

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)

СЕЧЕНОВСКИЙ SECHENOV MEDICAL JOURNAL ВЕСТНИК

Том/Volume 12
№ 1, 2021

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ТУТОРИАЛ ПО СТАТИСТИКЕ:

Дизайн научных
исследований в медицине

ХИРУРГИЯ:

Ближайшие исходы
одномоментной и этапной
реконструкции
расслоения аорты

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ:

Посттрансплантационный
сахарный диабет





СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
Sechenovskii vestnik

Цели и задачи

К основным целям журнала относятся представление актуальных научных достижений российских и зарубежных ученых в области медико-биологических наук, фундаментальной и клинической медицины, увеличение значимости и авторитета российской медицинской науки за счет повышения качества научных публикаций.

Научно-практический медицинский журнал «Сеченовский вестник» публикует статьи по актуальным вопросам медико-биологических наук, клинической медицины. Издание предназначено для профессионалов в области здравоохранения.

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, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>, Scopus Author ID: 57212196771

Редакционный совет

• **Е. Айкава** – канд. мед. наук, доц. медицинской школы Гарвардского университета (Бостон, США); <https://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000 • **Г.Б. Белякович** – д-р мед. наук, проф. Нишского университета (Ниш, Сербия); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700 • **Э. Грандоне** – д-р мед. наук, проф. госпиталя Casa Sollievo della Sofferenza (Сан-Джованни-Ротондо, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-8980-9783>, Scopus Author ID: 7006391091 • **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. госпиталя Cristo Re (Пим, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>, Scopus Author ID: 7102724281 • **Х.Э. Санер** – д-р мед. наук, проф. Бернского университета (Берн, Швейцария); <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>, Scopus Author ID 55835032800 • **А.А. Свистунов** – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, первый проректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 55578030700 • **А. Спаллоне** – д-р мед. наук, проф., директор отделения клинических нейронаук нейрочентра Latium NCL (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-7017-1513>, Scopus Author ID: 7005531516 • **В. Яковлевич** – д-р мед. наук, проф., декан факультета медицинских наук Университета г. Крагуевац (Крагуевац, Сербия); <https://orcid.org/0000-0002-0071-8376>, Scopus Author ID: 56425747600

Редакционная коллегия

● **В.Б. Аникин** – канд. мед. наук, проф. The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust (Лондон, Великобритания); Scopus Author ID: 7005592092 ● **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 ● **С.Б. Болоевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологии человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>, Scopus Author ID: 6603144931 ● **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.В. Зорькина** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. амбулаторно-поликлинической терапии Национального исследовательского Мордовского государственного университета (Саранск, Россия); <http://orcid.org/0000-0003-1122-9532>, Scopus Author ID: 65082427780 ● **В.Т. Ивашкин** – д-р мед. наук, проф., академик РАН, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785 ● **А.М. Казарян** – д-р мед. наук, проф. Университета Осло (Осло, Норвегия); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201 ● **А.Д. Макацария** – д-р мед. наук, проф., академик 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.Б. Мунблит** – канд. мед. наук, проф. Imperial College London (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800 ● **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); <https://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., академик 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. Скачкова** – д-р мед. наук, проф., директор Института персонализированной медицины 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., академик 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. Суфиянов** – д-р мед. наук, проф., главный врач Федерального центра нейрохирургии (Тюмень, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501 ● **Г.Т. Суухи** – д-р мед. наук, проф., академик РАН, директор НИИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. канд. В.И. Кулакова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>, 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: 5633841500 ● **А.С. Шершевер** – д-р мед. наук, проф. Свердловского областного онкологического диспансера (Екатеринбург, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>, Scopus Author ID: 7006207122

История издания журнала: издается с 2010 г.

Периодичность: выходит 4 раза в год.

Префикс DOI: 10.47093

Свидетельство о регистрации средства массовой информации: ПИ № ФС77-78884 от 28 августа 2020 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Условия распространения материалов: контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

Учредитель, издатель, редакция: федеральное гос

реждение высшего образования «Первый

ни И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая

Телефон редакции: +7 (905)
Сайт: <https://www.sechenovm>
E-mail: vestnik@sechenov.ru

Выход в свет: 29.04.2021

Копирайт: © Сеченовский вестник, 2021

Индексирование: журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК, и библиографическую базу данных РИНЦ.

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

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

Цена: свободная

Заведующая редакцией: А.В. Седова

Редакторы-корректоры: И.С. Пигулевская, Л.А. Зелексон

Верстка: О.А. Юнина

Отпечатано: ООО «БЕАН»

Адрес: 603003, Нижегородская обл, Нижний Новгород, ул. Баррикад, д. 1

Формат 60×90¹/₈.

Печать офсетная. Тираж 1000 экз.

SECHENOV MEDICAL JOURNAL

SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL JOURNAL



Focus and Scope

The Sechenov Medical Journal is committed to presenting important scientific achievements in the field of biomedical sciences, fundamental and clinical medicine, increasing the authority of the Russian medical science by improving the quality of scientific publications.

The academic and clinical Sechenov Medical Journal publishes articles related to the issues of medical and biological sciences, clinical medicine. The information contained in Sechenov Medical Journal is intended for healthcare professionals only.

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); <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, Scopus Author ID: 15758889100

Scientific Editor

Maria Yu. Nadinskaia – MD, PhD, Associate Professor, Head of Publishing Center, 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, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>, Scopus Author ID: 57212196771

Editorial Council

• **Elena Aikawa** – MD, PhD, Associate Professor of Medicine Harvard Medical School (Boston, USA); <https://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000 • **Goran B. Bjelaković** – MD, DMSc, Professor, University of Nis (Nis, Serbia); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700 • **Elvira Grandone** – MD, PhD, Professor, Hospital Casa Solievo della Sofferenza (San Giovanni Rotondo, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-8980-9783>, Scopus Author ID: 7006391091 • **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 • **Vladimir Jakovljevic** – MD, PhD, DMSc, Professor, Dean of the Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac (Serbia); <https://orcid.org/0000-0002-0071-8376>, Scopus Author ID: 56425747600

Editorial Board

• **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 • **Oleg B. Blyuss** – PhD, Research Associate, Queen Mary University of London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>, Scopus Author ID: 56020531500 • **Sergey B. Bolevich** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>, Scopus Author ID: 6603144931 • **Alexey A. Zaikin** – PhD, Professor of Systems Medicine and Applied Mathematics, University College London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>, Scopus Author ID: 7103103296 • **Angelina V. Zor'kina** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Department of Outpatient Polyclinic Therapy, National Research Mordovia State University (Saransk, Russia); <http://orcid.org/0000-0003-1122-9532>, Scopus Author ID: 6508247780 • **Vladimir T. Ivashkin** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785 • **Airazat M. Kazaryan** – MD, PhD, Professor of Surgery, Oslo University Hospital (Oslo, Norway); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201 • **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 • **Daniel B. Munblit** – MD, MSc, PhD, Honorary Senior Lecturer, Imperial College London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800 • **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); <https://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, Director of the Institute of Personalized Medicine 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); <https://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 S. Shershever** – MD, PhD, DMSc, Professor, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary (Yekaterinburg, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>, Scopus Author ID: 7006207122

Founded: the journal has been published since 2010.

Frequency: quarterly

DOI Prefix: 10.47093

Mass Media Registration Certificate: PI No FS77-78884 as of 28 August 2020 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor).

Distribution: content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License

Founder, Publisher, Editorial Office: Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

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

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

Website: <https://www.sechenovmedj.com/jour>

E-mail: vestnik@sechenov.ru

Published: 29.04.2021

Copyright: © Sechenov Medical Journal, 2021

Indexation: 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>

Subscription index in the Russian Press Agency catalog – 29124.

Price: flexible

Managing Editor: Alla V. Sedova

Editors-proofreaders: Irina S. Pigulevskaya, Lev A. Zelexon

Page layout: Olga A. Yunina

Printed by LLC BEAN

Address: 603003, Russian Federation, Nizhny Novgorod region, Nizhny Novgorod, Barrikad str., 1
Format 60×90%. Off set print. Print run 1000 copies.

РУКОВОДСТВО ПО БИМЕДИЦИНСКОЙ СТАТИСТИКЕ

ДИЗАЙН НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
В МЕДИЦИНЕ

*Н.М. Буланов, О.Б. Блюсс, Д.Б. Мунблит,
Н.А. Неклюдов, Д.В. Бутнару, Х.Б. Кодзоева,
М.Ю. Надинская, А.А. Заикин*

ХИРУРГИЯ

БЛИЖАЙШИЕ ИСХОДЫ ОДНОМОМЕНТНОЙ
И ЭТАПНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ РАССЛОЕНИЯ
АОРТЫ: ОДНОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

*М.А. Соборов, О.В. Канадашвили, Е.Н. Бельх,
К.С. Баранов*

ОНКОЛОГИЯ

БЕЗРЕЦИДИВНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ
ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЙ ХИРУРГИИ
И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ

*А.Д. Зикирхаджаев, М.В. Ермошенкова, А.Р. Босиева,
Д.Ф. Омарова, Н.Н. Волченко, И.В. Решетов*

ПЕРЕДОВЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ НАУКИ – ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

СРАВНЕНИЕ БЕЗМАНЖЕТНОГО ИЗМЕРЕНИЯ
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ
МОНИТОРА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ
С ФУНКЦИЕЙ ФОТОПЛЕТИЗМОГРАФИИ
С ИЗМЕРЕНИЕМ ПО МЕТОДУ КОРОТКОВА:
ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

*Н.А. Гогберидзе, Ж.Н. Сагирова, Н.О. Кузнецова,
Д.Г. Гогниева, П.Ш. Чомахидзе, Х. Санер, Ф.Ю. Копылов*

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

МАРКЕРЫ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ
ПРИ СПОНТАННОЙ И ИНДУЦИРОВАННОЙ
ИНКУБАЦИИ БИОПТАТОВ РАКА МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ

Ю.С. Гергенретер, Н.Б. Захарова, О.Л. Морозова

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

ПОСТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ
ДИАБЕТ КАК МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ
ПРОБЛЕМА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.В. Балашова, В.Р. Мустафина, И.В. Глинкина

ПРОБЛЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
У ПАЦИЕНТА С АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ
АСТРОЦИТОМОЙ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО
СЛУЧАЯ

*М.Г. Павлова, И.И. Амергулов, Н.В. Лиходей,
И.А. Куркина, И.В. Глинкина, О.Г. Желудкова,
М.Ю. Гиляров*

ИСПРАВЛЕНИЯ

ИСПРАВЛЕНИЯ К СТАТЬЕ «ИЗОЛИРОВАННАЯ
БИТЕМПОРАЛЬНАЯ ГЕМИАНОПСИЯ У ПАЦИЕНТА
С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19»

BIOMEDICAL STATISTICS TUTORIAL

- 4 STUDIES AND RESEARCH DESIGN IN MEDICINE
*Nikolay M. Bulanov, Oleg B. Blyuss, Daniil B. Munblit,
Nikita A. Nekliudov, Denis V. Butnaru, Khava B. Kodzoeva,
Maria Yu. Nadinskaia, Alexey A. Zaikin*

SURGERY

- 18 IMMEDIATE OUTCOMES OF SIMULTANEOUS AND
STEP-BY-STEP RECONSTRUCTION OF AORTIC
DISSECTION: A SINGLE-CENTER STUDY
*Mark A. Soborov, Omari V. Kanadashvili, Elena N. Belykh,
Kirill S. Baranov*

ONCOLOGY

- 30 LOCAL-FREE RECURRENCE SURVIVAL AFTER
BREAST-CONSERVING SURGERY AND THE BREAST
CANCER COMPLEX TREATMENT
*Azizhon D. Zikiryahodjaev, Maria V. Ermoshchenkova,
Alana R. Bosieva, Janet F. Omarova, Nadezhda N. Volchenko,
Igor V. Reshetov*

THE CUTTING EDGE OF SCIENCE – TO THE MEDICAL PRACTITIONER

- 39 COMPARISON OF CUFFLESS BLOOD PRESSURE
MEASUREMENT USING AN ELECTROCARDIOGRAM
MONITOR WITH PHOTOPLETHYSMOGRAPHY
FUNCTION WITH MEASUREMENT BY THE
KOROTKOV METHOD: A PILOT STUDY
*Nana A. Gogiberidze, Zhanna N. Sagirova, Natalia O.
Kuznetsova, Daria G. Gognieva, Petr Sh. Chomakhidze,
Hugo Saner, Philipp Yu. Kopylov*

PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY

- 50 TUMOUR MICROENVIRONMENT MARKERS
IN SPONTANEOUS AND INDUCED INCUBATION
OF BREAST CANCER BIOPSIES
Yulia S. Gergenreter, Natalya B. Zakharova, Olga L. Morozova

INTERDISCIPLINARY PROBLEMS

- 60 INTERDISCIPLINARY PROBLEM OF POST-
TRANSPLANT DIABETES MELLITUS:
LITERATURE REVIEW
*Anastasiya V. Balashova, Violetta R. Mustafina,
Irina V. Glinkina*
- 74 APPROACHES FOR THE PREVENTION AND
TREATMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLISM
IN A PATIENT WITH ANAPLASTIC ASTROCYTOMA:
A CASE REPORT
*Maria G. Pavlova, Ilya I. Amergulov, Natalia V. Likhodey,
Irina A. Kurkina, Irina V. Glinkina, Olga G. Zheludkova,
Mihail Yu. Gilyarov*

ERRATUM

- 83 ERRATUM IN THE ARTICLE “ISOLATED
BITEMPORAL HEMIANOPSIA IN A PATIENT
WITH COVID-19”



Studies and research design in medicine

Nikolay M. Bulanov^{1,✉}, Oleg B. Blyuss^{1,2}, Daniil B. Munblit^{1,3}, Nikita A. Nekliudov¹, Denis V. Butnaru¹, Khava B. Kodzoeva¹, Maria Yu. Nadinskaia¹, Alexey A. Zaikin^{1,4}

¹ *Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia*

² *University of Hertfordshire
College Lane, Hatfield, AL10 9AB, United Kingdom*

³ *Imperial College London
Exhibition Rd, South Kensington, London, SW7 2BU, United Kingdom*

⁴ *University College London
Gower str., London, WC1E 6BT, United Kingdom*

Abstract

Adequate design is an essential condition for conducting a successful study. This review describes the most common types of research design in medicine. We discuss the differences between different types of observational and interventional studies, their advantages and limitations providing examples for each study design. The concept of bias and its potential sources in different studies are covered. We suggest the most suitable approaches to study design for different research objectives and outline approaches to data presentation. During the last decades, several guidelines for conducting and reporting different types of research were proposed and they are also covered in this manuscript.

Keywords: statistics; case report; cross-sectional studies; case-control studies; cohort studies; randomised controlled trials as Topic; meta-analysis as Topic; bias

MeSH terms:

RESEARCH – STANDARDS

For citation: Bulanov N.M., Blyuss O.B., Munblit D.B., Nekliudov N.A., Butnaru D.V., Kodzoeva Kh.B., Nadinskaia M.Yu., Zaikin A.A. Studies and research design in medicine. Sechenov Medical Journal. 2021; 12(1): 4–17. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.1.4-17>

CONTACT INFORMATION:

Nikolay M. Bulanov, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (919) 100-22-79

E-mail: nmbulanov@gmail.com

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

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 01.03.2021

The article approved for publication: 15.03.2021

Date of publication: 29.04.2021

Дизайн научных исследований в медицине

Н.М. Буланов^{1,✉}, О.Б. Блюсс^{1,2}, Д.Б. Мунблит^{1,3}, Н.А. Неклюдов¹, Д.В. Бутнару¹,
Х.Б. Кодзоева¹, М.Ю. Надинская¹, А.А. Заикин^{1,4}

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

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

² Университет Хартфордшира

Колледж Лейн, Хатфилд, AL10 9AB, Великобритания

³ Имперский колледж Лондона

Экзибишн роуд, Южный Кенсингтон, Лондон, SW7 2BU, Великобритания

⁴ Университетский колледж Лондона

Гоуэр стрит, Лондон, WC1E 6BT, Великобритания

Аннотация

Адекватный дизайн является необходимым условием для проведения успешного научного исследования. В настоящем обзоре представлены основные типы дизайна научных исследований в области медицины. Авторы обсуждают основные различия между несколькими видами наблюдательных и интервенционных исследований, а также их преимущества и недостатки на примере опубликованных статей. В обзоре представлена концепция систематических ошибок и их возможные причины. Обсуждаются подходы к выбору дизайна исследования в зависимости от задач исследования, а также методы описания результатов. В тексте даны ссылки на рекомендации по организации и представлению результатов различных типов исследований, которые были предложены за последние годы.

Ключевые слова: статистика; клиническое наблюдение; одномоментные исследования; исследования случай-контроль; когортные исследования; рандомизированные контролируемые исследования; метаанализ; систематическая ошибка

Рубрики MeSH:

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ – СТАНДАРТЫ

Для цитирования: Буланов Н.М., Блюсс О.Б., Мунблит Д.Б., Неклюдов Н.А., Бутнару Д.В., Кодзоева Х.Б., Надинская М.Ю., Заикин А.А. Дизайн научных исследований в медицине. Сеченовский вестник. 2021; 12(1): 4–17. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.1.4-17>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Буланов Николай Михайлович, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии 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) 100-22-79

E-mail: nmbulanov@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 01.03.2021

Статья принята к печати: 15.03.2021

Дата публикации: 29.04.2021

List of abbreviations

CI – confidence interval

NRT – non-randomised trials

OR – odds ratio

RCT – randomised controlled trials

RR – relative risk

Scientific studies in medicine can be described as ‘a planned and systematic effort based on evidence for the solution of any health problems using data with high degree of accuracy’ [1]. Thus, the aim of medical research is not limited to the acquisition of pure scientific knowledge, but also implies beneficial contribution to the wellbeing of individual patients and public health. This imposes great responsibility on scientists and physicians organising and undertaking medical studies. Chances for conducting a successful research and obtaining high-quality data depend on the adequacy of the study design – a concept which is often underestimated and overlooked. However, in contrast to the errors in application of the statistical methods it is almost impossible to correct failures of study design after the research has been conducted. Poor planning of the research design is one of the most common causes of manuscript rejection by scientific journals [2]. Unfortunately, inadequate research design is one of the major problems in studies conducted by postgraduate students in Russia.

Designing a study includes two key considerations that are often overlooked. The first and most important step is the proper formulation of the research question, followed by a thorough scientific literature search and defining the existing gaps in knowledge [3]. The studied problem should be ethical, researchable, novel and clinically significant. Quite often the researchers waste their time, effort and resources on the problems that have already been studied or, on the opposite, formulate a research hypothesis that can hardly be tested properly in the real-life setting. In some cases, the authors do not give sufficient attention to the ethics of study conduction and its reporting.

The second step in research planning is study design type selection. The potential objectives of medical research include risk factors and disease aetiology, their prevalence and incidence rates, patients’ survival, quality of screening procedures, diagnostic methods, efficacy and safety of treatment, prevention measures and patient-reported outcome measures, all of which may require different approach to study planning. Some types of study design are more accessible and easier to organise while others require significant resources and planning. The aim of this review is to provide basic information regarding approaches to research planning, highlighting differences between the most common types of study design, their possible application and limitations, as well as current standards of conducting and reporting research in clinical medicine.

DEFINITIONS

There are several terms used throughout this review, which require definition.

Subject is an individual (patient) participating in the study.

Prospective and retrospective studies. In prospective studies a group of subjects is actively followed by the researchers for predefined period of time to determine the outcomes that will happen in the future. In retrospective studies, the authors have information about existing outcomes and collect data on past exposures (e.g., from medical records). To complicate things even more, there are also *ambidirectional studies* that include both retrospective and prospective phases.

Prevalence is the proportion of a population who have a specific characteristic at a specific time point or in a given time period, regardless of when they first developed the characteristic. Prevalence is reported as a percentage (e.g., 10%, or 10 people out of 100), or as the number of cases per 1000 (or any other number of people, for example 10 000 or 100 000) people.

Incidence indicates the number of new cases of a disease or condition that develop in a population in a specified time period. Incidence is reported as a number of new cases per 1000 (or 10 000, or 100 000) people per a certain time period, for example 10 cases per 1000 people per year.

Association is a statistical relationship between two variables (e.g., exposure and outcome), however it does not necessarily mean that there is a cause-effect relationship between them.

Causation means that the exposure produces the effect.

Bias is a systematic error in the interpretation of the data due to a factor that has not been accounted for in statistical analysis. In other words, bias is a tendency to overestimate or underestimate a studied parameter. Bias exists in all types of research design and can occur at any stage of the research process – from data accumulation to statistical analysis [4].

Confounding is a distortion of the true relationship between exposure and outcome by the influence of one or more factors, called *confounders*. Confounders are connected both with the cause and the outcome (Fig. 1). Failure to control for confounding factors can lead to so-called *confounding bias*.

Selection bias occurs when systematic differences exist between baseline characteristics of the groups that are compared. As a result, the difference in baseline characteristics of the groups (but not the studied exposure or intervention) can play a major role in producing the different outcomes. Randomisation helps to prevent this via random allocation of interventions to participants.

Performance bias is specific to differences that occur due to knowledge of interventions allocation, in either the researcher or the participant.

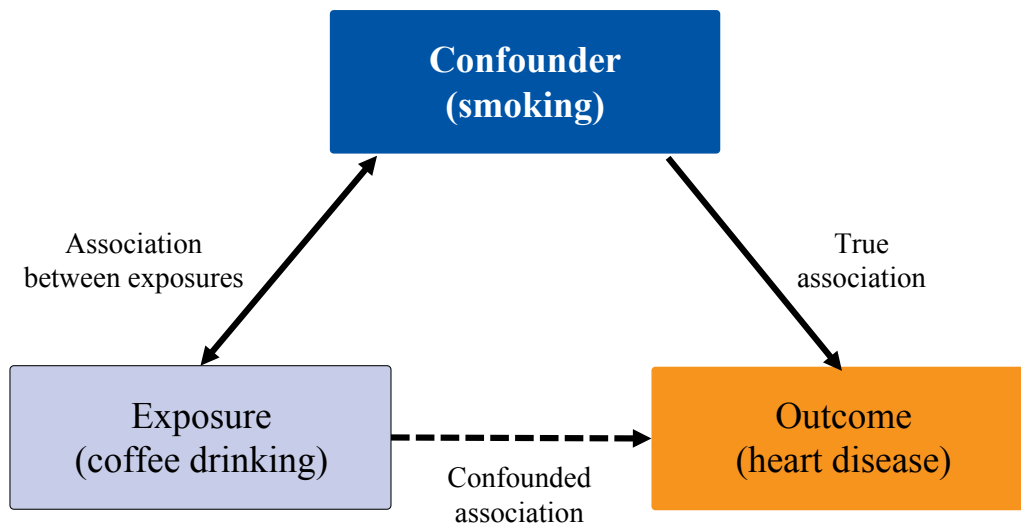


FIG. 1. Illustration of confounding.
РИС. 1. Пример конфаундинга.

