surgery was performed to remove the tumor using transnasal endoscopic approach. Wide dissection of the tumor and bimanual endoscopic preparation made it possible to preserve the hypothalamus and the pituitary stalk. Histological examination of the removed tumor revealed an adamantane-like CF of the first degree of malignancy according to the WHO classification. The early postoperative period was uneventful, according to neuroimaging: the tumor bed was filled with content of fat density. A follow-up examination taken a year later did not reveal continued growth. Neurological improvement in the absence of a headache was confirmed, along with an improvement in visual acuity in the right eye, no hormonal disorders were found.

Discussion. The transnasal endoscopic method for the removal of volumetric formations of the parasellar region in children is rarely used in practice due to the anatomical features. Our experience has shown good postoperative results of this technique in the treatment of CF in children, and we believe that this is a promising method of treatment for this pathology. But at the same time, we cannot argue that the method is suitable in all cases of parasellar tumour, so if the tumor size is more than 35 mm, we resort to the microsurgical technique, because in this case the transnasal approach does not provide total tumor removal.

Keywords: transsphenoidal approach, craniopharyngioma in children, transnasal endoscopic surgery, skull base surgery, pediatric neurosurgery.

MeSH terms:

CRANIOPHARYNGIOMA - SURGERY

MINIMALLY INVASIVE SURGICAL PROCEDURES - METHODS

CHILD

CASE REPORTS

For citation: Sufianov A.A., Salamov I.P., Iakimov Iu.A. et al. Clinical case of endoscopic transnasal treatment of craniopharyngioma in children and adolescents. Sechenov Medical Journal. 2019; 10 (3): 54–60. DOI: 10.26442/22187332.2019.3.54-60

CONTACT INFORMATION:

Albert A. Sufianov, Doctor of Medical Science, Professor, Chief of Federal Center of Neurosurgery, Tyumen; Head of Neurosurgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 5; 4th km Chervyshevskogo tract, Tyumen, 625032, Russian Federation

Tel.: +7 (3452) 293-70-7

E-mail: sufianov@gmail.com

The article received: 18.03.2019

The article approved for publication: 27.08.2019

Список сокращений

КТ – компьютерная томография

КФ – краниофарингиома

МРТ – магнитно-резонансная томография

ТНЭХ – трансназальная эндоскопическая хирургия

ХСО – хиазмально-селлярная область

Краниофарингиома (КФ) – самая распространенная неглиальная доброкачественная внутримозговая опухоль (I степени злокачественности по классификации Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ) среди детей, частота новых слу-

чаев составляет 2,14 (1,53–2,92) на 1 млн в год для детей в возрасте до 15 лет [1]. На долю КФ в структуре первичных опухолей головного мозга приходится 2–5%, опухолей хиазмально-селлярной области (ХСО) – до 50% от всех случаев [2]. Данный вид

опухоли происходит из эпителия краниофарингеального кармана Ратке и имеет смешанное кистозно-солидное строение, часто обладающее местной инвазией [2].

В нейрохирургии существует два основных подхода к лечению данной патологии: транскраниальная микрохирургия и трансназальная эндоскопическая хирургия (ТНЭХ). Разработка эндоназального транссептально-трансфеноидального доступа к турецкому седлу была представлена О. Hirsch в 1910 г. Почти сразу после этого Н. Cushing сообщил о сублабиальном трансфеноидальном доступе. Эти два метода были основными до 1930-х годов и активно использовались в практике. Затем нейрохирурги стали часто использовать транскраниальную микрохирургию, так как после ТНЭХ значительно часто регистрировались опасные осложнения и рецидивы заболевания. Благодаря исследованиям G. Guiot (1958, 1967, 1972 гг.) и J. Hardy (1965 г.), применению антибиотиков, развитию лучевых инструментальных методов диагностики и телевизионных методов контроля лечение с помощью ТНЭХ было возрождено [3].

В настоящий момент, несмотря на разносторонние исследования и распространение ТНЭХ, актуальным остается проблема применения этого метода лечения в детском возрасте: до сих пор не разработаны показания к ТНЭХ и в целом опубликовано небольшое число исследований по данному виду лечения у детей.