Note: statistical analysis showed that coffee consumption is a significant risk factor for heart disease occurrence. However, available evidence suggests that many subjects who regularly drink coffee are also smokers. In reality, smoking is the true risk factor of heart diseases development, but if the results of the study would not be adjusted for a potential confounder this may lead to significant bias – and the effect of coffee consumption on the occurrence of the heart diseases would be overestimated.

Примечание: представим, что по результатам некоторого статистического анализа чрезмерное употребление кофе является достоверным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). При этом известно, что многие люди, регулярно употребляющие кофе, также являются курильщиками. Курение – один из истинных факторов риска ССЗ. Таким образом, если при статистическом анализе не сделать поправку на курение (стандартизацию по курению), можно допустить систематическую ошибку и влияние употребления кофе на развитие ССЗ будет переоценено.

Measurement bias occurs when individual measurements, for example biochemical, are inaccurate.

Recall bias occurs in retrospective studies when participants do not remember previous events or experiences accurately or omit details.

Observer bias occurs if the investigator knows the exposure status of the subject – this knowledge can influence measurements (in other words the researcher sees what he wants to see). Only double-blinded studies are not prone to observer bias, because neither the subjects nor the investigators know the exposure status.

Information bias results from imperfect definitions of study variables or flawed data collection. An example could be accidental misclassification of people with the disease as controls thus affecting the discrimination (sensitivity and specificity) of the diagnostic test in case-control studies.

Temporal bias occurs when the researchers assume a wrong sequence of events which misleads the reasoning about causality. Study designs where participants are not followed over time are prone to temporal bias.

Attrition bias occurs when participants leave during a study. Different rates of loss to follow-up in the exposure or control groups, or losses of different types of participants, whether at similar or different

frequencies, may change the characteristics of the groups, irrespective of the exposure or intervention. Schulz and Grimes [5] considered that loss of 5% of participants is unlikely to introduce bias, loss of between 5% and 20% might be a source of bias, and loss of 20% of patients or more gives concerns about the bias.

Publication bias occurs when the outcome of a study influences the decision whether to publish it. For example, studies with statistically significant results are more likely to be published than those without.

STUDY CLASSIFICATION

There are several ways to classify study design in medicine based on the data collection technique, causality, relationship with time, descriptive or analytical (inferential) approach and several other parameters (Fig. 2).

Basic studies

Basic studies, also known as experimental research, are designed to assess cause-outcome relationships between the variation of the independent variable and its effect on dependent variable in a highly controlled setting. This type of research is required to develop and improve analytical procedures, including biochemical and

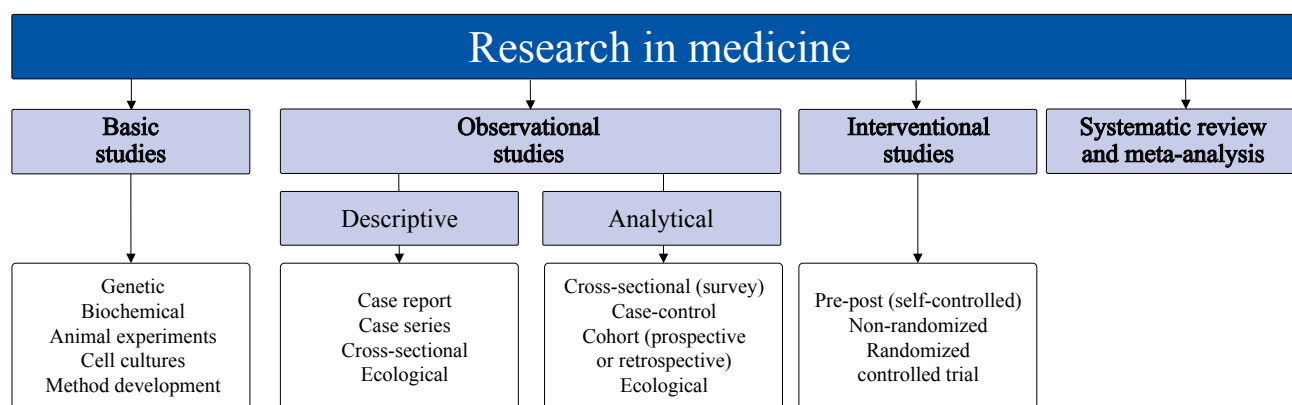


FIG. 2. Classification of study design in medicine.

РИС. 2. Классификация медицинских исследований.

genetical tests, imaging techniques, statistical methods and models. It also includes animal experiments, cell culture studies, genetic, biochemical, pharmacological and physiological evaluations (see example [6] in Table 1). Basic studies require precise specification and implementation of the procedures and experimental design, e.g. the studied animal species, number of groups and cases, conditions of the experiments, dosages of the studied medications etc. [7]. This allows controlling for potential confounding and achieving high internal validity of the study (low risk of bias). However, the results of the basic studies often cannot be directly implemented in the clinical setting, in other words their external validity is sometimes limited. The standards of conducting and reporting the results of the basic studies have been developed, for example the ARRIVE¹ (Animal Research: Reporting of *In Vivo* Experiments) guidelines for animal experiments [8].

Observational studies

Observational studies do not utilise any experiments or interventions. The investigated factors cannot be controlled in observational studies; however, their results are closer to real-life setting. Observational studies are classified as descriptive, which report separate disease cases or cohorts, or analytical, which investigate the associations between the characteristics of patients and outcomes (Fig. 1). Quite often observational studies combine descriptive and analytical approaches. Observational studies include case reports, case series, case-control, cross-sectional, cohort and ecological studies.

Case report and case series

Case report describe rare or remarkable patient and disease characteristics in a single patient (see example [9] in Table 1). If the study includes more than

one patient it is called a case series (see example [10] in Table 1). Case reports and case series represent the simplest type of research because they do not require a control group for comparison. However, the authors should provide a clear and detailed description of a well-defined condition in each case to ensure the readers recognise it in clinical practice. In case series the characteristics of all patients must be provided in a similar fashion. The report of the case series usually includes only descriptive statistics – proportions for discrete variables (characteristics which can be defined only as ‘present’ [yes] or ‘not present’ [no]) and means with standard deviations or medians with interquartile ranges for continuous variables (numeric, e.g. systolic blood pressure or serum creatinine concentration).

These types of research are required to generate hypotheses and to plan further, more complicated studies, as well as to inform the professional community about new emerging diseases. They are simple, cheap and easy to perform in clinical setting, and the data may be collected retrospectively. The cons of case reports and case series include the lack of a comparison group and biased selection of cases which are all identified in clinical practice and usually represent either the most typical or the most atypical examples of the disease. This leads to a poor generalizability of the study results (low external validity). And any associations discovered in these types of research are prone to potentially unmeasured confounding not identified by the investigators.

The CARE² (standing for CAsE REports) guidelines were developed to increase the accuracy, transparency and usefulness of case reports [11].

Cross-sectional studies

Cross-sectional studies (also known as prevalence studies) investigate the prevalence of diseases, risk

¹ <https://arriveguidelines.org/>

² <https://www.care-statement.org/>

Table 1. Examples of different study designs in the published articles (free full text was available for all articles at the time of manuscript submission)

Таблица 1. Примеры различных дизайнов исследований в опубликованных статьях (полные тексты всех статей были в открытом доступе на момент подачи рукописи)

Study design	Publication	Results
Basic study	Krieger N.S. et al. [6]	Growing mice who lacked proton-activated ovarian cancer OGR1 had an increased bone turnover and a greater increase in bone formation and resorption than the wild type mice. The results suggest the role of OGR1 in the response of growing bone to protons
Case report	Shaigany S. et al. [9]	The authors described the first case of an adult male patient who presented with COVID-19-associated Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome, that had previously been described only in children
Case series	Centers for Disease Control and Prevention [10]	The first report of Pneumocystis pneumonia in previously healthy male homosexual patients. It was the first official notice of a new disease, later recognised as HIV/AIDS
Cross-sectional	Mokdad A.H. et al. [12]	This cross-sectional telephone survey demonstrated the high prevalence of obesity and diabetes mellitus among adult individuals in the USA. Obesity was strongly associated with diagnosed diabetes, high blood pressure, high cholesterol levels and several other major health risk factors
Ecological	Shaposhnikov D. et al. [16]	The authors showed the interaction between high temperatures, increased air pollution and daily non-accidental deaths during the Moscow heat wave and wildfire of 2010
Case-control	D'Souza G. et al. [17]	The study of 100 patients with newly diagnosed oropharyngeal cancer and 200 controls without cancer showed that oral human papillomavirus infection was strongly associated with oropharyngeal cancer in subjects with or without the traditional risk factors
Prospective cohort	Rico-Campà A. et al. [19]	The study of 19 899 participants who were followed-up every two years between 1999 and 2014 demonstrated that a higher consumption of ultra-processed food with an increased hazard for all-cause mortality
Retrospective cohort	De Blok C.J.M. et al. [20]	The study showed an increased risk for breast cancer in trans women compared to cisgender men, and a lower risk in trans men compared to cisgender women
Pre-post	Chauhan K. et al. [21]	There was a significant improvement in knowledge, attitude and practice towards hand hygiene among medical students after an educational intervention
Non-randomised controlled	Agusti A. et al. [22]	No benefit of hydroxychloroquine was demonstrated neither in viral dynamics nor in resolution of clinical symptoms in healthcare workers with mild COVID-19
Randomised controlled trial	Wivott S.D. et al. [23]	In patients with type 2 diabetes treated with SGLT2 inhibitor dapagliflozin the rate of major adverse cardiovascular events was similar to the control group, but the rate of hospitalisation for heart failure was lower
Systematic review	Coughlin S.S. et al. [25]	Social determinants such as neighbourhood disadvantage, immigration status, lack of social support and social isolation play an important role in myocardial infarction risk and survival
Systematic review with meta-analysis	Wang B. et al. [26]	The analysis of 42 studies showed that in patients with COVID-19 the presence of chronic kidney disease and development of acute kidney injury were associated with a significantly increased risk of disease progressing to a severe condition and death

Note / Примечание: OGR1 – G-protein-coupled receptor 1, рецептор 1, связанный с G-белком; COVID-19 – Corona Virus Disease 2019, коронавирусное заболевание 2019 года; HIV/AIDS–Human Immunodeficiency Virus /Acquired Immunodeficiency syndrome, ВИЧ / СПИД, вирус иммунодефицита человека / синдром приобретенного иммунодефицита; SGLT2 – sodium-glucose cotransporter-2, натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа

Table 2. 2 × 2 contingency table
Таблица 2. Четырехпольная таблица

	Disease	No disease	Total
Exposed	a	b	a + b
Not exposed	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	N

factors, outcomes or any other health-related characteristics in a particular population in a certain moment of time (see example [12] in Table 1). The main parameter assessed in this type of studies is prevalence of a condition of interest that is the proportion of individuals with the condition (e.g., chronic kidney disease) at some moment of time among all the people at risk. To conduct a cross-sectional study, the researchers need to define the studied population, to create the sample population and to determine the presence or absence of the condition of interest in each individual of the sample population. Sampling should be performed in such a way that each combination of individuals in the general population has an equal probability of being selected to achieve adequate representation in the study sample. This is usually achieved by random sampling. However, in some situations convenience sampling (when the sample is taken from a group of people easy to contact or to reach) is also valid. Another requirement is the strict and clear definition of the studied condition and methods of its diagnosis. Algorithms of data acquisition should be similar in all individuals (e.g., questionnaires, electronic documentation, imaging techniques, etc.). The results of the cross-sectional studies report the prevalence of the studied condition as a percentage or the number of cases per some number of individuals (e.g., 1000 or 100 000 adults) with 95% confidence interval (CI).

In many cases, the researchers in cross-sectional studies (surveys) also acquire data on the prevalence of exposure to factors that can be associated with disease outcome [13]. For example, the scientists can gather information about smoking habit (exposure) and the evidence of cardiovascular diseases (outcome) from each individual in the sample population. In that case each participant will fall into one of the four groups: (a) people who have been exposed and have the disease, (b) people who have been exposed, but do not have the disease, (c) people who have not been exposed, but have the disease and (d) people who have not been exposed and do not have the disease. These groups can be represented in 2 × 2 contingency table (crosstab), where rows indicate exposure and columns indicate outcomes or disease occurrence (Table 2).

Knowing these four numbers we can calculate the following parameters:

- the number of all individuals exposed: $a + b$;
- the number of all individuals unexposed: $c + d$;
- the number of all individuals with disease (outcome): $a + c$;
- the number of all individuals without disease (outcome): $b + d$;
- the total number of the studied individuals (N): $a + b + c + d$;
- the prevalence of disease in exposed and unexposed individuals: $\frac{a}{a+b}$ and $\frac{c}{c+d}$ respectively;
- the prevalence of exposure in patients with and without disease: $\frac{a}{a+c}$ and $\frac{b}{b+d}$ respectively.

To analyse the association between exposure and disease occurrence (outcome) one can calculate either the odds ratio (OR) or the relative risk (RR) with 95% CI using logistic regression. OR and RR calculation will be described in a separate review. It can be performed using statistical software (R, SPSS, etc.) and online-calculators^{3,4}.

Cross-sectional studies are useful for public health planning, understanding risk factors and aetiology of common diseases, and generating hypotheses for further investigations. However, they provide no data about causal relationships and only describe associations. Cross-sectional studies are less prone to the potential bias that is common in case series and allow the researchers to obtain representative results, because the sample is often taken from the general population or certain population of interest (e.g., heavy industry workers). But as a result, the generalizability of the conclusions is limited to the certain sampled population, and there is always a risk for selection bias.

Additionally, since cross-sectional studies may assess both exposures and outcomes simultaneously, they are prone to temporal bias meaning that the results of these studies do not enable the researchers to discern whether the exposure happened before the outcome, or after. This is one of the major limitations of cross-sectional studies; however, it can be alleviated if we use a questionnaire for data collection where one can specify the timeline

³ https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php

⁴ <https://medstatistic.ru/calculators/calcrisk.html>

of exposure and outcome. Nevertheless, there is no loss to follow-up which is a common problem in longitudinal studies. Cross-sectional studies can be relatively inexpensive and take limited time to conduct, however, it is true only for common conditions and outcomes. Rare diseases (their definition varies worldwide, on average, 40 to 50 cases per 100 000 population [14] in Russia – 10 cases per 100 000 population⁵) require extremely large sample sizes, that makes cross-sectional studies less suitable for their investigation than case-control studies. The same is true about common diseases with low duration like respiratory infections, that are better characterised by their incidence (number of new cases occurring during some time frame), that cannot be assessed in cross-sectional studies.

The standards of reporting cross-sectional studies are guided by the STROBE⁶ (The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) guidelines for cross-sectional studies [15].

Ecological studies

Ecological (correlation) studies investigate associations between disease occurrence and exposure to potential risk factor. However, incidence and exposures are measured not in individual patients, but in several populations or communities (see example [16] in Table 1). Ecological studies utilise the data, that have already been collected in populational studies or reports and assess associations between different parameters. They are cheap and easy to perform, include large samples and help to generate hypotheses about etiological relationships. However, ecological studies do not provide the data on exposure and outcomes in each individual. As a result, they can lead to interpretation errors, when conclusions are inappropriately inferred about individuals from the study results. This phenomenon is called *ecological fallacy*. It is also not possible to control for confounders in ecological studies, and without additional research no conclusions about true associations can be made.

Case-control studies

Case-control studies are conducted retrospectively and analyse participants identified on the basis of their case status, i.e., presence or absence of the disease or another outcome (see example [17] in Table 1). Subjects with the disease of interest form the case group, and the control group consists of subjects without disease (Figure 3). The groups are compared by the presence of one or several potential risk factors. The underlying principle is to identify the significant difference in the frequency (or intensity) of the risk factors between the case and control groups. Both groups

should be matched for as many parameters (factors) as possible, except those under investigation, to control for potential confounders. However, there are several assumptions that can be a source of bias in case-control studies. The first is that all cases are representative for the patients with studied condition. For example, the cases chosen among the patients admitted to hospital might be different from the patients who are treated in out-patient facilities. The second is that controls are representative of the healthy population. This can theoretically be achieved by randomisation; however, it is often impractical. In some cases, it is easier to alleviate the differences between the groups by enrolling patients and controls from the similar setting. For example, if cases are chosen among the patients admitted to hospital, the controls can be chosen from the patients admitted to the same hospital for reasons other than the studied condition. Lastly, the approach to data collection should be similar in both groups and the definitions of disease (outcome) and risk factor must be unambiguous.

Case-control studies are the most efficient way to investigate risk factors of rare diseases, because other study designs would require enormous sample sizes. Several potential risk factors can be studied at the same time. In case-control studies the scientists are capable of controlling for several confounders if all the important assumptions are satisfied. However, in real-life setting it is often hard to obtain reliable information about individual's exposure status over a large period of time. Case-control studies are prone to recall and sampling bias and other potential sources of systematic errors which can lead to confounding. Nevertheless, well-designed case-control studies provide evidence for the causal nature of associations. Unlike cross-sectional design case-control studies are unsuitable for the assessment of disease prevalence. Reporting of case-control studies is guided by the STROBE statement for case-control studies [15].

A nested case-control study is a variation of a case-control study in which cases and controls are drawn from the population in a large cohort study (see *cohort studies* section). The researchers minimise time and cost of the study utilising the previously collected data.

Another type of research design similar to case-control studies is a diagnostic accuracy study, in which the efficacy of a novel diagnostic method is compared to the gold standard. The conducting and reporting of diagnostic accuracy studies are guided by the STARD⁷ (STAndards for Reporting Diagnostic Accuracy) statement [18].

⁵ <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g>

⁶ <https://www.strobe-statement.org/>

⁷ <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard/>

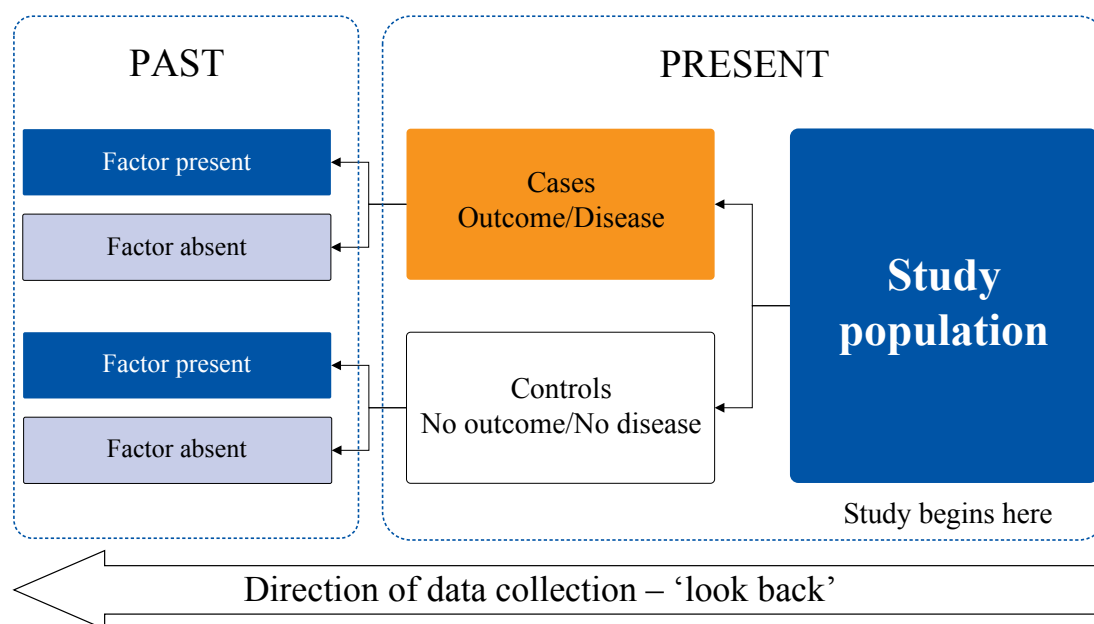


FIG. 3. Schematic diagram of a case-control study design.

РИС. 3. Схема исследования «случай-контроль».

Note: data analysis in case-control studies is usually performed in a similar way to cross-sectional surveys, where all subjects are divided into four groups depending on the presence of diseases (outcomes) and potential risk factors (see cross-sectional studies section). The association between risk factors and outcomes is represented by the odds ratio or relative risk with 95% confidence interval.

Примечание: в исследованиях «случай-контроль» (как и в одномоментных исследованиях) все участники распределяются по четырем группам в зависимости от наличия заболевания (исхода) и потенциального фактора риска (см. раздел «Одномоментные исследования»). Взаимосвязь между фактором риска и исходом выражается в виде ОШ или ОР с 95% ДИ.

Cohort studies

Cohort is a group of subjects, selected on the basis of some certain characteristics, risk factors or outcomes. In cohort studies the researchers identify study participants based on their exposure status and either follow them over time (prospective setting) to identify which participants will develop the outcome, or looking back at data created in the past (retrospective setting) prior to the development of the outcome (see examples [19, 20] in Table 1). Thus, cohort studies assess the effect of the potential prognostic factor on the disease occurrence (outcome). Opposite to case-control studies in cohort studies the subjects are divided on the basis of the exposure, not the outcome (Fig. 4).

Prospective cohort studies are the gold standard of observational studies. Similar to the other types of research design exposure and outcome should be clearly and identically defined in all cases, and the studied cohort should be representative. The problem is that prospective studies might take years to conduct, and during this time frame the diagnostic criteria for the studied conditions might change. Another assumption which can lead to bias is that the exposure would not change during the study period, which is often not true

in real-world setting. For example, cholesterol levels, blood pressure, smoking status might change over time, and require adjustment to avoid potential bias. Retrospective cohort studies (historical cohort studies) can be performed if the researchers have access to the detailed and reliable medical documentation of the large groups of individuals. In that case the course of the disease from exposure to outcome can be studied at one time. However, there is a high a risk of bias due to discrepancies of the medical records.

The association between exposures and outcomes can be measured by using 2×2 contingency tables and calculating the odds ratio or relative risk. In cohort studies the time to event is known in each case, that allows to calculate not only disease prevalence, but also incidence rates and hazard ratio with 95% CI, which cannot be measured in case-control studies. Cohort studies are less prone to systematic bias and allow the investigation of multiple exposures and outcomes in a single study. However, prospective cohort studies are expensive and time consuming. They are less suitable to study rare diseases, but the role of rare exposures can be investigated in cohort studies. The reporting of the cohort studies is guided by the STROBE⁵ statement for cohort studies [15].

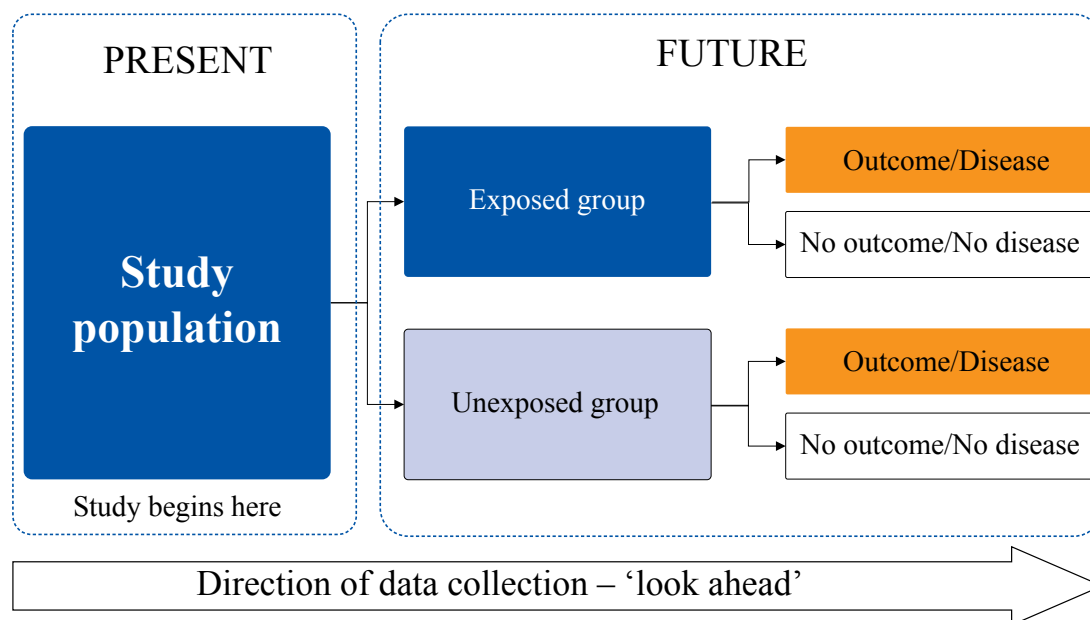


FIG. 4. Schematic diagram of a prospective cohort study design.
РИС. 4. Схема проспективного когортного исследования.

Interventional studies

Interventional (experimental) studies compare the effect of the studied treatment (intervention) in the experimental group with a control group of subjects, who receive either placebo or a different treatment. They can be used to define causative relationships. Sometimes a term ‘trial’ is used to describe the interventional studies. There are several types of interventional study design. The guidance on the design, conduct, analysis and evaluation of clinical trials is provided in ICH guidelines (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)⁸.

Pre-post (self-controlled, before-and-after study) studies

Pre-post studies (PPS) measure the occurrence of an outcome before and after the implementation of a particular intervention (see example [21] in Table 1). PPS can include a single group (arm) of patients, in which the outcome is measured before and after the intervention. Thus, to define the effect of treatment the patients are used as their own controls. The difference in the discrete and continuous parameters before and after intervention can be analysed. The temporality of PPS studies allows the researchers to suggest cause-effect relationships between the intervention and outcome. However, the researchers cannot control the other factors that might predetermine the outcome and change unpredictably at the same time frame.

Non-randomised controlled studies

Non-randomised trials (NRT) compare the outcomes in the experimental group of subjects, who

undergo the studied intervention, with a control group where there is no intervention (see example [22] in Table 1). The participants are not assigned to the groups by chance (i.e., without randomisation). The assignment is either performed by the researchers, or in some cases the patients choose whether they want to receive intervention or not. NRT are easy to conduct and can suggest causative relationships between intervention and outcome. However, they are prone to different types of bias resulting from the lack of randomisation.

Randomised controlled trials

In randomised controlled trials (RCT) a homogenous group of subjects is randomly (by chance) divided into two separate groups. After that the studied intervention is implemented in one group and the outcomes are compared between the groups (see example [23] in Table 1). Successful randomisation is one of the critical conditions to achieve adequate results. Theoretically the two groups should be identical in all respects including potential confounders (i.e., age, sex, concomitant medications, disease severity and duration, etc.), the only exception being the studied intervention. However, it is very hard to achieve in real-world setting.

There are several other methods, besides randomisation, which help to improve the quality of the RCTs, such as allocation concealment, blinding, intention to treat concept, simultaneous assessment of all study arms, etc. RCTs are expensive, time- and resource-consuming, and require significant numbers of trained

⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e9-statistical-principles-clinical-trials>

research personnel, but if conducted properly they provide the highest level of evidence about cause-effect relationships among all types of clinical trials. As a result, RCTs have become the gold standard of clinical trials design. The CONSORT⁹ (CONsolidated Standards of Reporting Trials) statement was developed to improve the quality and transparency of the RCTs [24]. The SPIRIT¹⁰ (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) Statement provides evidence-based recommendations for the minimum content of a clinical trial protocol.

Systematic review and meta-analysis

Sometimes several cohort studies or RCT are conducted over time to investigate the same problem. More often than not their conditions and results are different. Systematic reviews evaluate and interpret the results of all published studies in the clinical area (see example [25] in Table 1). In contrast to traditional review articles, in which the authors may choose which studies to include, a systematic review must contain all the published data of adequate quality. It is sometimes possible to perform statistical analysis to combine the results of separate studies, included in a systematic review, this method is called meta-analysis (see example [26] in Table 1). Currently systematic reviews and meta-analysis provide the highest level of evidence in clinical research. The methodology of systematic reviews and meta-analysis is guided by the PRISMA¹¹ (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and meta-analysis) statement [27].

TYPES OF OUTCOMES AND STATISTICAL ANALYSIS

Each type of study design can assess certain categories of outcomes: continuous, binary, rates of events or survival time. There are conventional statistical methods to describe and compare each type of outcome [28]. They will be discussed in the future reviews.

CONSIDERATIONS ON STUDY DESIGN CHOICE

To define the most appropriate study design one should consider the research objective, form a hypothesis, analyse the published data in this scientific area, resources available to the research team, and their own experience and expertise. It is much more preferable to conduct a simpler study of high-quality,

than to spend time and effort on a more complicated, but flawed design that will produce unreliable data. The suggested application of different study designs depending on the research objective is provided in Table 3.

It should be taken into account that different types of study design are associated with different types of bias and other potential disadvantages, which should be considered in advance and controlled for, if possible (Table 4) [29]. One of the important steps in planning clinical studies is sample size calculation, that helps to control for bias, achieve statistically and clinically significant results and optimise costs. Underestimation of the sample size can lead to obtaining statistically insignificant results (while the difference might in fact exist). Overestimation of the sample size results in extra costs, unnecessary exposure of large number of subjects and detection of statistically significant, but clinically irrelevant differences. There are several approaches to sample size calculation depending on the type of outcome. If the sample size is predefined, it is possible to calculate the study power instead to assess which level of difference between groups (effect size) can possibly be detected in this setting. Sample size calculation can be performed with statistical software (for example, in R) or using online-calculators^{12,13}.

The plan of the study, called research protocol, which includes all considerations and details about research objective, ethical issues, study design, inclusion and exclusion criteria, outcomes and statistical analysis plan should be drawn in advance and carefully implemented. Protocols of the clinical trial that involve human subjects should be registered in the special registration systems such as clinicaltrials.gov database¹⁴ or the WHO International Clinical Trials Registry Platform¹⁵ before their results will be reported. Through these systems all the important data about each study including its design can be obtained and assessed by any researcher. This approach contributes to the clinical trials transparency and many medical journals strongly recommend to provide the registration number of the trial in the manuscript.

CONCLUSION

Adequate research design is an essential condition for conducting a successful study. Therefore, the choice of study design is among the most important

⁹ <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort/>

¹⁰ <https://www.spirit-statement.org/>

¹¹ <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma/>

¹² <https://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/index.html>

¹³ <https://medstatistic.ru/calculators/calcsizes.html>

¹⁴ <https://www.clinicaltrials.gov/>

¹⁵ <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>

Table 3. Preferred types of study design for different objectives
Таблица 3. Выбор дизайна исследования в зависимости от цели и задач

	Ecological	Cross-sectional	Case-control	Cohort	Interventional
Investigation of rare diseases	+	–	+	–	–
Investigation of rare causes (exposures)	+/-	–	+/-	+	–
Studying multiple effects of exposure	+/-	+/-	–	+	–
Studying multiple exposures	+/-	+/-	+	+	–
Measurement of prevalence	–	+	–	+	–
Measurement of incidence	–	–	+/-	+	–
Measurement of time relationships	–	–	+/-	+	–
Effect of interventions	–	–	–	–	+

Note: + preferred, +/- possible, but less suitable, – unsuitable.

Примечание: + предпочтительный, +/- менее предпочтительный, но допустимый, – неподходящий.

Table 4. Probability of bias and limitations in different types of studies

Таблица 4. Частота систематических ошибок и прочих затруднений при проведении различных видов исследований

	Ecological	Cross-sectional	Case-control	Cohort
Selection bias	n/a	M	H	L
Recall bias	n/a	H	H	L
Loss to follow-up	n/a	n/a	L	H
Confounding	H	M	M	M
Time required	L	M	M	H
Cost	L	M	M	H

Note: H – High, L – Low, M – Medium, n/a – not available.

Примечание: H – высокая, L – низкая, M – средняя, n/a – не применимо.

things in planning the scientific investigation, that should be decided upon wisely and rationally. Certain types of observational and interventional studies are suitable for different research objectives. The studied exposures and outcomes should be clearly defined.

To control for potential bias the studied population samples should be representative and of sufficient size. Several guidelines for conducting and reporting research in medicine have been proposed to improve the quality of studies and avoid bias.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Nikolay M. Bulanov, Oleg B. Blyuss, Daniil B. Munblit, Nikita A. Nekliudov, Alexey A. Zaikin, Khava B. Kodzoeva and Maria Yu. Nadinskaia, participated in writing the text of the manuscript. Oleg B. Blyuss, Daniil B. Munblit, and Nikita A. Nekliudov searched and analyzed the literature on the review topic. Oleg B. Blyuss, Daniil B. Munblit and Denis V. Butnaru developed the general concept of the article and supervised its writing. All authors participated in the discussion and editing of the work. All authors approved the final version of the publication.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.М. Буланов, О.Б. Блюсс, Д.Б. Мунблит, Н.А. Неклюдов, А.А. Заикин, Х.Б. Кодзоева и М.Ю. Надинская участвовали в написании текста рукописи. О.Б. Блюсс, Д.Б. Мунблит и Н.А. Неклюдов выполняли поиск и анализ литературы по теме обзора. О.Б. Блюсс, Д.Б. Мунблит и Д.В. Бутнару разработали общую концепцию статьи и осуществляли руководство ее написанием. Все авторы участвовали в обсуждении и редактировании работы. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. *Sijt N.* How can we improve the quality of scientific research and publications? Guidelines for authors, editors, and reviewers. *Balkan Med J.* 2013; 30(2): 134–135. <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2013.009> PMID: 25207088
2. *Dhammi I.K., Rehan-Ul-Haq.* Rejection of manuscripts: Problems and solutions. *Indian J Orthop.* 2018; 52(2): 97–99. https://doi.org/10.4103/ortho.IJOrtho_68_18 PMID: 29576635
3. *Farrugia P., Petrisor B.A., Farrokhyar F., Bhandari M.* Research questions, hypotheses and objectives. *Can J Surg.* 2010; 53(4): 278–281. PMID: 20646403
4. *Smith J., Noble H.* Bias in research. *Evid Based Nurs.* 2014; 17(4): 100–101. <https://doi.org/10.1136/eb-2014-101946> PMID: 25097234
5. *Schulz K.F., Grimes D.A.* Sample size slippages in randomised trials: Exclusions and the lost and wayward. *Lancet.*

- 2002; 359(9308): 781–785. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07882-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07882-0) PMID: 11888606
- 6 Krieger N.S., Yao Z., Kyker-Snowman K., et al. Increased bone density in mice lacking the proton receptor OGR1. *Kidney Int.* 2016; 89(3): 565–573. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.12.020> PMID: 26880453
 - 7 Röhrig B., Du Prel J.B., Wachtlin D., Blettner M. Types of study in medical research – Part 3 of a Series on Evaluation of Scientific Publications. *Dtsch Arztebl Int.* 2009; 106(15): 262–268. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0262> PMID: 19547627
 - 8 Du Sert N.P., Ahluwalia A., Alam S., et al. Reporting animal research: Explanation and elaboration for the arrive guidelines 2.0. *PLoS Biol.* 2020; 18(7): e3000411. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000411> PMID: 32663221
 - 9 Shaigany S., Gnirke M., Guttman A., et al. An adult with Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. *Lancet.* 2020; 396(10246): e8–10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31526-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31526-9) PMID: 32659211
 - 10 Centers for Disease Control. Pneumocystis Pneumonia – Los Angeles. *Morb Mortal Wkly Rep.* 1981; 30(21): 250–252. PMID: 6265753
 - 11 Riley D.S., Barber M.S., Kienle G.S., et al. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *J Clin Epidemiol.* 2017; 89: 218–235. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.04.026> PMID: 28529185
 - 12 Mokdad A.H., Ford E.S., Bowman B.A., et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA.* 2003; 289(1): 76–79. <https://doi.org/10.1001/jama.289.1.76> PMID: 12503980
 - 13 Setia M.S. Methodology series module 3: Cross-sectional studies. *Indian J Dermatol.* 2016; 61(3): 261–264. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.182410> PMID: 27293245
 - 14 Richter T., Nestler-Parr S., Babela R., et al. Rare disease terminology and definitions—a systematic global review: report of the ISPOR rare disease special interest group. *Value Heal.* 2015; 18(6): 906–914. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.05.008> PMID: 26409619
 - 15 Von Elm E., Altman D.G., Egger M., et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med.* 2007; 4(10): 1623–1627. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040296> PMID: 17941714
 - 16 Shaposhnikov D., Revich B., Bellander T., et al. Mortality related to air pollution with the Moscow heat wave and wildfire of 2010. *Epidemiology.* 2014; 25(3): 359–364. <https://doi.org/10.1097/EDE.000000000000090> PMID: 24598414
 - 17 D'Souza G., Kreimer A.R., Viscidi R., et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2007; 356(19): 1944–1956. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065497> PMID: 17494927
 - 18 Bossuyt P.M., Reitsma J.B., Bruns D.E., et al. STARD 2015: An updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ.* 2015; 351: h5527. <https://doi.org/10.1136/bmj.h5527> PMID: 26511519
 - 19 Rico-Campà A., Martínez-González M.A., Alvarez-Alvarez I., et al. Association between consumption of ultra-processed foods and all cause mortality: SUN prospective cohort study. *BMJ.* 2019; 365: 11949. <https://doi.org/10.1136/bmj.11949> PMID: 31142450
 - 20 De Blok C.J.M., Wiepjes C.M., Nota N.M., et al. Breast cancer risk in transgender people receiving hormone treatment: Nationwide cohort study in the Netherlands. *BMJ.* 2019; 365: 11652. <https://doi.org/10.1136/bmj.11652> PMID: 31088823
 - 21 Chauhan K., Pandey A., Thakuria B. Hand hygiene: An educational intervention targeting grass root level. *J Infect Public Health.* 2019; 12(3): 419–423. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.12.014> PMID: 30679038
 - 22 Agusti A., Guillen E., Ayora A., et al. Efficacy and safety of hydroxychloroquine in healthcare professionals with mild SARS-CoV-2 infection: Prospective, non-randomized trial. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2020; S0213-005X(20)30413-4. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.10.023> PMID: 33413989
 - 23 Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 380(4): 347–357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389> PMID: 30415602
 - 24 Moher D., Hopewell S., Schulz K.F., et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010; 340: c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869> PMID: 20332511
 - 25 Coughlin S.S., Young L. Social determinants of myocardial infarction risk and survival: A systematic review. *Eur J Cardiovasc Res.* 2020; 1(1): 1–12. <https://doi.org/10.31487/j.ejcr.2020.01.02> PMID: 33089252
 - 26 Wang B., Luo Q., Zhang W., et al. The involvement of chronic kidney disease and acute kidney injury in disease severity and mortality in patients with COVID-19: A meta-analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2021; 46(1): 17–30. <https://doi.org/10.1159/000512211> PMID: 33352576
 - 27 Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009; 6(7): e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097> PMID: 19621072
 - 28 Kirkwood B., Stern J. *Essential Medical Statistics*. 2nd ed. Blackwell Publishing; 2003; 512 p.
 - 29 Gallin J., Ognibene F., Johnson L. *Principles and practice of clinical research*. 4th ed. Elsevier; 2017; 824 p. eBook

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Nikolay M. Bulanov , Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>

Oleg B. Blyuss, Cand. of Sci. (Phys. and Math.), Associate Professor, Department of Paediatrics and Paediatric Infectious Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Senior Lecturer, School of Physics, Astronomy and Mathematics, University of Hertfordshire.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>

Буланов Николай Михайлович , канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>

Блюсс Олег Борисович, канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); старший преподаватель, Школа физики, астрономии и математики, Университет Хартфордшира.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>

Daniil B. Munblit, PhD, Professor, Department of Paediatrics and Paediatric Infectious Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Honorary Senior Lecturer, Inflammation, Repair and Development Section, National Heart and Lung Institute, Faculty of Medicine, Imperial College London.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>

Nikita A. Nekliudov, student, Institute of Child's Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4291-5052>

Denis V. Butnaru, Cand. of Sci. (Medicine), Vice-rector for Research, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>

Khava B. Kodzoeva, Postgraduate Student, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-6553>

Maria Yu. Nadinskaia, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Alexey A. Zaikin, Cand. of Sci. (Phys. and Math.), Deputy Director, Centre for Analysis of Complex Systems, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Professor of Systems Medicine, Institute for Women's Health and Department of Mathematics, University College London.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>

Мунблит Даниил Борисович, PhD, профессор кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Почетный старший преподаватель, Секция воспаления, регенерации и развития, Национальный институт сердца и легких, Медицинский факультет, Имперский колледж Лондона.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>

Неклюдов Никита Андреевич, студент клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4291-5052>

Бутнару Денис Викторович, канд. мед. наук, проректор по научной работе ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>

Кодзоева Хава Багаудиновна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-6553>

Надинская Мария Юрьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Заикин Алексей Анатольевич, канд. физ.-мат. наук, заместитель директора Центра анализа сложных систем ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); профессор системной медицины, Институт женского здоровья и кафедра математики, Университетский колледж Лондона.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>



Ближайшие исходы одномоментной и этапной реконструкции расслоения аорты: одноцентровое исследование

М.А. Соборов[✉], О.В. Канадашвили, Е.Н. Белых, К.С. Баранов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация

Цель. Оценить ближайшие исходы после полной одномоментной или этапной реконструкции первичного и вторичного дистального расслоения аорты с использованием имплантации голометаллических стентов в грудобрюшной отдел аорты.

Материалы и методы. Выполнено проспективное исследование с участием 21 пациента (19 мужчин и 2 женщины) с расслоением аорты: у 8 наблюдалось вторичное дистальное расслоение (группа 1) и у 13 – первичное дистальное расслоение (группа 2). У всех пациентов показаниями для проведения вмешательств были признаки мальперфузии в одном или нескольких сосудистых бассейнах. Оценивались: 30-дневная выживаемость после операции, причины летальных исходов, частота и характеристика нелетальных осложнений.

Результаты. Средний возраст в группе 1 составил $43,0 \pm 3,1$ года, в группе 2 – $56,0 \pm 3,9$ года ($p < 0,05$). Наиболее частой причиной расслоения в группе 1 служила дисплазия соединительной ткани, в группе 2 – атеросклероз в сочетании с артериальной гипертензией ($p < 0,05$). В группе 1 зарегистрирован 1 (13%) летальный исход, в группе 2 – 4 (31%), разница между группами незначима. Летальными осложнениями служили: полиорганная недостаточность, имплантация стента в ложный канал аорты, разрыв аорты, тромбоз верхней брыжеечной артерии. Нелетальные осложнения развились в группе 1 у 3 (38%), в группе 2 – у 3 (23%) пациентов, разница между группами незначима. Среди нелетальных осложнений диагностирована мальперфузия верхних и нижних конечностей, потребовавшая установки стента, протезирования или шунтирования; нарушение спинномозгового кровообращения, острое нарушение мозгового кровообращения, полиорганная недостаточность, купированные консервативно.

Заключение. Выживаемость в течение 30 дней после полной одномоментной или этапной реконструкции первичного и вторичного дистального расслоения аорты с использованием имплантации голометаллических стентов в грудобрюшной отдел аорты составляет 76%, частота нелетальных осложнений – 28%.

Ключевые слова: расслоение аорты; протезирование восходящего отдела и дуги аорты; протезирование нисходящей грудной аорты; стент-графт; голометаллический стент; выживаемость; осложнения

Рублики MeSH:

АОРТЫ БОЛЕЗНИ – ДИАГНОСТИКА

АОРТЫ БОЛЕЗНИ – ХИРУРГИЯ

КРОВЕНОСНОГО СОСУДА ПРОТЕЗА ИМПЛАНТАЦИЯ – МЕТОДЫ

Для цитирования: Соборов М.А., Канадашвили О.В., Белых Е.Н., Баранов К.С. Ближайшие исходы одномоментной и этапной реконструкции расслоения аорты: одноцентровое исследование. Сеченовский вестник. 2021; 12(1): 18–29. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.1.18-29>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Соборов Марк Алексеевич, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной 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.: +7 (985) 130-21-16

E-mail: msoborov@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 10.10.2020

Статья принята к печати: 23.11.2020

Дата публикации: 29.04.2021

Immediate outcomes of simultaneous and step-by-step reconstruction of aortic dissection: a single-center study

Mark A. Soborov[✉], Omari V. Kanadashvili, Elena N. Belykh, Kirill S. Baranov
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The aim. To evaluate the immediate outcomes after complete single-stage or step-by-step reconstruction of the primary and secondary distal aortic dissection using implantation of bare metal stents in the thoracoabdominal aorta.

Materials and methods. A prospective study was performed involving 21 patients (19 male) with aortic dissection: 8 had secondary distal dissection (group 1) and 13 had primary distal dissection (group 2). In all patients, indications for intervention were signs of malperfusion in one or more vascular regions. The following factors were evaluated: 30-day survival after surgery, causes of fatal outcomes, frequency and characteristics of non-fatal complications.