Благодаря современным улучшенным методам диагностики, таким как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, радиоиммунологическим методам определения гипофизарных гормонов в крови большинство опухолей стало выявляться при небольших размерах и на ранних стадиях. Улучшение и внедрение в эндоскопическую практику более совершенного телевизионного оборудования и методов нейронавигации достоверно улучшают исходы лечения [4].

В отношении хирургии с применением ТНЭХ мнения разделились. Расположение объемного образования вблизи жизненно важных структур, индивидуальная анатомия каждого пациента, особенности морфологического строения усложняют подход ТНЭХ к лечению данного заболевания, особенно если мы говорим о детском возрасте. Но это не значит, что роль ТНЭХ в лечении объемных образований ХСО детского возраста несущественна. Наоборот, сказанное выше способствует и требует накопления опыта по применению ТНЭХ и проведению разносторонних исследований. В представленном клиническом случае показана возможность ТНЭХ как малотравматичного и эффективного метода в лечении адамантиноподобной КФ (I степени злокачественности по классификации ВОЗ) у ребенка.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка 16 лет поступила в отделение детской нейрохирургии ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» (г. Тюмень) в июне 2018 г. с жалобами на снижение остроты зрения (больше на правый глаз) и распирающую головную боль. Данные проблемы впервые возникли осенью 2017 г. Обращались к офтальмологу и неврологу по месту жительства. Назначенная консервативная терапия эффекта не имела. В связи с усилением симптомов госпитализирована.

Клинико-неврологическое, лабораторное и инструментальное обследования проводились в соответствии со стандартами диагностики при подозрениях на внутричерепные объемные образования.

Неврологический статус на момент поступления: общемозговые симптомы слабо выражены; горизонтальный нистагм; снижение остроты зрения на оба глаза, преимущественно на правый. Других особенностей нет.

Предоперационная нейровизуализация. КТ без контраста: умеренно гиподенсивное образование с обызвествлениями в sellarной области размером до 28×23×21 мм с супра- и интраселлярным ростом. После контрастирования: образование контрастируется неравномерно, компремирует хиазму, супраселлярную цистерну и дно третьего желудочка. К образованию интимно прилежат обе внутренние сонные артерии, А1-сегменты и начало А2-сегмента обеих передних мозговых артерий, а также передняя соединительная артерия.

МРТ с контрастом: в sellarной области визуализируется объемное образование размером 33,5×21×23 мм, неоднородно гиперинтенсивное на T2 (за счет кист в структуре) и гипоинтенсивное на T1 (с гиперинтенсивными включениями), интенсивно накапливающее контраст. Образование распространяется преимущественно инфра-, эндо- и супраселлярно, компремирует хиазму, супраселлярную цистерну и дно третьего желудочка (рис. 1).

Лабораторные данные. Общий анализ крови: легкая нормохромная анемия. Коагулограмма: незначительно повышено активированное частичное тромбопластиновое время — 39,5 с (норма: 21,1–36,5 с). Исследование гормонов: понижены Т4-свободный — 6,81 пмоль/л (возрастная норма: 9–22 пмоль/л) и кортизол — 37,84 нмоль/л (возрастная норма: 138 до 635 нмоль/л).

Консультации специалистов. Заключение офтальмолога: асимметричный хиазмальный синдром обоих глаз, с выраженным воздействием на хиазму и правый зрительный нерв, битемпоральная гемианопсия, частичная атрофия обоих зрительных нервов. Заключение оториноларинголога: носовая полость без особенностей.