Results. The average age in group 1 was 43.0 ± 3.1 years, in group 2: 56.0 ± 3.9 years ($p < 0.05$). The most common cause of dissection in group 1 was connective tissue dysplasia, in group 2 – atherosclerosis in combination with arterial hypertension ($p < 0.05$). In group 1, 1 (13%) lethal outcome was registered, in group 2 – 4 (31%), the difference between the groups was not significant. Lethal complications were: multiple organ failure, stent implantation in the false aortic canal, aortic rupture, and thrombosis of the superior mesenteric artery. Non-fatal complications developed in group 1 in 3 (38%), in group 2 – in 3 (23%) patients, the difference between the groups is not significant. Among the non-lethal complications, malperfusion of the upper and lower extremities was diagnosed, requiring stent placement, prosthetics or bypass surgery; cerebrospinal circulation disorder, acute cerebrovascular accident, multiple organ failure, conservatively treated.

Conclusion. The survival rate for 30 days after a complete single-stage or step-by-step reconstruction of the primary and secondary distal aortic dissection using implantation of bare metal stents in the thoracoabdominal aorta is 76%, the frequency of non – fatal complications is 28%.

Keywords: aortic dissection; prosthetics of the ascending aorta and aortic arch; prosthetics of the descending thoracic aorta; stent graft; bare metal stent; survival rate; complications

MeSH terms:

AORTIC DISEASES – DIAGNOSIS

AORTIC DISEASES – SURGERY

BLOOD VESSEL PROSTHESIS IMPLANTATION – METHODS

For citation: Soborov M.A., Kanadashvili O.V., Belykh E.N., Baranov K.S. Immediate outcomes of simultaneous and step-by-step reconstruction of aortic dissection: a single-center study. Sechenov Medical Journal. 2021; 12(1): 18–29. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.1.18-29>

CONTACT INFORMATION:

Mark A. Soborov, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Hospital Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (985) 130-21-16

E-mail: msoborov@mail.ru

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

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 10.10.2020

The article approved for publication: 23.11.2020

Date of publication: 29.04.2021

Расслоение аорты, или проникновение кровяных масс в пространство между слоями стенки аорты через разрыв ее внутренней оболочки, интимы, является грозным заболеванием, которое встречается с частотой 2,5 случая на 100 тыс. населения в год. При этом каждый пятый пациент умирает до поступления в клинику, а каждый третий – в течение 24 часов от начала клинических проявлений [1].

Традиционно большинство классификаций расслоения, включая самую первую и наиболее распространённую, предложенную De Bakey, основываются на локализации первоначального разрыва интимы аорты, поскольку от этого во многом зависят тяжесть состояния пациента, дальнейшая тактика лечения и прогноз. Если проксимальный разрыв в интима аорты располагается в восходящем отделе либо дуге до нижнего края устья левой подключичной артерии, то речь идет о вариантах расслоения, которые современные авторы объединяют в один тип – проксимальный (I и II тип по De Bakey). В случае расположения входного отверстия ниже устья левой подключичной артерии расслоение считается дистальным (III тип по De Bakey) [2]. Проксимальное расслоение составляет 67% из всех случаев расслоения аорты, оставшиеся 33% относятся к дистальному расслоению [1].

Дистальное расслоение можно условно подразделить на два подтипа. При первичном дистальном расслоении надрыв интимы изначально располагается ниже устья левой подключичной артерии, при вторичном – выше, с функционирующим ложным просветом в нижележащих отделах аорты после ранее произведенной реконструкции ее проксимального участка.

Используемые при лечении проксимального расслоения традиционные открытые и современные гибридные методы реконструкции позволяют полностью восстановить функцию аортального клапана, восходящего отдела, дуги, брахиоцефальных сосудов и даже начальной части нисходящего грудного отдела аорты [3]. Однако после подобных вмешательств сохраняется функционирование ложного просвета в нисходящих отделах аорты [4]. Это обусловлено тем, что в основе проксимального типа расслоения чаще всего лежат наследственные заболевания, характеризующиеся дегенеративными процессами на всем протяжении аорты. Соответственно помимо основного входного отверстия в интима имеется большое количество дополнительных малых фенестраций, через которые осуществляется сообщение между истинным и ложным просветами [5]. Таким образом, проксимальное расслоение после его хирургического лечения переходит в дистальный тип. Отличие от истинного дистального расслоения заключается в том, что в большинстве случаев не имеется четко выраженного верхнего входного отверстия, поскольку до реконструкции оно находилось

выше и уже было закрыто во время предыдущего вмешательства.

Некоторые авторы указывают на то, что наличие действующего ложного просвета в нисходящем отделе аорты после вмешательства при проксимальном расслоении не влияет на показатели летальности в отдаленном послеоперационном периоде, но может быть предиктором увеличения диаметра аорты. Данные других авторов свидетельствуют о том, что частичный тромбоз ложного канала в сравнении с полной его проходимость является независимым предиктором летальности у пациентов после выписки из стационара [6].

Стратегия и тактика лечения дистального расслоения аорты, конвертированного из проксимального или истинного, являются предметом дискуссии [7, 8]. В лечении таких пациентов решают два вопроса: показана ли операция в данном конкретном случае и какой вариант реконструкции следует предпочесть. Большинство авторов сходятся во мнении, что вмешательство показано при увеличении диаметра аорты до 5,5 см либо при наличии выраженных клинических симптомов [9]. Радикальная замена всей пораженной аорты синтетическим протезом с имплантацией в него висцеральных ветвей по отдельности либо на единой площадке сопровождается операционной летальностью до 27%, если производится в плановом порядке, и до 50% – в экстренных случаях [10]. Широкое применение открытых радикальных операций ограничивается исходной тяжестью состояния пациента, наличием сопутствующих заболеваний и физиологическим резервом. Операция локального протезирования только нисходящего грудного отдела аорты с герметизацией или фенестрацией ложного просвета также не является идеальной, так как нередко приводит к рецидивам и резидуальному расслоению в дистальном участке [11]. В настоящее время распространена методика имплантации стент-графта в грудной отдел аорты для перекрытия разрыва в проксимальной части и последующего ремоделирования кровотока. Имеются данные о том, что установка стент-графта может стимулировать заживление расслоения, а иногда и всей аорты, включая брюшные сегменты. Тем не менее возможны первичные подтекания и поздняя реперфузия ложного просвета вследствие прогрессирования основного заболевания [12, 13].

Цель работы: оценка ближайших исходов после полной одномоментной или этапной реконструкции первичного и вторичного дистального расслоения аорты с использованием имплантации голометаллических стентов в грудобрюшной отдел аорты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента

здравоохранения города Москвы с 01.01.2011 по 31.12.2016 выполнено проспективное исследование со сплошным набором пациентов, соответствующих критериям включения:

- возраст старше 18 лет;
- вторичное дистальное расслоение аорты при I типе расслоения по De Bakey, операция перекрытия зоны проксимальной фенестрации протезом либо стент-графтом;
- первичное дистальное расслоение (III тип расслоения по De Bakey);
- имплантация голометаллических стентов в грудобрюшной отдел аорты по поводу дистального расслоения.

Критериям включения соответствовал 21 пациент, из них у 8 дистальное расслоение прогрессировало в различные сроки после коррекции проксимального расслоения аорты – I типа по De Bakey (группа 1) и у 13 диагностировано первичное дистальное расслоение – III тип по De Bakey (группа 2).

Стадию заболевания определяли по классификации Wheat от начала первых клинических симптомов расслоения или первого случая его диагностики у данного пациента [14].

Пациентам с проксимальным расслоением производилось протезирование восходящего отдела и дуги аорты и, таким образом, конвертация проксимального расслоения в дистальное. Затем вторым этапом выполнялось протезирование либо имплантация стент-графта в нисходящий грудной отдел аорты и имплантация не покрытого тканью аортального стального стента в торакоабдоминальный отдел.

При наличии первичного дистального расслоения выполнялось протезирование нисходящей грудной аорты с имплантацией не покрытого тканью аортального стального стента в дистальный отдел либо полностью рентгенэндоваскулярная имплантация стент-графта и стента в дистальный отдел.

В исследовании оценивались: 30-дневная выживаемость после операции, причины летальных исходов, частота и характеристика нелетальных осложнений.

Статистический анализ

Категориальные переменные представлены в виде числа и доли, выраженной в процентах. Анализ распределения непрерывных случайных величин проводили по методу Колмогорова – Смирнова. Нормально распределенные непрерывные величины представлены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение, остальные – как медиана и интерквартильный размах (25-й; 75-й перцентили). Для сравнения групп использовался точный критерий Фишера, *t*-критерий Стьюдента. Принятый уровень статистической значимости: $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические и клинические показатели пациентов на момент первичной диагностики указаны в таблице 1.

Большинство пациентов в обеих группах было представлено мужчинами, средний возраст которых в группе 1 составил 43 года, что было на 13 лет меньше, чем в группе 2. Наиболее частой причиной расслоения в группе 1 была дисплазия соединительной ткани, в группе 2 – атеросклероз в сочетании с артериальной гипертензией.

В группе 1 реконструкция восходящего отдела аорты выполнена у 7 пациентов в острой фазе и у одного пациента в подострой (табл. 2). Показаниями для последующих вмешательств являлись: признаки мальперфузии в различных сосудистых бассейнах у всех пациентов, в том числе у 2 в сочетании с увеличением диаметра аорты более 0,5 см в течение полугода. Вмешательство на нисходящем отделе грудной аорты произведено в сроки от 1 до 24 месяцев после первых симптомов расслоения (рис.).

В группе 2 протезирование или стентирование нисходящего отдела грудной аорты и имплантация не покрытого стента в торакоабдоминальный отдел в острой фазе расслоения осуществлялись 6 пациентам, в подострой – 1 и в хронической – 6 пациентам (табл. 2). Показаниями для проведения вмешательства были признаки мальперфузии в одном или нескольких сосудистых бассейнах у всех пациентов в сочетании

Таблица 1. Демографические данные пациентов и характер патологии на момент первичной диагностики

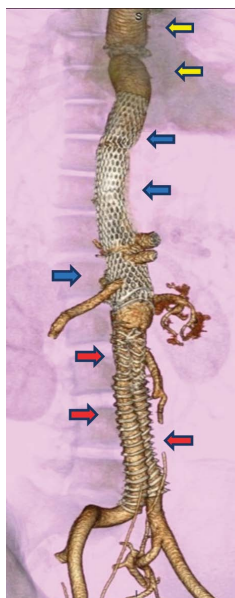
Table 1. Demographic data of patients and the nature of pathology at the time of initial diagnosis

Параметр / Parameter	Группа 1 / Group 1 (n = 8)	Группа 2 / Group 2 (n = 13)	Значение p / p value
Демографические данные / demographic data			
возраст, годы / age, years	43,0 $\pm$ 3,1	56,0 $\pm$ 3,9	<0,05
мужчины / men (%)	7 (88)	12 (92)	n.s.
Этиология расслоения / aetiology of dissection			
Артериальная гипертензия / arterial hypertension	5 (63)	12 (92)	n.s.
Атеросклероз / atherosclerosis	2 (25)	11 (85)	<0,05
Дисплазия соединительной ткани / connective tissue dysplasia	5 (63)	2 (15)	<0,05
синдром Марфана / Marfan syndrome	1 (13)	-	n.s.

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа и доли, *n* (%), если не указано иначе; n.s. – non significant (не значимо).

Note: data presented as *n* (%) unless otherwise indicated; n.s. – non significant.

а



б

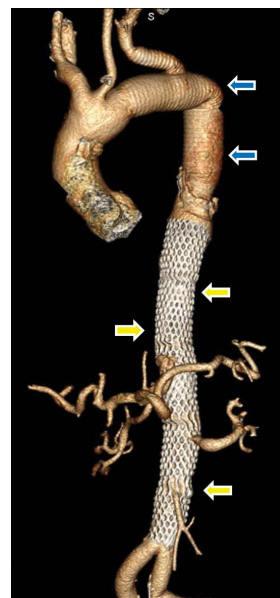


РИС. Мультиспиральная компьютерная томография: 3D-реконструкция. Окончательный вид аорты после завершения последнего этапа вмешательства у пациентов со вторичным дистальным расслоением:

а. Пациент № 1. Протезирование нисходящей грудной аорты: виден сосудистый протез (желтые стрелки), имплантация голометаллических стентов от средней трети нисходящей аорты до уровня ниже почечных артерий (синие стрелки), имплантация бифуркационного стент-графта ниже уровня почечных артерий (красные стрелки). Все висцеральные артерии проходимы; б. Пациент № 2. Протезирование дистальной половины дуги аорты и левой подключичной артерии, нисходящей грудной аорты, виден сосудистый протез (синие стрелки), имплантация голометаллических стентов от средней трети нисходящей аорты до ее бифуркации (желтые стрелки). Кровоток по ложному просвету отсутствует. Все висцеральные артерии проходимы

FIG. Multi-slice spiral computed tomography scan: 3D reconstruction. The final view of the aorta after the completion of the last stage of the intervention in patients with secondary distal dissection:

а. Patient No. 1. Prosthetics of the descending thoracic aorta: vascular graft is visible (yellow arrows), implantation of bare metal stents from the middle third of the descending aorta to the level below the renal arteries (blue arrows), implantation of a bifurcation stent graft below the level of the renal arteries (red arrows). All visceral arteries are passable;

б. Patient No. 2. Prosthetics of the distal half of the aortic arch and the left subclavian artery, the descending thoracic aorta (vascular graft is visible (blue arrows), implantation of bare metal stents from the middle third of the descending aorta to its bifurcation (yellow arrows). There is no blood flow through the false lumen. All visceral arteries are passable

с непрекращающимся болевым синдромом у 6 или с увеличением совокупного диаметра аорты на 0,5 см в течение полугода у 3 пациентов.

30-дневная выживаемость после хирургического вмешательства

В группе 1 в течение 30 дней после операции выжили 7 пациентов (87%), в группе 2 – 9 (69%), разница между группами не значима.

Летальный исход в группе 1 имел место у пациента 36 лет с синдромом Марфана (№ 6) от полиорганной недостаточности на следующие сутки после протезирования нисходящей грудной аорты и имплантации голометаллического стента. Поступил в тяжелом состоянии с явлениями выраженной висцеральной мальперфузии. За девять месяцев до этого ему были выполнены замена восходящей аорты и аортального клапана кондуитом, протезирование митрального и трикуспидального клапанов и аортокоронарное шунтирование правой коронарной артерии (табл. 2).

В группе 2 зафиксировано четыре летальных исхода у пациентов в острой стадии расслоения.

Одному пациенту выполнено открытое вмешательство, троим – рентгенэндоваскулярные имплантации (табл. 2).

У пациента 57 лет (№ 14) летальный исход произошел на следующие сутки после операции. Поступил в тяжелом состоянии в острой фазе расслоения с открытым наружным разрывом грудной аорты в левую плевральную полость и полиорганной недостаточностью. По экстренным показаниям выполнено протезирование нисходящей грудной аорты и открытая имплантация голометаллического стента в торако-абдоминальный отдел. После завершения основного этапа операции отмечена диффузная кровоточивость вследствие коагулопатии. В послеоперационном периоде произошло нарастание полиорганной недостаточности на фоне гиперкоагуляции (табл. 2).

Пациенту 46 лет (№ 17) производилось экстренное вмешательство по поводу острого расслоения и выраженной компрессии истинного просвета, стент-графт, а затем и стент были имплантированы в ложный канал аорты. Смерть наступила на операционном столе (табл. 2).

Таблица 2. Характер вмешательств у пациентов с расслоением аорты (n = 21)

Table 2. Types of interventions in patients with aortic dissection (n = 21)

№	Возраст Age	Группа Group	Фаза расслоения Phase of dissection	Этап I Stage I	Этап II / III / IV Stage II / III / IV	Дополнительные вмешательства Additional interventions	Осложнения после вмешательства Complications after interventions	Исход Outcome
1	40	1	Острая Acute	СПВАо SAAR	ПНГАо / СНГАо / СТААо + ИСГБАо DTAR / DTAS / TAAS + BSGIAO			Выжил Survive
2	52	1	Острая Acute	СПВАо SAAR	ПНГАо + СНГАо / СТА- Ао / СОПА слева DTAR + DTAS / TAAS / CIAS from left			Выжил Survive
3	58*	1	Острая Acute	СПВАо + ППДАо SAAR + HAAR	СНГАо / СТААо DTAS / TAAS	СОСА слева CCAS from left	Полиорганная недоста- точность, спинальные нарушения Multisystem organ failure, spinal disorders	Выжила Survive
4	45	1	Острая Acute	ПАКВАоК + ПДАо AAAVR + TAAR	ИСГНГАо + СТААо SGIDTA + TAAS			Выжил Survive
5	36	1	Острая Acute	ПАКВАоК+ ППДАо AAAVR + HAAR	СОСА справа / ППДАо + ПНГАо + СТААо / СБАо CCAS from right / HAAR + DTAR + TAAS / AAS	СОСА справа + СОПА слева CCAS from right + CIAS from left	Распространение рас- слоения выше стента в правой общей сонной артерии Progressing of the dissec- tion above the stent in the right common carotid artery	Выжил Survive
6	36	1	Подострая Subacute	ПАКВАоК + ПМК + ПТК + АКШ AAAVR + MVR + TVR + CABG	ПНГАо + СТААо DTAR + TAAS		Полиорганная недостаточность Multisystem organ failure	Умер Die
7	47	1	Острая Acute	ПАКВАоК AAAVR	ИСГНГАо + СТААо SGIDTA + TAAS			Выжил Survive
8	35	1	Острая Acute	ПАКВАоК AAAVR	ИСГНГАо + СТААо SGIDTA + TAAS	СПШ слева CSBG from left	Синдром обкрадывания Steal-syndrome	Выжил Survive
9	59	2	Острая Acute	ПНГАо+СНГАо DTAR + DTAS	СТАо TAAS			Выжил Survive
10	67	2	Острая Acute	ЭФ в подвздошном сегменте слева + СНПА слева EF in left iliac seg- ment + EIAS from left	ПНГАо + СТААо DTAR + TAAS		Острая сердечная недостаточность Acute cardiac failure	Умер Die
11	33	2	Хрониче- ская Chronic	ПНГАо + СТААо DTAR + TAAS	БПБАо BIAAR	АБШ слева AFBG from left	Мальперфузия левой ноги Malperfusion of the left lower limb	Выжил Survive
12	57*	2	Подострая Subacute	ПНГАо + СТААо DTAR + TAAS				Выжила Survive
13	42	2	Хрониче- ская Chronic	ОФБАо + ПБП справа OAAF + IFBG from right	ПНГАо + СТААо DTAR + TAAS			Выжил Survive
14	57	2	Острая Acute	ПНГАо + СТААо DTAR + TAAS			Полиорганная недостаточность Multisystem organ failure	Умер Die
15	66	2	Хрониче- ская Chronic	ИСГНГАо + СТААо SGIDTA + TAAS				Выжил Survive

№	Возраст Age	Группа Group	Фаза расслоения Phase of dissection	Этап I Stage I	Этап II / III / IV Stage II / III / IV	Дополнительные вмешательства Additional interventions	Осложнения после вмешательства Complications after interventions	Исход Outcome
16	72	2	Хроническая Chronic	БПБАо + СГНГАо + СТААо через бран- шу протеза BIAAR + DTAS + TAAS though pros- thetic branch			Транзиторная ишемия Th 11–12, энцефалопатия Transient ischemia Th 11–12, encephalopathy	Выжил Survive
17	46	2	Острая Acute	ИСГНГАо + СТААо SGIDTA + TAAS			Имплантация в ложный просвет Implantation in the false lumen	Умер Die
18	58	2	Острая Acute	СЧС CTS	ИСГНГАо + СТААо SGIDTA + TAAS		Прогресс расслоения, абдоминальная ишемия Progressing of the dissec- tion, abdominal ischemia	Умер Die
19	70	2	Хроническая Chronic	ИСГНГАо + СТААо SGIDTA + TAAS		СПМЖВ до основ- ного вмеша- тельства LADS before the main intervention	ОНМК Stroke	Выжил Survive
20	47	2	Острая Acute	ИСГНГАо + СТААо SGIDTA + TAAS				Выжил Survive
21	56	2	Хроническая Chronic	ИСГНГАо + СТААо SGIDTA + TAAS				Выжил Survive

Примечания: * – женщина.

Вмешательства на аорте: СПБАо – супракоронарное протезирование восходящей аорты; ПАКиВАоК – протезирование аортального клапана и восходящей аорты кондуитом; ППДАо – протезирование половины дуги аорты; ПДАо – протезирование всей дуги аорты; ПНГАо – протезирование нисходящей грудной аорты; БПБАо – бифуркационное протезирование инфраренального отдела брюшной аорты; ОФБАо – открытая фенестрация брюшной аорты; ИСГНГАо – имплантация стент-графта в нисходящую грудную аорту; ИСГБАо – имплантация бифуркационного стент-графта в инфраренальный отдел брюшной аорты; СТААо – стентирование торакоабдоминальной аорты; СНГАо – стентирование нисходящей грудной аорты; СБАо – стентирование брюшной аорты.

Дополнительные вмешательства: ПМК – протезирование митрального клапана; ПТК – протезирование трикуспидального клапана; АКШ – аортокоронарное шунтирование; АБШ – аорто-бедренное шунтирование; СПШ – сонно-подключичное шунтирование; ПБП – подвздошно-бедренное протезирование; СОСА – стентирование общей сонной артерии; СОПА – стентирование общей подвздошной артерии; СНПА – стентирование наружной подвздошной артерии; СЧС – стентирование чревного ствола; СПМЖВ – стентирование передней межжелудочковой ветви; ЭФ – эндоваскулярная фенестрация.

Notes: * – woman.

Aortic interventions: SAAR – supracoronary ascending aortic replacement; AAAR – ascending aorta and aortic valve replacement; HAAR – hemi-aortic arch replacement; TAAR – total aortic arch replacement; DTAR – descending thoracic aortic replacement; BIAAR – bifurcational infrarenal abdominal aortic replacement; OAAF – open abdominal aortic fenestration; SGIDTA – stent-graft implantation in descending thoracic aorta; BSGIAO – bifurcational stent-graft implantation in infrarenal abdominal aorta; TAAS – thoracoabdominal aortic stenting; DTAS – descending thoracic aortic stenting; AAS – abdominal aortic stenting.

Additional interventions: MVR – mitral valve replacement; TVR – tricuspid valve replacement; CABG – coronary artery bypass grafting; AFBG – aorta-femoral bypass grafting; CSBG – carotid-subclavian bypass grafting; IFBG – iliac-femoral bypass grafting; CCAS – common carotid artery stenting; CIAS – common iliac artery stenting; EIAS – external iliac artery stenting; CTS – celiac trunk stenting; LADS – left anterior descending artery stenting; EF – endovascular fenestration.

Пациент 67 лет (№ 10) поступил по поводу остро-го дистального расслоения с синдромом выраженной абдоминальной мальперфузии. В тот же день по экстренным показаниям выполнены: эндоваскулярная фенестрация брюшной аорты и стентирование левой общей подвздошной артерии. На следующий день произведено протезирование нисходящей аорты с открытой имплантацией голометаллического

стента длиной 14 см в дистальный сегмент нисходящей грудной и проксимальный сегмент брюшной аорты. Через двое суток полностью активизирован и переведен в клиническое отделение в удовлетворительном состоянии. Летальный исход наступил внезапно на третьи сутки после вмешательства в результате геморрагического шока на фоне острой кровопотери вследствие разрыва аорты (табл. 2).

Пациент 58 лет (№ 18) поступил в острой фазе расслоения с явлениями выраженной абдоминальной ишемии; в экстренном порядке выполнено стентирование чревного ствола, затем эндопротезирование проксимального сегмента нисходящей грудной аорты от дистальной полуокружности устья левой подключичной артерии эндопротезом и стентирование дистального сегмента нисходящей грудной и проксимального сегмента брюшной аорты голометаллическим стентом. В удовлетворительном состоянии выписан на восьмые сутки после проведенного вмешательства. Через 14 суток поступил с явлениями острой абдоминальной ишемии. По данными мультиспиральной компьютерной томографии и аортографии имели место признаки компрессии истинного просвета аорты ниже зоны стентирования и тромбоза верхней брыжеечной артерии. Выполнена диагностическая лапароскопия с последующей конверсией в лапаротомию, выявлен тотальный некроз тонкой кишки, случай признан не операбельным. Смерть наступила от нарастающих явлений эндогенной интоксикации на следующие сутки (табл. 2).

Нелетальные осложнения

В группе 1 нелетальные осложнения развились у 3 (38%), в группе 2 – у 3 (23%) пациентов, разница между группами не значима.

В группе 1 у женщины 58 лет (№ 3) в ближайшем послеоперационном периоде после супракоронарного протезирования и протезирования половины дуги аорты по поводу острого проксимального расслоения развилась острая полиорганная недостаточность, по поводу которой 56 дней находилась на лечении в отделении интенсивной терапии. Через пять месяцев после первого этапа операции выполнено стентирование левой общей сонной артерии, учитывая наличие ее расслоения, и стентирование нисходящего отдела грудной аорты по причине висцеральной мальперфузии (табл. 2).

Мужчине 36 лет (№ 5) через два месяца после проведения первого этапа вмешательства по поводу сохраняющегося расслоения выполнено стентирование правой общей сонной артерии, через двое суток произведено протезирование дистальной части дуги аорты, протезирование нисходящей грудной аорты и открытая имплантация голометаллического стента в зону висцеральных ветвей. В дальнейшем имело место распространение расслоения выше места имплантации стента в правой общей сонной артерии. Также сохранялся ложный просвет в дистальном отделе брюшной аорты, переходивший на левую подвздошную артерию, что вызывало мальперфузию левой нижней конечности. Через полтора месяца выполнена имплантация стента в правую общую сонную артерию, в край установленном ранее, имплантация голометаллического стента в брюшной отдел аорты, стентирование левой подвздошной

артерии. Выписан в удовлетворительном состоянии (табл. 2).

У пациента 35 лет (№ 8) во время проведения второго этапа вмешательства при имплантации стент-графта было перекрыто устье левой подключичной артерии. На следующий день после вмешательства появились жалобы на головокружение, головную боль, шаткость походки. Учитывая наличие синдрома обкрадывания, выполнено сонно-подключичное шунтирование слева, которое полностью купировало симптомы.

Во второй группе у пациента 33 лет (№ 11) после протезирования нисходящей грудной аорты и имплантации голометаллического стента продолжалось прогрессирование дистального расслоения; вследствие сдавления ложным просветом сформировалась окклюзия устья левой наружной подвздошной артерии. Через два месяца выполнено протезирование инфраренальной порции брюшной аорты и аортобедренное шунтирование слева с формированием анастомоза между протезом аорты и бедренным шунтом. Течение послеоперационного периода – без осложнений (табл. 2).

У пациента 72 лет (№ 16) после бифуркационного протезирования инфраренального отдела аорты и подвздошных артерий, имплантации стент-графта в нисходящий грудной отдел аорты и стентирования голометаллическим стентом брюшной аорты на уровне висцеральных ветвей через браншу бифуркационного протеза аорты на вторые сутки после вмешательства развилось транзиторное нарушение спинномозгового кровообращения, выражавшееся в парезе и снижении чувствительности в нижних конечностях. Под воздействием интенсивной сосудистой терапии и сеансов гипербарической оксигенации неврологическая симптоматика регрессировала (табл. 2).

У пациента 70 лет (№ 19) после имплантации стент-графта в нисходящий грудной отдел аорты с перекрытием устья левой подключичной артерии и стентирования голометаллическим стентом на уровне висцеральных ветвей брюшной аорты на следующие сутки после вмешательства имело место острое нарушение мозгового кровообращения. Проводилась консервативная терапия с положительным эффектом (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Причины формирования расслоения аорты, так же как и отличительные особенности его проксимальной и дистальной форм, подробно описаны в специальной литературе [5]. Основными факторами, влияющими на формирование расслоения, являются структура стенки аорты, параметры движения потока крови внутри нее и геометрия аортального русла. Преобладающим этиологическим фактором, поражающим аортальную стенку при проксимальном

расслоении, является дисплазия соединительной ткани, характеризующаяся дефицитом эластина – преобладающего элемента в структуре среднего слоя аортальной стенки в восходящем отделе аорты. Это приводит к разобщению функционирования аортальной стенки как единой структуры под воздействием переменных нагрузок по преобразованию пульсирующего потока крови в линейный, что влечет за собой уменьшение эластичности аорты и, как следствие, ее расслоение. В нисходящем грудном отделе аорты в среднем слое ее стенки наряду с эластином начинают преобладать более упругие коллагеновые структуры, способствующие сохранению инерции потока крови. В этой связи в основе первичного дистального расслоения чаще всего лежит атеросклероз и артериальная гипертензия. Этими факторами объясняются основные различия в возрасте пациентов и этиологии расслоения в первой и второй группах.

В представленном исследовании как при первичном, так и при вторичном дистальном расслоении применялись стандартные показания к вмешательству (симптомы мальперфузии) и единая тактика лечения.

Летальность в течение ближайших 30 дней после вмешательства составила 5 случаев (24%) для всей группы пациентов, что соответствует данным большинства авторов для осложненного дистального расслоения [9–11]. В первой группе зарегистрирован 1 (13%) летальный исход, во второй – 4 (31%) летальных исхода. Такое различие обусловлено прежде всего тем, что группу 1 составляли пациенты, перенесшие вмешательство на восходящем отделе аорты, у которых уже произошло ремоделирование гемодинамики. В группе 2 большинство вмешательств были выполнены в острой фазе расслоения. Летальные осложнения в этой группе были обусловлены прогрессированием процесса расслоения либо произошли на ранних этапах освоения методики. Эти показатели не отличаются от данных других авторов [11, 12].

Для лечения пациентов была избрана комбинированная методика, которая заключалась в изоляции истинного просвета аорты в проксимальной части и стентировании ее дистального участка на уровне висцеральных сосудов и ниже. Протезирование грудного сегмента аорты и имплантация одного или нескольких стентов ниже дистального анастомоза в ее просвет применялась у 10 пациентов. Полностью рентгенэндоваскулярная имплантация стент-графта и затем голометаллических стентов – у 11.

В литературе комбинированные одноэтапные операции в основном упоминаются в качестве метода выбора при реконструкции проксимального расслоения [15]. Тем не менее комбинированный одноэтапный метод в применении к распространенному осложненному дистальному расслоению может решить многие проблемы [16]. Во-первых, проксимальный

отдел грудной нисходящей аорты замещается синтетическим протезом, что полностью исключает его миграцию. Во-вторых, ложный канал герметизируется под прямым визуальным контролем, это дает возможность очистить ложный просвет от тромботических масс, более надежно перекрыть кровоток по нему и избежать частичного тромбоза. В-третьих, это позволяет более четко визуализировать истинный и ложный просветы аорты. Кроме того, при наличии сопутствующих заболеваний и ограничения физиологического резерва пациента всю операцию можно выполнить из одного торакотомного доступа. Недостатками данной методики являются высокая травматичность вмешательства и необходимость циркуляторного ареста, что при наличии тяжелого исходного состояния может привести к полиорганной недостаточности, как это произошло у одного из наших пациентов.

Полностью рентгенэндоваскулярная имплантация стент-графта и аортального голометаллического стента чрезбедренным доступом, безусловно, лишена указанных недостатков и гораздо менее травматична. Слабым ее местом является опосредованная визуализация и отсутствие возможности прямого доступа к зоне проведения манипуляций. Так, например, при сильной компрессии истинного просвета и наличии нескольких ложных каналов у пациента в острой фазе расслоения возможна постановка всей конструкции частично в истинный, частично в ложные просветы аорты. При наличии замкнутого пространства внутри стент-графта основная масса кровотока будет направлена по ложному каналу, что приведет к еще большей компрессии истинного. Как это произошло в одном из клинических наблюдений, на начальном этапе освоения методики. Кроме того, для успешной имплантации стент-графта необходимы определенные условия, например наличие посадочной площадки как в проксимальном, так и в дистальном участке аорты не менее 2 см, необходимо также, чтобы аорта не имела больших изгибов или кальцинатов [17].

Исследования показывают, что намеренное перекрытие левой подключичной артерии стент-графтом ведет к статистически значимому повышению риска инсульта и ишемии спинного мозга. Таким образом, современные рекомендации включают реваскуляризацию левой подключичной артерии. В описываемых нами группах, к сожалению, не удалось избежать указанных осложнений. Так, у одного из пациентов после перекрытия левой подключичной артерии стент-графтом возникло нарушение мозгового кровообращения, а у другого – синдром обкрадывания левой спинномозговой артерии.

Специфическим осложнением при имплантации стент-графта наряду с другими также является нарушение функции спинного мозга при длине стент-графта более 20 см [18, 19]. В сочетании

с применением голометаллического стента этот недостаток нивелируется.

С другой стороны, опубликованы серии наблюдений, где стентирование аорты производилось в качестве монометода [20]. Основной задачей вмешательства в данном случае была декомпрессия истинного просвета аорты и предотвращение развития связанных с ней серьезных осложнений.

По нашему мнению, одного закрытия проксимальной фенестрации недостаточно для того, чтобы полностью обеспечить адекватную перфузию по истинному просвету аорты ввиду множественности фенестраций на фоне генерализованного поражения всей аортальной стенки. Так, летальные исходы возникли вследствие незащищенности аортальной стенки ниже уровня стентирования у двух пациентов: у одного – с острым расслоением вследствие разрыва аорты после предшествующей рентгенэндоваскулярной фенестрации, у другого – по причине мезентериального тромбоза ниже уровня стентирования. Еще

одному пациенту пришлось производить бифуркационное протезирование аорты и аортобедренное шунтирование ввиду выраженной компрессии истинного просвета двумя ложными ниже уровня стентирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выживаемость в течение 30 дней после полной одномоментной или этапной реконструкции первичного и вторичного дистального расслоения аорты с использованием имплантации голометаллических стентов в грудобрюшной отдел аорты составляет 76%, частота нелетальных осложнений – 28%. Среди нелетальных осложнений отмечались: мальперфузия верхних и нижних конечностей, потребовавшая установки стента, протезирования или шунтирования; нарушение спинномозгового кровообращения, острое нарушение мозгового кровообращения, полиорганная недостаточность, купированные консервативно.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Mark A. Soborov developed the basic concept, design of the study, recruited patients, and wrote the main part of the final article. Omary V. Kanadashvili, Elena N. Belykh participated in the development of the study design, analyzed the results and wrote part of the final version of the article. Kirill S. Baranov collected clinical, laboratory and personal data, statistically processed and wrote part of the final version of the article. All authors approved the final version of the publication.

ВКЛАД АВТОРОВ

М.А. Соборов разработал основную концепцию и дизайн исследования, осуществлял набор пациентов, написал основную часть финальной версии статьи. О.М. Канадашвили и Е.Н. Белых участвовали в разработке дизайна исследования, осуществляли анализ полученных результатов, написали часть финальной версии статьи. К.С. Баранов осуществлял сбор клинических, лабораторных и анкетных данных, статистическую обработку, написал часть финальной версии статьи. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Evangelista A., Isselbacher E.M., Bossone E., et al. Insights from the international registry of acute aortic dissection: a 20-year experience of collaborative clinical research. *Circulation*. 2018; 137(17): 1846–1860. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031264> PMID: 29685932
- 2 DeBakey M.E., Henly W.S., Cooley D.A., et al. Surgical management of dissecting aneurysms of the aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1965; 49: 130–149. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(19\)33323-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)33323-9) PMID: 14261867
- 3 Smith H.N., Boodhwani M., Ouzounian M., et al. Classification and outcomes of extended arch repair for acute type A aortic dissection: a systematic review and meta-analysis dagger. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017; 24(3): 450–459. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw355> PMID: 28040765
- 4 Leontyev S., Haag F., Davierwala P.M., et al. Postoperative changes in the distal residual aorta after surgery for acute type A aortic dissection: impact of false lumen patency and size of descending aorta. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2017; 65(2): 90–98. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1571813> PMID: 27111499
- 5 Rylski B., Hahn N., Beyersdorf F., et al. Fate of the dissected aortic arch after ascending replacement in type A aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017; 51(6): 1127–1134. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx062> PMID: 28369453
- 6 Li D., Peng L., Wang Y., et al. Predictor of false lumen thrombosis after thoracic endovascular aortic repair for type B dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020; 160(2): 360–367. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.07.091> PMID: 31558276
- 1 Evangelista A., Isselbacher E.M., Bossone E., et al. Insights from the international registry of acute aortic dissection: a 20-year experience of collaborative clinical research. *Circulation*. 2018; 137(17): 1846–1860. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031264> PMID: 29685932
- 2 DeBakey M.E., Henly W.S., Cooley D.A., et al. Surgical management of dissecting aneurysms of the aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1965; 49: 130–149. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(19\)33323-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)33323-9) PMID: 14261867
- 3 Smith H.N., Boodhwani M., Ouzounian M., et al. Classification and outcomes of extended arch repair for acute type A aortic dissection: a systematic review and meta-analysis dagger. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017; 24(3): 450–459. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw355> PMID: 28040765
- 4 Leontyev S., Haag F., Davierwala P.M., et al. Postoperative changes in the distal residual aorta after surgery for acute type A aortic dissection: impact of false lumen patency and size of descending aorta. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2017; 65(2): 90–98. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1571813> PMID: 27111499
- 5 Rylski B., Hahn N., Beyersdorf F., et al. Fate of the dissected aortic arch after ascending replacement in type A aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017; 51(6): 1127–1134. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx062> PMID: 28369453
- 6 Li D., Peng L., Wang Y., et al. Predictor of false lumen thrombosis after thoracic endovascular aortic repair for type B dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020; 160(2): 360–367. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.07.091> PMID: 31558276

- 7 Комаров Р.Н., Винокуров И.А., Каравайкин П.А. и др. Этапный метод гибридного протезирования торакоабдоминальной аорты. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018; 2: 21–27. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018221-27> PMID: 29460875
- 8 Соколов В.В., Рубцов Н.В., Редкобородый А.В. и др. Выбор оптимальной тактики лечения пациентов с расслоением нисходящей аорты. Ангиология и сосудистая хирургия. 2019; 25(1): 115–119. <https://doi.org/10.33529/angio2019116> PMID: 30994617
- 9 Riambau V., Böckler D., Brunkwall J., et al. Editor's choice – management of descending thoracic aorta diseases: clinical practice guidelines of the european society for vascular surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2017; 53(1): 4–52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.06.005> PMID: 28081802
- 10 Tanaka A., Sandhu H.K., Affi R.O., et al. Outcomes of open repairs of chronic distal aortic dissection anatomically amenable to endovascular repairs. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019; 161(1): 36–43. E6. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.09.083> PMID: 31699416
- 11 Boufi M., Patterson B.O., Loundou A.D., et al. Endovascular versus open repair for chronic type B dissection: a meta-analysis. Ann Thorac Surg. 2019; 107(5): 1559–1570. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.10.045> PMID: 30481516
- 12 Norton E., Williams D., Kim K., et al. Management of acute type B aortic dissection with malperfusion via endovascular fenestration/stenting. J Thorac Cardiovasc Surg. 2020; 160(5): 1151–1161.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.09.065> PMID: 31669033
- 13 Burke C.R., Bavaria J.E. The role of thoracic endovascular repair in chronic type B aortic dissection. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2020; 32(1): 21–24. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2019.08.010> PMID: 31493449
- 14 Wheat Jr. M.W., Palmer R.F., Bartley T.D., Seelman R.C. Treatment of dissecting aneurysms of the aorta without surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 1965; 50: 364–369 PMID: 14346544
- 15 Сирота Д.А., Хван Д.С., Ляшенко М.М. и др. Применение непокрытых металлических стентов в хирургии расслоения аорты. Ангиология и сосудистая хирургия. 2018; 24(4): 110–116. PMID: 30531778
- 16 Шломин В.В., Коровин И.В., Дрозжжин И.Г. и др. Ликвидация позднего эндоллика после протезирования расслоившейся торакоабдоминальной аневризмы аорты. Ангиология и сосудистая хирургия. 2019; 25(4): 173–180. <https://doi.org/10.33529/ANGIO2019413> PMID: 31855215
- 17 Sharafuddin M.J., Bhama J.K., Bashir M., et al. Distal landing zone optimization before endovascular repair of aortic dissection. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019; 157(1): 88–98. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.06.095> PMID: 30557960
- 18 Voigt S.L., Bishawi M., Ranney D., et al. Outcomes of carotid-subclavian bypass performed in the setting of thoracic endovascular aortic repair. J Vasc Surg. 2019; 69(3): 701–709. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.07.022> PMID: 30528402
- 19 Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Саушкин В.В. и др. Значение уровня имплантации гибридного стент-графта «E-vita open plus» в нисходящую аорту в развитии спинальных ишемических осложнений. Ангиология и сосудистая хирургия. 2017; 23(1): 82–86. PMID: 28574041
- 7 Komarov R.N., Vinokurov I.A., Karavaikin P.A., et al. Ehtapnyi metod gibridnogo protezirovaniya torakoabdominal'noi aorty [Staged approach for hybrid thoracoabdominal aortic replacement]. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2018; 2: 21–27 (In Russian). <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018221-27> PMID: 29460875
- 8 Sokolov V.V., Rubtsov N.V., Redkoborodiy A.V., et al. Vybór optimal'noi taktiki lecheniya patsientov s rassloeniem niskhodyashchei aorty [Choice of optimal treatment policy in patients with descending aortic dissection]. Angiologiya i sosudistaya khirurgiya. 2019; 25(1): 115–119 (In Russian). <https://doi.org/10.33529/angio2019116> PMID: 30994617
- 9 Riambau V., Böckler D., Brunkwall J., et al. Editor's choice – management of descending thoracic aorta diseases: clinical practice guidelines of the european society for vascular surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2017; 53(1): 4–52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.06.005> PMID: 28081802
- 10 Tanaka A., Sandhu H.K., Affi R.O., et al. Outcomes of open repairs of chronic distal aortic dissection anatomically amenable to endovascular repairs. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019; 161(1): 36–43. E6. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.09.083> PMID: 31699416
- 11 Boufi M., Patterson B.O., Loundou A.D., et al. Endovascular versus open repair for chronic type B dissection: a meta-analysis. Ann Thorac Surg. 2019; 107(5): 1559–1570. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.10.045> PMID: 30481516
- 12 Norton E., Williams D., Kim K., et al. Management of acute type B aortic dissection with malperfusion via endovascular fenestration/stenting. J Thorac Cardiovasc Surg. 2020; 160(5): 1151–1161.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.09.065> PMID: 31669033
- 13 Burke C.R., Bavaria J.E. The role of thoracic endovascular repair in chronic type B aortic dissection. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2020; 32(1): 21–24. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2019.08.010> PMID: 31493449
- 14 Wheat Jr. M.W., Palmer R.F., Bartley T.D., Seelman R.C. Treatment of dissecting aneurysms of the aorta without surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 1965; 50: 364–369 PMID: 14346544
- 15 Sirota D.A., Khvan D.S., Lyashenko M.M., et al. Primenenie nepokrytykh metallicheskih stentov v khirurgii rassloeniya aorty [Use of uncoated metal stents in surgery of aortic dissection]. Angiologiya i sosudistaya khirurgiya. 2018; 24(4): 110–116 (In Russian). PMID: 30531778
- 16 Shlomin V.V., Korovin I.V., Drozhzhin I.G., et al. Likvidatsiya pozdnego ehndolika posle protezirovaniya rassloivsheysya torakoabdominal'noi anevrizmy aorty [Elimination of late endoleak after endovascular repair of a dissecting thoracoabdominal aortic aneurysm]. Angiologiya i sosudistaya khirurgiya. 2019; 25(4): 173–180 (In Russian). <https://doi.org/10.33529/ANGIO2019413> PMID: 31855215
- 17 Sharafuddin M.J., Bhama J.K., Bashir M., et al. Distal landing zone optimization before endovascular repair of aortic dissection. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019; 157(1): 88–98. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.06.095> PMID: 30557960
- 18 Voigt S.L., Bishawi M., Ranney D., et al. Outcomes of carotid-subclavian bypass performed in the setting of thoracic endovascular aortic repair. J Vasc Surg. 2019; 69(3): 701–709. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.07.022> PMID: 30528402
- 19 Kozlov B.N., Panfilov D.S., Saushkin V.V., et al. Znachenie urovnya implantatsii gibridnogo stent-grafta «E-vita open plus» v niskhodyashchuyu aortu v razvitiy spinal'nykh ishemicheskikh oslozhnenii [Significance of the level of implantation of the “E-vita open plus” hybrid stent graft into the descending aorta in the development of spinal ischaemic complications]. Angiologiya i sosudistaya khirurgiya. 2017; 23(1): 82–86 (In Russian). PMID: 28574041

20 Чернявский М.А., Артюшин Б.С., Чернов А.В. и др. Клинический случай имплантации голометаллического стента при дистальном расслоении аорты. Трансляционная медицина. 2018; 5(5): 12–17. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2018-5-5-12-17>

20 Chernyavskii M.A., Artyushin B.S., Chernov A.V., et al. Klinicheskii sluchai implantatsii golometallichesкого stenta pri distal'nom rassloenii aorty [Bare metal stent implantation in treating distal aortic dissection: a case report]. Translyatsionnaya meditsina. 2018; 5(5): 12–17 (In Russian). <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2018-5-5-12-17>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Соборов Марк Алексеевич✉, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8387-0524>

Mark A. Soborov✉, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Hospital Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8387-0524>

Канадашвили Омари Владимирович, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1348-0448>

Omari V. Kanadashvili, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Hospital Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1348-0448>

Белых Елена Николаевна, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5864-7892>

Elena N. Belykh, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Hospital Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0182-6475>

Баранов Кирилл Сергеевич, студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7240-3939>

Kirill S. Baranov, student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7240-3939>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Безрецидивная выживаемость после органосохраняющей хирургии и комплексного лечения рака молочной железы

А.Д. Зикиряходжаев^{1,2}, М.В. Ермошенкова^{2,3,✉}, А.Р. Босиева¹, Д.Ф. Омарова²,
Н.Н. Волченко¹, И.В. Решетов²

¹ Московский научный исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
ул. Погодинская, д. 6, г. Москва, 119121, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

³ ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1»
Департамента здравоохранения г. Москвы
ул. Бауманская, д. 17/1, г. Москва, 105005, Россия

Аннотация

Цель. Определить частоту локальных рецидивов рака молочной железы (РМЖ) после выполнения органосохраняющих операций (ОСО) в процессе и после комплексного лечения, изучить факторы риска локального рецидива и выживаемость.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование 675 пациенток с РМЖ, которым выполнены ОСО с последующей дистанционной лучевой терапией. Изучена частота локального рецидива и факторы риска, 3- и 5-летняя безрецидивная выживаемость. Рассчитаны: отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ), построены кривые Каплана – Мейера.