На основании проведенных исследований установлен клинический диагноз. Объемное образование ХСО. Асимметричный хиазмальный синдром обоих

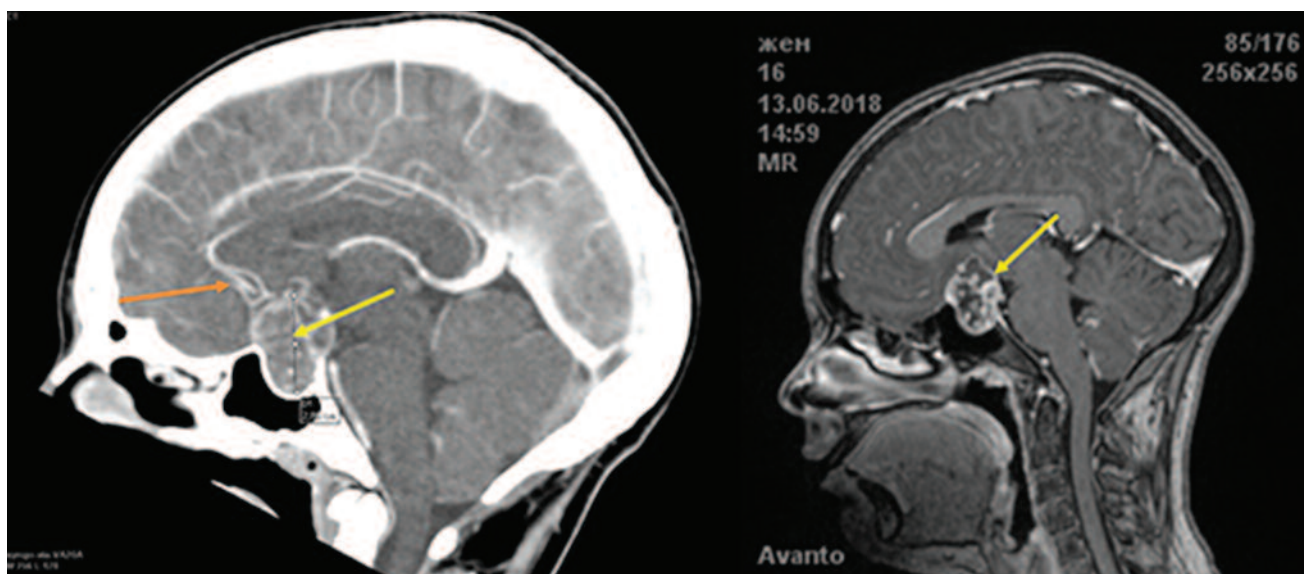


РИС. 1. КТ-ангиография и МРТ головного мозга при поступлении.

Примечание. Желтой стрелкой обозначена опухоль с выраженной компрессией хиазмы зрительных нервов. Оранжевой стрелкой обозначены передние мозговые артерии.

FIGURE 1. CT angiography and MRI scan of the brain upon admission.

Comment. The yellow arrow indicates the location of the tumor with severe compression of the optic chiasm. The orange arrow indicates anterior cerebral arteries.

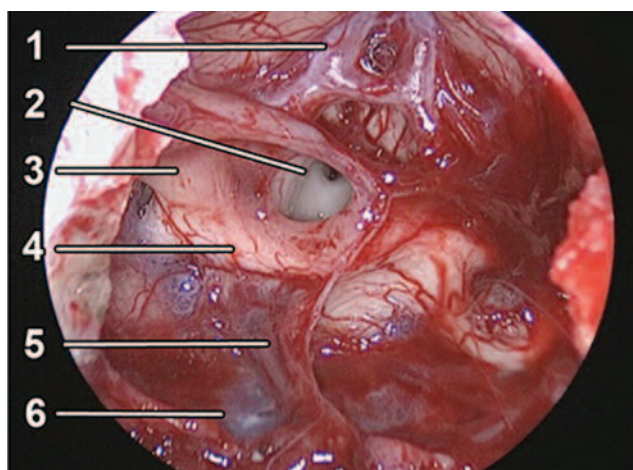


РИС. 2. Интраоперационная фотография после удаления опухоли. Визуализируются сохраненные структуры гипофиза и хиазмы, артерии вилизиевого круга.

Примечание: 1 – передняя мозговая артерия справа, А2-сегмент; 2 – стенки третьего желудочка; 3 – правый зрительный нерв; 4 – зрительный перекрест; 5 – стебель гипофиза; 6 – гипофиз.

FIGURE 2. Intraoperative photograph after tumor removal. Preserved structures of the pituitary and chiasm, arteries of the Willis circle are visualized.