Результаты. Радикальные резекции (РР) выполнены 46,7%, онкопластические резекции (ОПР) – 53,3% пациенток. Преимущественным гистологическим типом в обеих группах был инвазивный рак без признаков специфичности: 76,9 и 84,1% – в группах ОПР и РР соответственно. Частота рака *in situ* была выше в группе ОПР: 14,7% против 3,3% в группе РР ($p < 0,001$), метастазы в регионарных лимфатических узлах – чаще в группе РР: 34,3% против 20,3% в группе ОПР ($p < 0,001$). По иммуногистохимическому типу и степени дифференцировки группы не различались. В течение 3 лет безрецидивная выживаемость составила 99,7% в обеих группах, 5 лет – 99,2% в группе ОПР и 99,7% в группе РР, 6 лет – 98,3 и 98,7% соответственно; значимых различий между группами не установлено. По частоте рецидивов в зависимости от ширины краев резекции от <1 до ≥ 10 мм не установлено статистически значимых отличий. Риск рецидива был повышен при сохранном менструальном статусе (ОШ 20,05; 95% ДИ 2,52–159,33), Her2/неу-позитивном (ОШ 5,11; 95% ДИ 1,04–25,09) и тройном негативном типах (ОШ 4,02; 95% ДИ 1,02–15,95), степени дифференцировки G3 (ОШ 5,58; 95% ДИ 1,59–19,64).

Закключение. ОСО характеризуются онкологической безопасностью: частота развития локального рецидива в течение 6 лет – 1,5%. К факторам риска рецидива относятся: активный менструальный статус, высокоагрессивные иммуногистохимические типы РМЖ и низкая степень дифференцировки.

Ключевые слова: рак молочной железы; органосохраняющие операции; рецидивы; безрецидивная выживаемость; онкопластическая резекция

Рубрики MeSH:

МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НОВООБРАЗОВАНИЯ – ТЕРАПИЯ

МАСТЭКТОМИЯ – МЕТОДЫ

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ – МЕТОДЫ

РЕЦИДИВ

КАТАМНЕСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для цитирования: Зикиряходжаев А.Д., Ермощенко М.В., Босиева А.Р., Омарова Д.Ф., Волченко Н.Н., Решетов И.В. Безрецидивная выживаемость после органосохраняющей хирургии и комплексного лечения рака молочной железы. Сеченовский вестник. 2021; 12(1): 30–38. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.1.30-38>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Ермощенко Мария Владимировна, канд. мед. наук, заведующая I онкологическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы; доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Бауманская, д. 17/1, г. Москва, 105005, Россия

Тел.: +7 (926) 530-92-84

E-mail: maryerm@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 21.12.2020

Статья принята к печати: 26.03.2021

Дата публикации: 29.04.2021

Local-free recurrence survival after breast-conserving surgery and the breast cancer complex treatment

Azizzhon D. Zikiryahodjaev^{1,2}, Maria V. Ermoshchenkova^{2,3,✉}, Alana R. Bosieva¹, Janet F. Omarova², Nadezhda N. Volchenko¹, Igor V. Reshetov²

¹ *P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the FSBI “NMITS radiology” of the Ministry of Health of Russia*

6, Pogodinskaya str., Moscow, 119121, Russia

² *Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)*

8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

³ *The First Moscow Clinical Hospital of Oncology of the Moscow Department of Health Care*
17/1, Baumanskaya str., Moscow, 105005, Russia

Abstract

Aim. To determine the frequency of local recurrence of breast cancer (BC) after performing breast-conserving surgery (BCS) during and after complex treatment, to study the risk factors for local recurrence and survival.

Materials and methods. A retrospective cohort study of 675 patients with breast cancer who underwent BCS followed by remote radiotherapy was conducted. The frequency of local relapse and risk factors were studied, 3- and 5-year local-free survival. The odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated, and the Kaplan–Meyer curves were constructed.

Results. Radical breast resections (RBR) were performed in 46.7% of patients, and oncoplastic breast resections (OBS) in 53.3% of patients. The most common histological type in both groups was invasive cancer with no signs of specificity: 76.9% and 84.1% – in the OBS and RBR groups, respectively. The incidence of cancer *in situ* was higher in the OBS group: 14.7% vs. 3.3% in the RBR group ($p < 0.001$), metastases in regional lymph nodes were more frequent in the RBR group: 34.3% against 20.3% in OBS ($p < 0.001$). According to the immunohistochemical type and degree of differentiation, the groups did not differ. For 3 years, the relapse-free survival rate was 99.7% in both groups, and for 5 years – 99.2% in the OBS group. and 99.7% in the RBR group, 6 years – 98.3% and 98.7%, respectively; no significant differences were found between the groups. There were no statistically significant differences in the frequency of relapses depending on the width of the resection edges from <1 to ≥ 10 mm. The risk of relapse was increased with a preserved menstrual status (OR 20.05; 95% CI 2.52–159.33), Her2/neu–positive (OR 5.11; 95% CI 1.04–25.09) and triple-negative types (OR 4.02; 95% CI 1.02–15.95), the degree of differentiation of G3 (OR 5.58; 95% CI 1.59–19.64).

Conclusion. BCS is characterized by oncological safety; the rate of local relapse within 6 years is 1.5%. Risk factors for relapse include active menstrual status, highly aggressive immunohistochemical types of breast cancer, and low degree of differentiation.

Keywords: breast cancer; breast-conserving surgery; cancer recurrence; local-free recurrence survival; oncoplastic resection

MeSH terms:

BREAST NEOPLASMS – THERAPY

MASTECTOMY – METHODS

RADIOTHERAPY – METHODS

RECURRENCE

FOLLOW-UP STUDIES

For citation: Zikiryahodjaev A.D., Ermoshchenkova M.V., Bosieva A.R., Omarova J.F., Volchenko N.N., Reshetov I.V. Local-free recurrence survival after breast-conserving surgery and the breast cancer complex treatment. *Sechenov Medical Journal*. 2021; 12(1): 30–38. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.1.30-38>

CONTACT INFORMATION:

Maria V. Ermoshchenkova, Cand. of Sci. (Medicine), Head of the first oncology surgery Department, City Clinical Oncological Hospital № 1 of the Moscow Health Department; Associate Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 17/1, Baumanskaya str., Moscow, 105005, Russia

Tel.: +7 (926) 530-92-84

E-mail: maryerm@mail.ru

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

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 21.12.2020

The article approved for publication: 26.03.2021

Date of publication: 29.04.2021

Список сокращений:

ДИ – доверительный интервал

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ИГХ – иммуногистохимия

НАПХТ – неоадьювантная полихимиотерапия

ОПР – онкопластическая резекция

ОСО – органосохраняющие операции

ОШ – отношение шансов

РМЖ – рак молочной железы

РМЭ – радикальная мастэктомия

РР – радикальная резекция

Органосохраняющие операции (ОСО) с последующей лучевой терапией при раке молочной железы (РМЖ) являются хорошо изученным методом лечения. Показано, что адекватный локальный контроль достижения чистоты краев резекции позволяет получить значительное преимущество перед радикальными мастэктомиями по безрецидивной выживаемости [1–3]. Современные методики ОСО направлены на обеспечение равновесия между полным удалением опухолевого узла и предупреждением избыточного удаления ткани молочной железы, что позволяет получить наилучшие эстетические результаты [1–3]. В числе факторов риска, влияющих на частоту рецидива после ОСО, ширина краев резекции. Согласно существующему консенсусу, риск рецидива повышается при положительных краях резекции – обнаружении в них опухолевых клеток [3].

Исследования, которые отражают отсутствие статистически значимой разницы (в 5-летней безрецидивной и общей выживаемости) между ОСО с последующей дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) и радикальной мастэктомией (РМЭ) были проведены десятилетия назад. Результаты исследований

сыграли решающую роль в изменении парадигмы хирургического лечения РМЖ [4–6]. За последние годы опубликовано несколько ретроспективных исследований, в которых отмечено преимущество ОСО перед РМЭ по общей выживаемости [7–9]. В других исследованиях на группе молодых женщин с тройным негативным типом рака продемонстрировано отсутствие статистически значимой разницы в безрецидивной и общей выживаемости при выполнении ОСО и РМЭ [10, 11].

По данным отдельных авторов частота рецидива выше при ОСО по сравнению с РМЭ, особенно при тройном негативном и Her2/neu-позитивном типах РМЖ [12, 13], однако противоположные данные получены Zumsteg et al. [10].

Частота рецидива после ОСО по данным зарубежных авторов составляет от 2 до 17% [11]. Согласно Европейским рекомендациям, допустимая частота рецидива через год после ОСО не должна превышать 0,5% [14].

Согласно проведенному метаанализу Nehmat Houssami et al., которое включало 33 исследования (28 162 пациентки с РМЖ, из них 1506 – с рецидивом), негативные края резекции снижают

вероятность развития рецидивирования, однако увеличение ширины краев резекции не ассоциировано с дальнейшим улучшением безрецидивной и общей выживаемости [15].

S. Darby et al. представили данные метаанализа, согласно которым проведение ДЛТ снижает риск рецидива в течение 10 лет с 35 до 19,3%, риск смерти от РМЖ с 25,2 до 21,4%. Таким образом, проведение ДЛТ после ОСО снижает риск рецидива почти в два раза, а риск умереть от РМЖ примерно на одну шестую [16].

Цель исследования: определить частоту локальных рецидивов РМЖ после выполнения ОСО в процессе и после комплексного лечения, изучить факторы риска локального рецидива и выживаемость.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование пациенток с РМЖ, которым выполнены ОСО, в том числе после неoadъювантной полихимиотерапии (НАПХТ). Все пациентки находились под наблюдением с 01.01.2013 по 31.12.2018 в отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Исследование одобрено локальным комитетом по этике № 447 от 29.11.2019 ФГБУ «НМИЦ радиологии».

Критерии включения и невключения представлены на рисунке 1.

Из 3371 пациентки с РМЖ критериям включения / невключения соответствовали 675, средний возраст составил $53,9 \pm 10,3$ года.

Стадирование РМЖ осуществляли по 8-й классификации TNM, предложенной Американским объединенным комитетом по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC) [12]. Степень дифференцировки РМЖ (G) оценивалась согласно классификации опухолей молочной железы Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO) 2012 года [13].

Всем пациенткам после ОСО проведена ДЛТ на область сформированной молочной железы, разовая очаговая доза составила 2,5 Гр, суммарная очаговая доза – 45–50 Гр. Некоторым пациенткам на дооперационном этапе проведена НАПХТ, по показаниям таргетная терапия.

В исследовании оценивали частоту локального рецидива РМЖ – развитие рака в области послеоперационного рубца или оставшейся части молочной железы, регионарных зонах через год после комбинированного/комплексного лечения. Диагноз РМЖ и локального/регионарного рецидива устанавливали на основании клинко-инструментальных методов исследования и морфологической верификации.

Также оценены 3-, 5-летняя безрецидивная выживаемость и факторы риска, влияющие на развитие локального рецидива: вариант ОСО, возраст, менструальный статус, иммуногистохимический (ИГХ) тип, степень дифференцировки (G), гистологический тип опухоли, наличие метастатического поражения

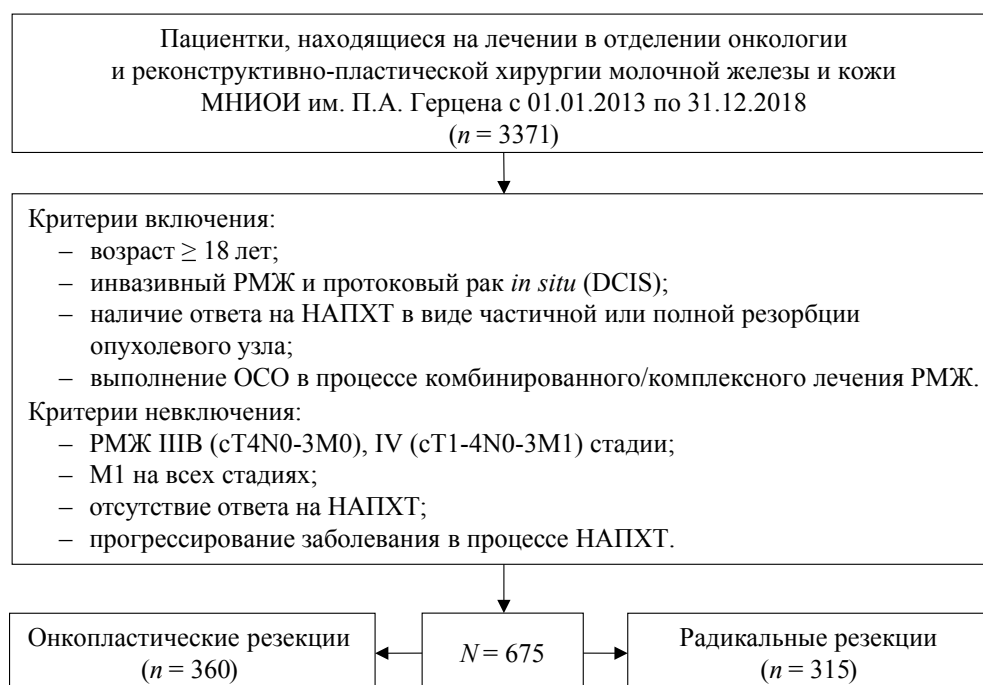


РИС. 1. Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование.

FIG. 1. Flowchart of patient inclusion in the study.

регионарных лимфатических узлов, ширина краев резекции.

Статистический анализ

Качественные признаки описывали с помощью абсолютных и относительных (%) показателей, количественные – с помощью медианы и межквартильного размаха (25–75%-го процентилей) для переменных с ненормальным распределением и с помощью средних значений и стандартных отклонений для нормально распределенных признаков.

Нормальность распределения оценивалась критерием Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова.

Для оценки статистической значимости различий между группами использовали критерий Стьюдента, критерий χ -квадрат.

Оценку выживаемости в группах осуществляли с помощью кривых Каплана – Мейера.

Для факторов риска рассчитаны: отношение шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ). Принятый уровень значимости $p < 0,05$.

Статистический анализ результатов проводили с применением программ IBM SPSS v.23.0 (SPSS: An IBM Company, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 675 пациенток, включенных в исследование, радикальные резекции (РР) выполнены 315 (46,7%), онкопластические резекции (ОПР) – 360 (53,3%) пациенткам.

Из всех пациенток с ОПР методика T-invers на нижней glandулярной ножке использована у 101 (28,1%), модифицированная методика E. Hall-Findlay на верхней-медиальной glandулярной ножке – у 48 (13,3%), методика Round-block – у 37 (10,3%), BSW-методика – у 33 (9,2%), методика T-invers на верхней glandулярной ножке – у 32 (8,9%), методика Batwing – у 23 (6,4%) пациенток. Остальным 109 (30,3%) пациенткам ОПР выполняли по другим методикам.

Средний возраст пациенток в группе РР был статистически значимо выше, чем в группе ОПР: 54,7 и 53,1 года соответственно, $p = 0,043$. Активный менструальный статус был сохранен примерно у 1/3 женщин в обеих группах (табл. 1).

Среди всех пациенток наиболее частым ИГХ-типом был люминальный тип А и люминальный тип В, Her2/neu-негативный, что свидетельствует о преимущественном выполнении ОСО при прогностически благоприятных ИГХ-типах РМЖ.

У пациенток в группе РР, по сравнению с группой ОСО, статистически значимо чаще встречался люминальный тип А и реже люминальный тип В, Her2/neu-позитивный и тройной негативный типы.

По степени дифференцировки различий между группами РР и ОПР не установлено: у большинства (73,9–77,8%) пациенток степень дифференцировки соответствовала G2.

Распределение по стадиям различалось в исследованных группах: в группе ОПР почти у половины пациенток диагностирована стадия II, у 37,5% – стадия I. В группе РР стадия I наблюдалась чаще – у 61,9% пациенток, стадии II и III реже, чем в группе ОПР.

Преимущественным гистологическим типом РМЖ в обеих группах был инвазивный рак без признаков специфичности: 76,9% – в группе ОПР, 84,1% – в группе РР, различия между группами статистически значимы. Частота рака *in situ* была выше в группе ОПР, по частоте долькового и комбинированного рака различий между группами не установлено.

Метастазы в регионарных лимфатических узлах диагностированы статистически значимо чаще в группе РР.

НАПХТ была проведена 100 пациенткам с ПА–ПИС стадиями (исключена ПИВ стадия), статистически значимо чаще в группе ОПР. По частоте полного ответа на НАПХТ различий между группами не установлено: достигнут у 18% в группе ОПР и у 27% в группе РР.

Наиболее часто проводимыми схемами НАПХТ были: 4АС + 4Т (доксорубин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 цикла + доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 цикла), которую получили 64% пациенток, и схема 4АС + 12Р (доксорубин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 недели, 4 цикла + паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений, далее – по 6 мг/кг 1 раз в 3 недели; общая длительность введения трастузумаба 12 мес.), которую получили 23% пациенток.

Ширина краев резекции

Из всех включенных в исследование пациенток ширина краев резекции $R \leq 1$ мм выявлена в 15,7% случаев, 2–5 мм – в 40,2%, 6–10 мм – в 19,4%, >10 мм – в 24,7% случаев соответственно.

У пациенток с локальным рецидивом ширина края ≤ 1 мм выявлена в группе РР у одной женщины; 2–5 мм – у 3-х в группе ОПР и у 2-х – в группе РР, от 6 до 10 мм – у одной как в группе ОПР, так и в группе РР, более 10 мм у двух пациенток в группе ОПР. При сравнении внутри групп ОПР и РР пациенток с рецидивом и без не установлено статистически значимых отличий по частоте рецидивов при различной ширине краев резекции (табл. 2).

3-, 5-летняя безрецидивная выживаемость

В течение 3 лет наблюдения безрецидивная выживаемость составила 99,7% в обеих группах, в течение 5 лет – 99,2% в группе ОПР и 99,7% в группе РР, в течение 6 лет – 98,3% и 98,7% соответственно;

Таблица 1. Характеристики пациенток в группах с онкопластическими и радикальными резекциями
Table 1. The characteristics of patients in groups with oncoplastic and radical breast resections

Параметр / Parameter	Онкопластические резекции / Oncoplastic resections (n = 360)	Радикальные резекции / Radical resections (n = 315)	Значение p / p value
Возраст, годы / Age, years	53,1 ± 9,9	54,7 ± 10,7	0,043
Активный менструальный статус / Active menstrual status	118 (32,8)	97 (30,8)	n.s.
Иммуногистохимический тип опухоли / Immunohistochemical tumour type			
люминальный тип A / luminal type A	129 (35,8)	167 (53)	<0,001
люминальный тип B / luminal type B, Her2/neu-негативный / Her2/neu-negative	99 (27,5)	87 (27,6)	n.s.
люминальный тип B / luminal type B, Her2/neu-позитивный / Her2/neu-positive	60 (16,7)	33 (10,5)	0,027
Her2/neu-позитивный тип / Her2/neu -positive type	21 (5,8)	12 (3,8)	n.s.
тройной негативный тип / triple-negative type	51 (14,2)	16 (5,1)	<0,001
Степень дифференцировки / Degree of differentiation			
G1	33 (9,2)	25 (7,9)	n.s.
G2	266 (73,9)	245 (77,8)	n.s.
G3	61 (16,9)	45 (14,3)	n.s.
Стадия / Stage			
I	135 (37,5)	195 (61,9)	<0,001
II	179 (49,7)	95 (30,2)	<0,001
III	46 (12,8)	25 (7,9)	0,041
Гистологический тип / Histological type			
неспецифический / nonspecific	277 (76,9)	265 (84,1)	0,025
дольковый / lobular	20 (5,6)	28 (8,9)	n.s.
комбинированный / mixed	10 (2,8)	15 (4,7)	n.s.
in situ	53 (14,7)	7 (2,2)	<0,001
Метастазы в регионарных лимфатических узлах / Regional lymph node metastases	73 (20,3)	108 (34,3)	<0,001
НАПХТ/ neoadjuvant chemotherapy (n = 100)	71 (19,7)	29 (9,2)	<0,001
Полный ответ на НАПХТ / Full response for neoadjuvant chemotherapy (от числа получивших НАПХТ / on the number received)	13 (18)	8 (27)	n.s.

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа и доли, n (%), если не указано иначе; n.s. – non significant (не значимо).

Note: data presented as n (%) unless otherwise indicated; n.s. – non significant.

Таблица 2. Частота локального рецидива в зависимости от ширины краев резекции
Table 2. The frequency of local recurrence depending on the width of the resection edges

Параметр / Parameter	Онкопластические резекции / Oncoplastic resections (n = 360)			Радикальные резекции / Radical resections (n = 315)		
ширина краев резекции, мм / the width of the resection edges, mm	без рецидива / no relapse (n = 354)	рецидив / relapse (n = 6)	значение p / p value	без рецидива / no relapse (n = 311)	рецидив / relapse (n = 4)	значение p / p value
≤1	51	0	n.s.	54	1	n.s.
2–5	126	3	n.s.	140	2	n.s.
6–10	54	1	n.s.	75	1	n.s.
>10	123	2	n.s.	42	0	n.s.

Примечание / Note: n.s. – non significant (не значимо).

значимых различий между группами не установлено.

Факторы риска

Общее число пациенток с локальным рецидивом за 72 мес. наблюдения составило 10 (1,5%)

от всех включенных в исследование. Стадия I установлена у 3, стадия II – у 5, стадия III – у 2 пациенток с рецидивом. Гистологический вариант во всех 10 случаях был представлен инфильтративным типом РМЖ без признаков специфичности.