Comment: 1 – anterior cerebral artery on the right, A2 segment; 2 – the walls of the third ventricle; 3 – right, optic nerve; 4 – optic chiasm; 5 – pituitary stalk; 6 – pituitary gland.

глаз, с выраженным воздействием на хиазму и правый зрительный нерв. Битемпоральная гемианопсия. Частичная атрофия зрительного нерва обоих глаз.

Учитывая показания к операции и возможность применения трансназального эндоскопического доступа при краниофарингиоме, проф. Суфиановым А.А. была проведена операция. При хирургическом лечении использованы эндоскопическая стойка Storz (KARL STORZ SE & Co., Germany), эндоскопы с углами зрения 0,30° и остальной инструментарий, который используется в ТНЭХ.

Особенности операционной техники. Для свободы манипуляций и лучшей визуализации области опухоли резецирована средняя носовая раковина слева и взят лоскут слизистой оболочки с перегородки носа на ножке по Хадду для последующего закрытия дефекта аутотрансплантатом, резецированы задняя часть перегородки носа и стенки основной пазухи с его площадкой. За счет этого удалось под визуальным контролем коагулировать и пересечь поперечный кавернозный синус, рассечь твердую мозговую оболочку в области передней черепной ямки и sella region. Широкая диссекция опухоли и бимануальная эндоскопическая препаровка позволили сохранить гипоталамус и стебель гипофиза (рис. 2). Гистологическое исследование удаленной опухоли выявило картину, характерную для аденоидноподобной КФ I степени злокачественности по классификации ВОЗ.

После операции установлен временный наружный пролонгированный люмбальный дренаж. На следующий день установили люмбо-перитонеальное шунтирование на 2 мес для дополнительной профилактики послеоперационной ликвореи.

Ранний послеоперационный период. Неврологически на том же уровне, что и до операции. Заключение

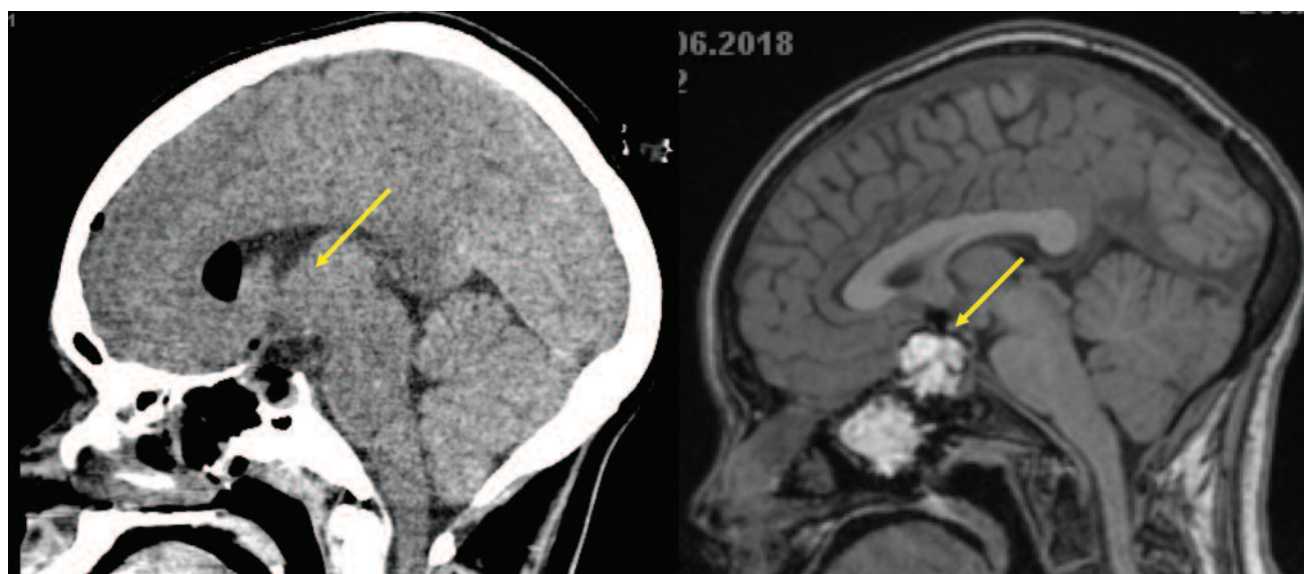


РИС. 3. КТ и МРТ головного мозга в ранний послеоперационный период.

Примечание. Стрелкой обозначено место удаленной опухоли.

FIGURE 3. CT and MRI scan of the head in the early postoperative period.

Comment. The arrow indicates the location of the removed tumor.

офтальмолога: битемпоральная гемианопсия сохраняется, частичная атрофия обоих зрительных нервов.

КТ без контраста: данных за гематому нет. Ложе опухоли заполнено содержимым жировой плотности. По ходу доступа отечные изменения с участками геморрагического пропитывания. В остальном без особенностей. **МРТ без контраста:** данных за гематому нет. Ложе опухоли частично заполнено жировым лоскутом, в области задних ячеек решетчатой кости и носовых раковинах включения жировой ткани. Желудочки не расширены, с мелкими пузырьками воздуха. В остальном без особенностей (рис. 3).

Лабораторные данные. Сохраняется легкая нормохромная анемия. Коагулограмма: незначительно повышен фибриноген (4,4 г/л). Гормоны по сравнению с предоперационным исследованием без изменений.

Через 2 мес пациентке проведены контрольные исследования и удален люмбо-перитонеальный шунт. Данные нейровизуализации: остатков опухолевой ткани не выявлено, ложе опухоли заполнено жировой аутоотканью, хиазма несколько смещена вверх. Консультация офтальмолога: в динамике без изменений по сравнению с ранним послеоперационным периодом.

Через год контрольные лабораторные исследования, включая гормональный статус, в пределах нормы. Нейровизуализация без особенностей, продолженного роста нет. Отмечено неврологическое улучшение в виде отсутствия головной боли, улучшения остроты зрения справа. Качество жизни значительно улучшилось: по опроснику Anterior Skull Base Quality of Life (ASBQ) значение увеличилось с 2,93 до 2,98 и по опроснику 22 Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22) — снизилось с 23 до 18 баллов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несомненно, нейроэндоскопические методы оперативного вмешательства в последнее время усовершенствованы и не перестают совершенствоваться изо дня в день, оставаясь перспективным направлением мини-инвазивной нейрохирургии. Несмотря на это, метод ТНЭХ в реальной практике детской нейрохирургии применяется значительно реже, нежели остальные эндоскопические методы.

Во-первых, это связано с анатомическими особенностями пациентов, так как у детей иногда трансназальный доступ невозможен в силу малых размеров всех структур хирургического «коридора». Во-вторых, соответственно, из-за этого даже в больших клиниках нет достаточного накопленного опыта, так же, как и соответствующего оборудования. В-третьих, до сих пор не разработаны четкие показания для ТНЭХ в детском возрасте, так как до сих пор нет исследований, соответствующих критериям доказательной медицины I и II уровня в этом направлении, в связи с чем построение «стандартов» оказания помощи пациентам детского возраста с КФ не представляется возможным.

Наш опыт показывает хорошие послеоперационные результаты ТНЭХ при лечении КФ у детей. Данным методом за все время нами прооперированы 5 пациентов (3 — женского и 2 — мужского пола) в возрасте от 13 до 18 лет. Размер объемного образования ХСО не превышал 35 мм в диаметре. В двух случаях гистологически подтверждена адамантиноподобная КФ и в трех случаях — папиллярная. Мы не имеем случаев послеоперационных осложнений в виде неврологического или эндокринологического дефицита. Ни в одном случае мы не наблюдали ка-

ких-либо осложнений, связанных с техникой ТНЭХ. Но при этом мы не можем утверждать, что ТНЭХ подойдет во всех случаях образований ХСО у детей.