Распределение пациенток с локальным рецидивом по ИГХ-типу было следующим: люминальный тип А – у 2, люминальный тип В, Her2/neu-позитивный – у 3, Her2/neu-позитивный тип – у 2, тройной негативный тип – у 3. Распределение по степени дифференцировки: G1 – у одной, G2 – у 4, G3 – у 5 пациенток.

Среди изученных факторов риска установлено, что риск рецидива был повышен при сохранном менструальном статусе (ОШ 20,05; 95% ДИ 2,52–159,33), Her2/neu-позитивном (ОШ 5,11; 95% ДИ 1,04–25,09) и тройном негативном типах (ОШ 4,02; 95% ДИ 1,02–15,95), степени дифференцировки G3 (ОШ 5,58; 95% ДИ 1,59–19,64) (рис. 3).

В случае выявления рецидива дальнейшая тактика была следующей – в 8 случаях выполнена мастэктомия, в 1 случае – радикальная кожносохранная мастэктомия, в 1 – повторная резекция молочной железы. Регионарные рецидивы не были выявлены ни в одном случае.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования продемонстрировали онкологическую безопасность ОСО, в том числе после НАПХТ с последующей ДЛТ. Стандартный подход «отсутствия опухолевых клеток» в краях резекции продемонстрировал высокий процент 3- и 5-летней безрецидивной выживаемости, частота развития рецидива в течение 6 лет составила 1,5 %.

Полученные нами данные подтверждают проведенные ранее исследования. Так, согласно систематическому обзору и метаанализу Е.С. Yiannakopoulou и соавт. [17], в который включено 2830 случаев первичного РМЖ, где на первом этапе выполнены ОПР, частота положительных краев резекции R1 варьировала от 0 до 36%, поэтому частота рецидива составила 10,8%, так как чем выше процент пациенток с R1, тем выше частота рецидивов в исследуемой группе. Средний период наблюдения составил 60 месяцев.

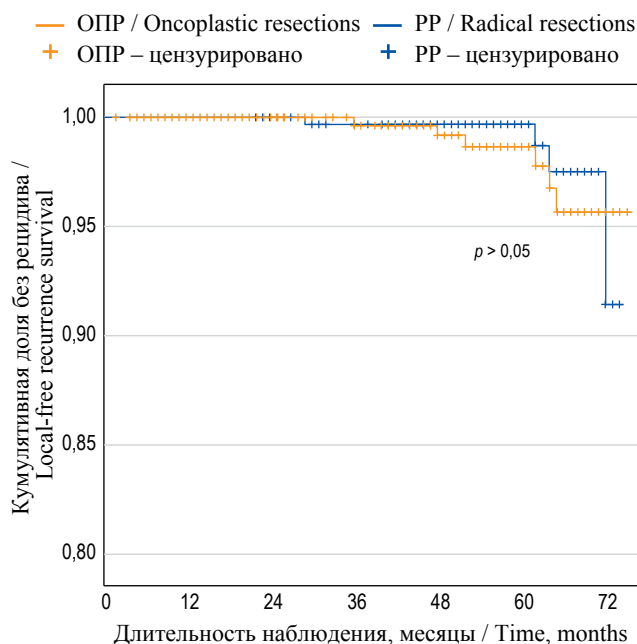


РИС. 2. Безрецидивная выживаемость, оцененная по методу Каплана – Мейера.

FIG. 2. Local-free survival, estimated by the Kaplan–Mayer method.

Отдаленное метастазирование обнаружено в 18,9% случаев.

L. De La Cruz и соавт. в 2016 году [18] представили данные систематического обзора, в который были включены результаты 474 исследований (общее число пациенток с РМЖ 6011). Средний период наблюдения – 50,5 месяца. Общая и безрецидивная выживаемость составили 95 и 90% соответственно. Частота рецидивов оказалась меньше, чем в исследовании Yiannakopoulou и соавт., – 3,2%, однако выше, чем в представленной нами работе, так как положительные края резекции были диагностированы

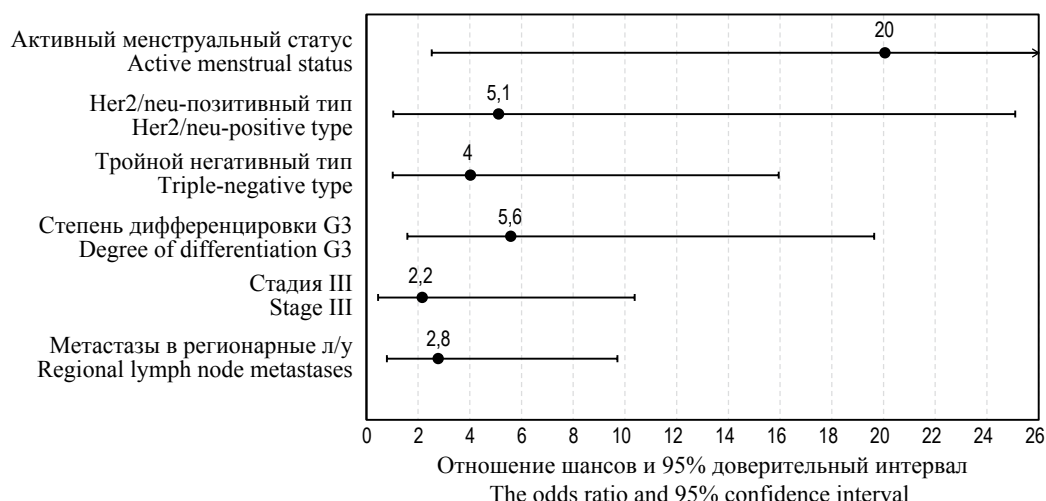


РИС. 3. Отношение шансов и 95% доверительный интервал для изученных факторов риска.

FIG. 3. The odds ratio and 95% confidence interval for the studied risk factors.

в 9,8%. Однако авторами отмечена онкологическая безопасность ОСО и ОПР у пациенток с T1 и T2.

Лучевая терапия является стандартным видом лечения для всех пациенток после органосохраняющего хирургического лечения. Анализ результатов лечения без радиотерапии представлен в 2019 г. авторами канадского исследования К. Guidolin и соавт. [19], в котором были изучены общая и безрецидивная выживаемость у пациенток с РМЖ после РМЭ и ОСО без последующего проведения ДЛТ. Общее число пациенток с РМЖ, вошедших в исследование, составило 26 279. Коэффициенты риска для различных исходов были значительно выше для пациенток, которым не проводили ДЛТ, по сравнению с получившими ДЛТ: частота развития рецидивирования или летальные исходы составили 2,49% (95% ДИ: 2,25–2,75), рецидивы – 2,33% (95% ДИ: 1,91–2,84) и летальные исходы – 2,28% (95% ДИ: 2,03–2,56).

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Д. Зикиряходжаев, М.В. Ермошченкова, Н.Н. Волченко и И.В. Решетов внесли основной вклад в разработку концепции статьи и дизайна исследования. А.Р. Босиева, М.В. Ермошченкова, Д.Ф. Омарова участвовали в сборе данных и подготовке материалов для публикации, провели статистический анализ. А.Д. Зикиряходжаев, М.В. Ермошченкова, А.Р. Босиева внесли существенный вклад в написание статьи. Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Guidolin R., Lock M., Vogt R., et al. Recurrence and mortality after breast-conserving surgery without radiation. *Curr Oncol.* 2019; 26(6): 380–388. <https://doi.org/10.3747/co.26.5225> PMID: 31896936
- Walstra C.J.E.F., Schipper R.J., Poodt I.G.M., et al. Repeat breast-conserving therapy for ipsilateral breast cancer recurrence: A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2019; 45(8): 1317–1327. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.02.008> PMID: 30795956
- Ozkaya Akagunduz O., Ergen A., Erpolat P., et al. Local recurrence outcomes after breast conserving surgery and adjuvant radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast and a comparison with ECOG E5194 study. *Breast.* 2018; 42: 10–14. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.08.094> PMID: 30121548
- Dahn H., Wilke D., Walsh G., et al. Radiation and/or endocrine therapy? Recurrence and survival outcomes in women over 70 with early breast cancer after breast-conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 182(2): 411–420. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05691-6> PMID: 32441018
- Choi J., Laws A., Hu J., et al. Margins in breast-conserving surgery after neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol.* 2018 Nov; 25(12): 3541–3547. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6702-4> PMID: 30128902
- Sellam Y., Shahadi I.D., Gelernter I., et al. Local recurrence of breast cancer: Salvage lumpectomy as an option for local treatment. *Breast J.* 2019 Jul; 25(4): 619–624. <https://doi.org/10.1111/tbj.13290> PMID: 31087430
- Valachis A., Mamounas E.P., Mittendorf E.A., et al. Risk factors for locoregional disease recurrence after breast-conserving therapy in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: An international collaboration and individual

Авторы подчеркнули, что проведение ДЛТ в адъювантном режиме способствует повышению безрецидивной и общей выживаемости у пациенток с ранним РМЖ.

К ограничениям представленного исследования относится сплошной характер набора пациентов и отсутствие рандомизации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безрецидивная выживаемость в течение 3 лет составила 99,7% в обеих группах, в течение 5 лет – 99,2% в группе ОПР и 99,7% в группе РР; значимых различий между группами не установлено. Установлены факторы риска рецидива: активный менструальный статус, высокоагрессивные ИГХ-типы РМЖ, низкая степень дифференцировки (G3). Установлено отсутствие влияния ширины краев резекции на риск локального рецидива.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Azizzhon D. Zikiryahodjaev, Maria V. Ermoshchenkova, Nadezhda N. Volchenko, and Igor V. Reshetov made a major contribution to the development of the concept of the article and the design of the study. Maria V. Ermoshchenkova, Alana R. Bosieva, and Janet F. Omarova, participated in the collection and interpretation of the data, conducted a statistical analysis of the data. Azizzhon D. Zikiryahodjaev, Maria V. Ermoshchenkova, and Alana R. Bosieva, made a significant contribution to the writing of the article. All authors approved the final version of the publication.

- patient meta-analysis. *Cancer.* 2018 Jul 15; 124(14): 2923–2930. <https://doi.org/10.1002/cncr.31518> PMID: 29723396
- Cambra M.J., Moreno F., Sanz X., et al. Role of boost radiotherapy for local control of pure ductal carcinoma in situ after breast-conserving surgery: a multicenter, retrospective study of 622 patients. *Clin Transl Oncol.* 2020 May; 22(5): 670–680. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02168-x> PMID: 31264148
- Fitzal F., Filipits M., Fesl C., et al. PAM-50 predicts local recurrence after breast cancer surgery in postmenopausal patients with ER+/HER2-disease: results from 1204 patients in the randomized ABCSG-8 trial. *Br J Surg.* 2021 Apr 5; 108(3): 308–314. <https://doi.org/10.1093/bjs/znaa089> PMID: 33608712
- Zumsteg Z.S., Morrow M., Arnold B., et al. Breast-conserving therapy achieves locoregional outcomes comparable to mastectomy in women with T1-2N0 triple-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013 Oct; 20(11): 3469–3476. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3011-9> PMID: 23686101
- Smányó V., Mészáros N., Újhelyi M., et al. Second breast-conserving surgery and interstitial brachytherapy vs. salvage mastectomy for the treatment of local recurrences: 5-year results. *Brachytherapy.* 2019 May-Jun; 18(3): 411–419. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2019.02.004> PMID: 30890318
- Tan P.H., Ellis I., Allison K., et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology.* 2020 Aug; 77(2): 181–185. <https://doi.org/10.1111/his.14091> PMID: 32056259
- Park S., Ahn S.D., Choi E.K., Kim S.S. The effect of escalating the boost dose for patients with involved resection margin after breast-conserving surgery. *Jpn J Clin Oncol.* 2018 Mar; 48(3): 272–277. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyy002> PMID: 29385496

- 14 Senkus E., Kyriakides S., Ohno S., et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep; 26(5): v8–30. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv298> PMID: 26314782
- 15 Houssami N., Macaskill P., Marinovich M.L., Morrow M. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2014 Mar; 21(3): 717–730. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3480-5> PMID: 24473640
- 16 Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B., et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017 Mar; 67(2): 93–99. <https://doi.org/10.3322/caac.21388> PMID: 28094848
- 17 Yiannakopoulou E.C., Mathelin C. Oncoplastic breast conserving surgery and oncological outcome: Systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2016 May; 42(5): 625–630. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.02.002> PMID: 26922045
- 18 De La Cruz L., Blankenship S.A., Chatterjee A., et al. Outcomes after oncoplastic breast-conserving surgery in breast cancer patients: A systematic literature review. *Ann Surg Oncol.* 2016 Oct; 23(10): 3247–3258. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5313-1> PMID: 27357177
- 19 Guidolin K., Lock M., Vogt K., et al. Recurrence and mortality after breast-conserving surgery without radiation. *Curr Oncol.* 2019 Dec; 26(6): 380–388. <https://doi.org/10.3747/co.26.5225> PMID: 31896936

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Зикиряходжаев Азизжон Дильшодович, д-р мед. наук, заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России; доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>

Ермошенкова Мария Владимировна , канд. мед. наук, заведующая I онкологическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы; доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4178-9592>

Босиева Алана Руслановна, аспирант отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0993-8866>

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1824-6888>

Волченко Надежда Николаевна, д-р мед. наук, профессор, заведующая отделом онкоморфологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0421-4172>

Решетов Игорь Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НОКЦ пластической хирургии, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

Azizzhon D. Zikiryahodjaev, Dr of Sci. (Medicine), Head of the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin, P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the FSBI «NMTs radiology» of the Ministry of Health of Russia; Associate Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>

Maria V. Ermoshchenkova , Cand. of Sci. (Medicine), Head of the First Oncology Surgery Department, City Clinical Oncological Hospital No. 1 of the Moscow Health Department; Associate Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4178-9592>

Alana R. Bosieva, postgraduate student, Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin, P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the FSBI “NMTs radiology” of the Ministry of Health of Russia.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0993-8866>

Janet F. Omarova, postgraduate student, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1824-6888>

Nadezhda N. Volchenko, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of Oncomorphology Department, P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the FSBI “NMTs radiology” of the Ministry of Health of Russia.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0421-4172>

Igor V. Reshetov, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Academician of the RAS, Director of the Scientific and Educational Clinical Center for Plastic Surgery, Head of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Сравнение безманжетного измерения артериального давления с помощью монитора электрокардиограммы с функцией фотоплетизмографии с измерением по методу Короткова: пилотное исследование

Н.А. Гогиберидзе¹, Ж.Н. Сагирова^{1,✉}, Н.О. Кузнецова¹, Д.Г. Гогниева¹, П.Ш. Чомахидзе¹,
Х. Санер^{2,3}, Ф.Ю. Копылов¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

² Центр исследований в области биомедицинской инженерии ARTORG, Бернский университет
Муртеништрассе, 50, Берн, 3008, Швейцария

³ Университетская клиника кардиологии, Университетский госпиталь Инзельшпиталь
Фрайбургштрассе, 18, Берн, 3010, Швейцария

Аннотация

Цель. Оценить достоверность результатов измерения артериального давления (АД) с помощью устройства для безманжетного определения АД (CardioQVARK®) по сравнению со значениями, полученными при измерении по методу Короткова.

Материал и методы. Проведено обсервационное поперечное исследование 50 пациентов (25 мужчин, средний возраст 60 ± 14 лет) с артериальной гипертензией. В качестве стандартного метода выполнено измерение АД методом Короткова, в качестве нового метода использовался прибор CardioQVARK®, выполненный в виде чехла для смартфона. Прибором производится запись электрокардиограммы и фотоплетизмограммы, на основании которых рассчитывается систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД). Для сравнения двух методов применялся корреляционный анализ, *t*-критерий Стьюдента, метод Блэнда – Алтмана, рассчитывалось стандартное отклонение разности и 95% доверительный интервал (95% ДИ).

Результаты. Статистически значимых различий по средним значениям САД и ДАД для двух методов измерения не выявлено. Отмечена сильная прямая связь между показателями САД ($r = 0,976$, $p < 0,0001$) и ДАД ($r = 0,817$, $p < 0,0001$), измеренными двумя методами. Смещение (Bias) для САД и ДАД, измеренных новым методом, составило: $-0,5$ мм рт. ст. (95% ДИ: $-1,7$; $0,7$) и $-0,3$ мм рт. ст. (95% ДИ: $-1,4$; $0,7$) соответственно. Разница измерений ДАД зависела от уровня АД ($r = 0,302$, $p = 0,03$). Занижение значений ДАД было более выражено для низких АД от 55 до 75 мм рт. ст. На момент исследования у 13 (26%) пациентов отмечалось повышение АД. Чувствительность нового метода в выявлении артериальной гипертензии составила 77% (95% ДИ: 46; 95), специфичность 100% (95% ДИ: 91; 100), точность 94% (95% ДИ: 83; 99).

Заключение. Метод измерения АД на основе анализа электрокардиограммы и фотоплетизмограммы продемонстрировал достоверные результаты измерения АД по сравнению с методом Короткова.

Ключевые слова: фотоплетизмография; анализ пульсовой волны; артериальное давление; измерение артериального давления; портативный монитор электрокардиограммы и фотоплетизмограммы; смартфон; CardioQVARK®; телемедицина

Рубрики MeSH:

ЧЕЛОВЕК

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

КРОВЯНОГО ДАВЛЕНИЯ ИЗМЕРЕНИЕ – ОБОРУДОВАНИЕ

КРОВЯНОГО ДАВЛЕНИЯ ИЗМЕРЕНИЕ – МЕТОДЫ

ФОТОПЛЕТИЗМОГРАФИЯ – МЕТОДЫ

ФОТОПЛЕТИЗМОГРАФИЯ – ОБОРУДОВАНИЕ

МАНОМЕТРИЯ – МЕТОДЫ

МАНОМЕТРИЯ – ОБОРУДОВАНИЕ

Для цитирования: Гогиберидзе Н.А., Сагирова Ж.Н., Кузнецова Н.О., Гогниева Д.Г., Чомахидзе П.Ш., Санер Х., Копылов Ф.Ю. Сравнение безманжетного измерения артериального давления с помощью монитора электрокардиограммы с функцией фотоплетизмографии с измерением по методу Короткова: пилотное исследование. Сеченовский вестник. 2021; 12(1): 39–49. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.1.39-49>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Сагирова Жанна Насибуллаевна, аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики 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 (965) 214-87-77

E-mail: zhanna.s.n@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Благодарность. Выражаем благодарность фирме ООО «Л Кард» (Москва, Россия) за предоставленный для проведения исследования прибор CardioQVARK®.

Статья поступила в редакцию: 22.08.2020

Статья принята к печати: 27.11.2020

Дата публикации: 29.04.2021

Comparison of cuffless blood pressure measurement using an electrocardiogram monitor with photoplethysmography function with measurement by the Korotkov method: a pilot study

Nana A. Gogiberidze¹, Zhanna N. Sagirova¹✉, Natalia O. Kuznetsova¹, Daria G. Gognieva¹, Petr Sh. Chomakhidze¹, Hugo Saner^{2,3}, Philipp Yu. Kopylov¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

² ARTORG Center for Biomedical Engineering Research, University of Bern
50, Murtenstrasse, Bern, 3008, Switzerland

³ University Clinic for Cardiology, University Hospital Inselspital
18, Freiburgstrasse, Bern, 3010, Switzerland

Abstract

The aim. To evaluate the reliability of blood pressure (BP) measurement results using a cuffless blood pressure device (CardioQVARK®) in comparison with the values obtained using the Korotkov method.

Materials and methods. An observational cross-sectional study of 50 patients (25 men, mean age 60 ± 14 years) with arterial hypertension was performed. Blood pressure was measured by the Korotkov method as a standard method, and a CardioQVARK® device, made in the form of a smartphone case, was used as a new method. The device records the electrocardiogram and the photoplethysmogram. Based on the parameters of the electrocardiogram and the photoplethysmogram the systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) is calculated. Correlation analysis, Student's t-test, Bland-Altman method were used for comparing the two methods, the standard deviation of the difference and a 95% confidence interval (95% CI) were calculated.

Results. There were no statistically significant differences in the mean values of SBP and DBP for the two methods. There was a strong direct relationship between SBP ($r = 0.976$, $p < 0.0001$) and DBP ($r = 0.817$, $p < 0.0001$), measured by two methods. Bias for SBP and DBP measured by the new method was: -0.5 mm Hg (95% CI: -1.7 ; 0.7) and -0.3 mmHg (95% CI: -1.4 ; 0.7), respectively. The difference in DBP measurements depended on the blood pressure level ($r = 0.302$, $p = 0.03$). The underestimation of DBP values was more pronounced for low blood pressure from 55 to 75 mm Hg. At the time of the study, 13 (26%) patients had an increase in blood pressure. The sensitivity of the new method in detecting arterial hypertension was 77% (95% CI: 46; 95), specificity 100% (95% CI: 91; 100), accuracy 94% (95% CI: 83; 99).

Conclusion. The blood pressure measurement method based on the analysis of the electrocardiogram and photoplethysmogram showed reliable blood pressure measurement results in comparison with the Korotkov method.

Keywords: photoplethysmography; pulse wave analysis; blood pressure; blood pressure measurement; portable ECG and PPG monitor; smartphone; CardioQVARK; telemedicine

MeSH terms:

HUMAN

COMPARATIVE STUDY

BLOOD PRESSURE DETERMINATION – INSTRUMENTATION

BLOOD PRESSURE DETERMINATION – METHODS

PHOTOPLETHYSMOGRAPHY – METHODS

PHOTOPLETHYSMOGRAPHY – INSTRUMENTATION

MANOMETRY – METHODS

MANOMETRY – INSTRUMENTATION

For citation: Gogiberidze N.A., Sagirova Zh.N., Kuznetsova N.O., Gognieva D.G., Chomakhidze P.Sh., Saner H., Kopylov Ph.Yu. Comparison of cuffless blood pressure measurement using an electrocardiogram monitor with photoplethysmography function with measurement by the Korotkov method: a pilot study. *Sechenov Medical Journal*. 2021; 12(1): 39–49. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.1.39-49>

CONTACT INFORMATION:

Zhanna N. Sagirova, Postgraduate Student at the Department of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (965) 214-87-77

E-mail: zhanna.s.n@mail.ru

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

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

Acknowledgments. We would like to express our acknowledgments to L Card LLC (Moscow, Russia) for the CardioQVARK® device provided for the study.

The article received: 22.08.2020

The article approved for publication: 27.11.2020

Date of publication: 29.04.2021

Список сокращений:

95% ДИ – 95% доверительный интервал

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ВППВ – время прохождения пульсовой волны

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИМТ – индекс массы тела

САД – систолическое артериальное давление

ФПГ – фотоплетизмография

ЭКГ – электрокардиограмма

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1]. Точное определение артериального давления (АД) позволяет проводить своевременную диагностику и назначать соответствующее лечение АГ.