В нашем случае мы сообщаем, что ТНЭХ возможна у детей с данной группой патологий, с небольшими по размеру (до 35 мм в диаметре) инфра-, эндо- и супраселлярными объемными образованиями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эндоскопическая хирургия КФ в детском возрасте — эффективный малотравматич-

ный метод хирургического лечения, позволяющий тотально удалить у детей объемные образования ХСО с хорошим послеоперационным эффектом, без излишней травматизации, с достаточной визуализацией жизненно важных структур и сохранением гормонального статуса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hölsken A, Sill M, Merkle J et al. Adamantinomatous and papillary craniopharyngiomas are characterized by distinct epigenomic as well as mutational and transcriptomic profiles. *Acta Neuropathol Commun* 2016; 4: 20. DOI: 10.1186/s40478-016-0287-6
2. Лумента Х. и др. Пер. с англ. Под ред. Д.А.Гуляева. Нейрохирургия. Европейское руководство: в 2 т. Т. 1. Лаборатория знаний. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ, 2013.
3. Меркулов О.А., Панякина М.А. Перспективы применения эндоскопических эндоназальных подходов в лечении краниофарингиомы у детей. *Детская хирургия*. 2012; 3: 40.
4. Torres-Corzo J, Rangel-Castilla L, Nakaji P. *Neuroendoscop Surg* 2015; p. 424.
1. Hölsken A, Sill M, Merkle J et al. Adamantinomatous and papillary craniopharyngiomas are characterized by distinct epigenomic as well as mutational and transcriptomic profiles. *Acta Neuropathol Commun* 2016; 4: 20. DOI: 10.1186/s40478-016-0287-6
2. Lumenta C.B. et al. Per. s angl. Pod red. D.A.Guliaeva. *Neirokhirurgiya. Evropeiskoe rukovodstvo: v 2 t. T. 1. Laboratoriia znaniy*. M.: Izdatel'stvo Panfilova; BINOM / Transl. from English. Edited by D.A.Gulyaev. *European Manual of Medicine, Neurosurgery: in 2 volumes. T. 1. Knowledge lab*. Moscow: Panfilova's Publishing house; BINOM. 2013. [in Russian]
3. Merkulov O.A., Panyakina M.A. *Perspektivy primeneniia endoskopicheskikh endonazal'nykh podkhodov v lechenii kraniofarin-giomy u detei. Detskaia khirurgiya / Prospects for the use of endoscopic endonasal approaches in the treatment of craniopharyngiomas in children. Pediatric surgery*. 2012; 3: 40. [in Russian]
4. Torres-Corzo J, Rangel-Castilla L, Nakaji P. *Neuroendoscopic Surgery* 2015; p. 424.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Суфианов Альберт Акрамович, д-р мед. наук, профессор, глав. врач ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии», зав. кафедрой нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>

Саламов Ибрагим Пайзутдинович, клинический ординатор кафедры нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6233-9283>

Якимов Юрий Алексеевич, канд. мед. наук, зав. отделением нейрохирургии №1 ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии», доцент кафедры нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6675-2051>

Суфианов Ринат Альбертович, ассистент кафедры нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4031-0540>

Рустамов Рахмонжон Равшанович, врач-нейрохирург ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии», аспирант кафедры нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3619-820X>

Albert A. Sufianov, Doctor of Medical Science, Professor, Chief of the Federal Center of Neurosurgery, Head of the Neurosurgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>

Ibrahim P. Salamov, Clinical Resident at the Department of Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6233-9283>

Iurii A. Iakimov, PhD, Head of the Neurosurgery Department №1, Federal Center of Neurosurgery, Associate Professor at the Department of Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6675-2051>

Rinat A. Sufianov, Assistant Professor at the Neurosurgery Department, First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4031-0540>

Rakhmonzhon R. Rustamov, neurosurgeon at the Federal Center of Neurosurgery, Postgraduate at the Neurosurgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3619-820X>

Абдумажитова Малика Мирзалиевна, врач-нейрохирург
ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии», аспирант ка-
федры нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-2224-9029>

Malika M. Abdumazhitova, neurosurgeon at the Federal Center
of Neurosurgery, Postgraduate at the Neurosurgery Department,
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov
University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2224-9029>



ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский Университет)