«Золотым стандартом» определения систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) является прямой метод. Однако он не используется в широкой клинической практике из-за инвазивности процедуры, необходимости наличия специального оборудования и риска развития осложнений [2]. В настоящее время измерение АД

с помощью приборов с использованием манжеты является методом выбора в реальной клинической практике. Методы измерения АД с использованием манжеты могут быть не совсем точными и, как правило, зависят от опыта человека, проводящего измерение, а также от индивидуальных особенностей пациента (например, наличия ожирения или отеков, частоты дыхательных движений) [3, 4]. Кроме этого, использование манжеты может оказаться неудобным и вызывать дискомфорт у пациента, особенно при самостоятельном измерении АД.

Безманжетное определение АД предложено для решения некоторых из этих проблем с целью

обеспечения более широкого применения в различных условиях и, следовательно, улучшения контроля давления, а также облегчения самостоятельного мониторинга АД. В настоящее время разрабатываются различные устройства для безманжетного измерения АД, большинство из которых используют фотоплетизмографию (ФПГ).

ФПГ является оптическим методом, который основан на определении изменений объема крови в артериолах от систолы к диастоле [5]. Измерение АД с помощью этого метода проводится в периферических артериолах пальцев рук. В некоторых исследованиях в качестве основного параметра для безманжетного определения АД рассматривают время прохождения пульсовой волны (ВППВ) [6] – время от зубца R на электрокардиограмме (ЭКГ) до определенной точки на ФПГ. Таким образом, для оценки ВППВ необходима одновременная регистрация ЭКГ и ФПГ [7–9]. Взаимосвязь между ВППВ и АД была подтверждена в некоторых исследованиях. Но большинство устройств на основе ВППВ были недостаточно удобными и не подходили для ежедневного использования [10, 11].

По данным литературы, также разработаны модели для оценки АД, основанные только на характеристиках ФПГ. Однако большинство исследователей предлагали экспериментальные модели и изучали небольшие группы людей [12, 13]. Таким образом, проблема разработки удобных и портативных приборов для безманжетного измерения АД остается актуальной, а их внедрение в клиническую практику требует оценки достоверности результатов измерения АД.

Одним из аппаратов для безманжетного измерения АД служит CardioQVARK® (ООО «Л Кард», Россия), представляющий собой одноканальный ЭКГ-монитор с функцией ФПГ, выполненный в виде чехла для смартфона¹.

Цель исследования: оценить достоверность результатов измерения АД с помощью устройства для безманжетного определения АД (CardioQVARK®) по сравнению со значениями, полученными при измерении по методу Короткова.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обсервационное поперечное исследование, в котором сравнивались показатели АД, полученные с помощью двух подходов: безманжетного измерения на основании ФПГ (новый метод) и измерения АД с использованием сфигмоманометра с манжетой (стандартный метод). Исследование одобрено Локальным этическим комитетом (протокол № 14-19 от 13.11.2019); выполнено на базе Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский

университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Осуществлялся сплошной набор пациентов, находившихся на лечении в отделении кардиологии. Сроки проведения исследования: с 01.12.2019 по 30.03.2020.

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- диагностированная АГ;
- подписанное письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- нарушение ритма и проводимости на момент записи ЭКГ (WPW-синдром, частая желудочковая экстрасистолия; синоатриальные блокады 2-й и 3-й степени, атриовентрикулярная блокада 3-й степени, полная блокада правой или левой ножки пучка Гиса);
- состояния, ухудшающие качество записи ЭКГ (болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор);
- установленный кардиостимулятор, кардиоресинхронизирующее устройство или кардиовертер-дефибриллятор.

Критерии исключения:

- желание прекратить участие в исследовании на любом из его этапов;
- возникновение нарушения ритма сердца в момент записи ЭКГ и пульсовой волны;
- плохое качество записи ЭКГ и пульсовой волны.

Критериям включения/невключения соответствовали 55 пациентов. В итоговый анализ включены 50 пациентов, пять исключены по разным причинам: нежелание продолжить участие в исследовании ($n = 2$), плохое качество записи ЭКГ и пульсовой волны ($n = 2$), нарушение ритма сердца в момент исследования ($n = 1$) (рис. 1).

АГ определяли по САД ≥ 140 мм рт. ст. или ДАД ≥ 90 мм рт. ст., а также по наличию в анамнезе диагностированной гипертонии или приема антигипертензивных препаратов [14].

Измерение артериального давления и сбор данных

Всем участникам исследования в качестве стандартного метода было выполнено измерение АД аускультативным методом (метод Короткова) с помощью сфигмоманометра с манжетой подходящего размера (Microlife BP AG1-10, Шэньчжэнь, Китай) в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения. Пациент спокойно сидел в течение 5 минут перед измерением, манжета накладывалась на левое плечо на 2 см выше локтя. АД определяли три раза (с интервалом в 1 минуту) и рассчитывали средние значения [15].

Не более чем через одну минуту после измерения АД стандартным методом, в положении сидя начиналась трехминутная регистрация ЭКГ и ФПГ

¹ Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения 15.02.2019, регистрационный номер медицинского изделия РЗН 2019/8124.



РИС. 1. Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование

FIG. 1. Flowchart of patient inclusion in the study

с помощью прибора CardioQVARK® (ООО «Л Кард», Москва, Россия), предоставленного компанией-производителем. Данный прибор представляет собой персональный электрокардиограф, выполненный в виде чехла для смартфона, на который предварительно было установлено программное обеспечение. Необходимо ввести исходные данные: пол, рост и вес, далее произвести синхронную запись ЭКГ и ФПГ, результаты которых передаются на сервер, где на основании специально разработанного алгоритма с использованием обработки сигналов на основе вейвлет-преобразования рассчитывается АД. Данный алгоритм был построен с применением методов искусственного интеллекта на основании анализа большого массива данных, расчет уровня АД производится по параметрам пульсовой волны и ЭКГ (контурный анализ), а также временного интервала от R-зубца на ЭКГ до позиции определенных точек на ФПГ. Основные параметры пульсовой волны, которые используются для расчета АД, показаны на рисунке 2. Запись ЭКГ в приборе производится при помощи двух датчиков, на которые накладываются указательные пальцы рук; производится запись I стандартного отведения. Один из датчиков также проводит непрерывную запись ФПГ изображения пульсовой волны, синхронизированную с циклами ЭКГ. Способ записи ЭКГ и ФПГ представлен на рисунке 2.

Статистическая обработка данных

Для проверки гипотез на нормальность применялись критерии Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Нормально распределенные непрерывные переменные были выражены как среднее $\pm$ стандартное

отклонение. Проводилось сравнение показателей САД и ДАД, измеренных при помощи нового и стандартного методов. Для сравнения применялся корреляционный анализ, *t*-критерий Стьюдента. Вычислены коэффициенты корреляции (*r*), определена сила связи по шкале Чеддока. Оценка согласованности результатов измерений АД, полученных двумя разными методами, проводилась с помощью метода Блэнда – Алтмана, рассчитывались стандартное отклонение разности и его 95% доверительный интервал (95% ДИ), средняя разность между измерениями (смещение, Bias) и ее 95% ДИ. Рассчитаны чувствительность, специфичность, точность. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные обрабатывались с помощью программы Statistica 13.0 (TIBCO, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст участников исследования варьировал от 33 до 85 лет, соотношение мужчины : женщины составило 1 : 1. Все 50 пациентов принимали антигипертензивные препараты, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, антагонисты кальция, бета-блокаторы и/или тиазидные диуретики. У 2/3 пациентов диагностирована ГБ 2-й стадии. Характеристика нашей выборки представлена в таблице 1.

Из пациентов, включенных в работу, у 14 (28%) пациентов отмечалась избыточная масса тела, у 4 (8%) – ожирение 1-й степени. Пациентов с ИМТ ниже 18,5 и выше 35 не было.

Распределение пациентов по уровню АД представлено на рисунке 3. Большинство пациентов –

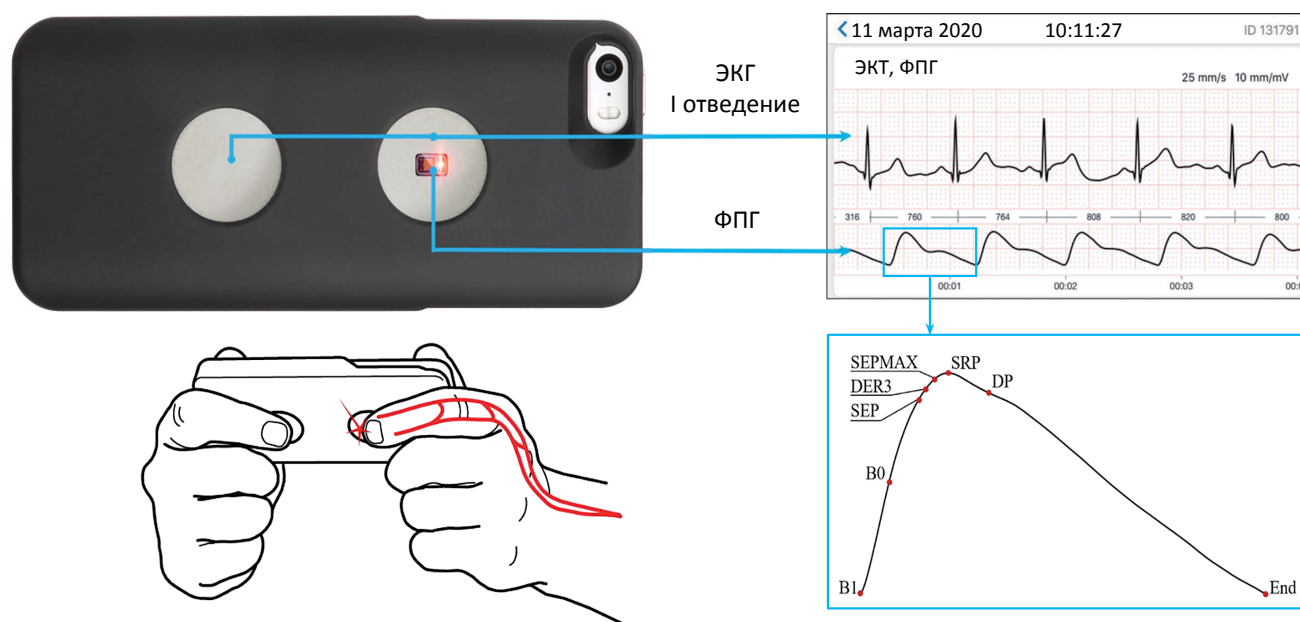


РИС. 2. Запись электрокардиограммы и фотоплетизмограммы с помощью CardioQVARK®, выполненного в виде чехла для смартфона

FIG. 2. Electrocardiogram and photoplethysmogram recording with CardioQVARK®, designed as a smartphone case

Примечание: с левой стороны расположен электрод для регистрации I стандартного отведения электрокардиограммы (ЭКГ), с правой – датчик для регистрации фотоплетизмографии (ФПГ). Указательные пальцы расположены на датчиках ЭКГ и ФПГ соответственно. Основные параметры пульсовой волны (ФПГ): B1 = начало пульсовой волны, B0 = точка максимального роста переднего фронта, SEP = пик выброса пульсовой волны, DER3 = первый положительный пик 3-й производной, SEPMAX = первый перегиб пульсовой волны, SRP = пик отраженной систолической волны, DP = пик диастолической волны, End = конец пульсовой волны.

Note: on the left side, there is the electrode for registration of the electrocardiogram (ECG) I-st limb lead and on the right side there is the sensor for photoplethysmogram (PPG) registration. The index fingers are placed at the ECG electrode and at the photoplethysmograph sensor. Pulse wave parameters (PPG): B1 = pulse wave beginning, B0 = point of maximum increase of the anterior front, SEP = peak of the ejection pulse wave, DER3 = first positive peak of the third derivate, SEPMAX = first inflection of the pulse wave, SRP = peak of the reflected systolic wave, DP = peak of the diastolic wave, End = end of the pulse wave.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов (n = 50)

Table 1. Main characteristics of the patients (n = 50)

Характеристика / Feature	Значения / Numeric values
Средний возраст, лет / Average age, years	60,0 ± 13,7
Мужчины / Men, n (%)	25 (50%)
ИМТ / BMI	27,9 ± 5,0
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	
1-я стадия / 1st stage, n (%)	12 (24%)
2-я стадия / 2nd stage, n (%)	33 (66%)
3-я стадия / 3rd stage, n (%)	5 (10%)
Уровень АД выше нормы на момент исследования / Blood pressure is above normal at the time of the study, n (%)	13 (26%)
Ишемическая болезнь сердца / Ischemic heart disease, n (%)	22 (44%)
Курение ≥ 5 лет до включения в исследование / Smoking ≥ 5 years before study enrollment, n (%)	13 (26%)
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes mellitus, n (%)	6 (12%)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

Note: BMI – body mass index.

34 (68%) имели уровень САД в пределах 110–149 мм рт. ст. и 41 (82%) – показатели ДАД в пределах 60–89 мм рт. ст.

Среднее САД у пациентов, включенных в исследование, составило 124 ± 19 мм рт. ст. (мин – макс:

90–170 мм рт. ст.) при измерении с помощью сфигмоманометра. Среднее ДАД, измеренное с использованием манжетного тонометра, составило 75 ± 11 мм рт. ст. (мин – макс: 55–100 мм рт. ст.). При измерении монитором CardioQVARK® среднее САД и ДАД

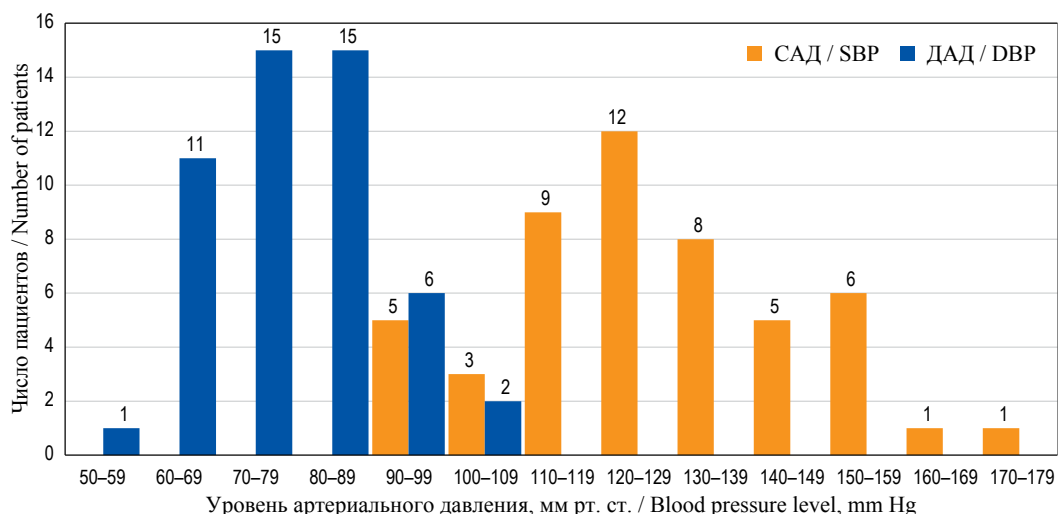


РИС. 3. Распределение пациентов по уровню систолического и диастолического артериального давления (метод Короткова)
FIG. 3. Distribution of the patients by the level of systolic and diastolic blood pressure (Korotkov method)

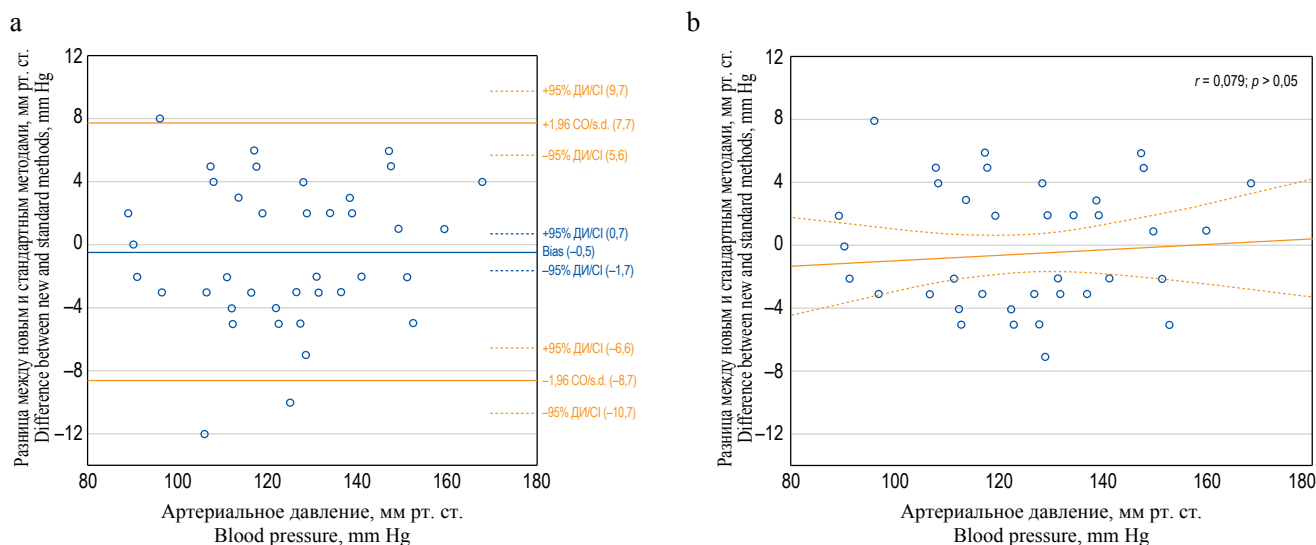


РИС. 4. Зависимость разницы значений систолического АД, измеренного методом фотоплетизмографии и аускультативным методом, от среднего значения АД: а – график Блэнда – Алтмана; Bias-смещение, 95% ДИ – 95% доверительный интервал; СО-стандартное отклонение; б – корреляция

FIG. 4. Dependence of the difference in systolic blood pressure measured by photoplethysmography and auscultatory method on the mean blood pressure: а – Bland – Altman plot; Bias – 95% CI – 95% Confidence Interval; s.d. – standart deviation; б – correlation

составило соответственно 125 ± 19 мм рт. ст. (мин – макс: 88–166 мм рт. ст.) и 75 ± 10 мм рт. ст. (мин – макс: 57–98 мм рт. ст.). Средние уровни САД и ДАД, стандартные отклонения, минимальные и максимальные значения для двух методов измерения АД были сопоставимы, статистически значимых различий не выявлено. Корреляционный анализ показал сильную прямую статистически значимую связь между показателями САД ($r = 0,976$, $p < 0,0001$) и ДАД ($r = 0,817$, $p < 0,0001$), измеренными двумя методами.

Метод Блэнда – Алтмана для систолического артериального давления

Нижний и верхний пределы согласованности для САД составили $-8,7$ мм рт. ст. (95% ДИ: $-10,7$;

$-6,6$) и $7,7$ мм рт. ст. (95% ДИ 5,6; 9,7) соответственно, смещение (Bias): $-0,5$ мм рт. ст. (95% ДИ: $-1,7$; 0,7) для нового метода. Данные представлены на рисунке 4а. При корреляционном анализе не отмечено значимой зависимости от уровня АД разницы измерений САД новым методом по сравнению со стандартным (рис. 4б).

Метод Блэнда – Алтмана для диастолического артериального давления

Для ДАД нижний предел согласованности составил $-7,3$ мм рт. ст. (95% ДИ: $-9,1$; $-5,6$) и верхний – $6,7$ мм рт. ст. (95% ДИ: 4,9; 8,4) соответственно, смещение (Bias): $-0,3$ мм рт. ст. (95% ДИ: $-1,4$; 0,7) для нового метода. Данные представлены на рисунке 5а.

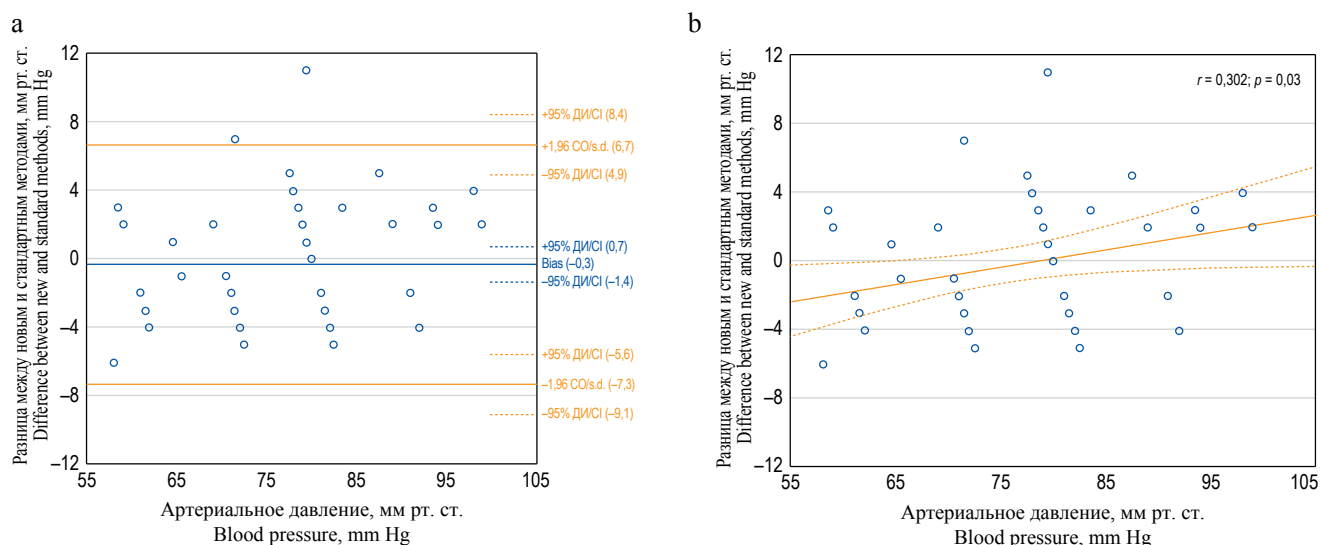


РИС. 5. Зависимость разницы значений диастолического АД, измеренного методом фотоплетизмографии и аускультативным методом, от среднего значения АД: а – график Блэнда – Алтмана; Bias – смещение, 95% ДИ – 95% доверительный интервал; CO – стандартное отклонение; б – корреляция

FIG. 5. Dependence of the difference in diastolic blood pressure measured by photoplethysmography and auscultatory method on the mean blood pressure: а – Bland – Altman plot; Bias – 95% CI – 95% Confidence Interval; s.d. – standard deviation; б – correlation

При определении зависимости разницы измерений ДАД от уровня АД была выявлена значимая корреляция умеренной силы. Коэффициент корреляции составил $r = 0,302$ ($p = 0,03$). Занижение значений АД было более выражено для низких значений АД 55–75 мм рт. ст. (рис. 5б).

На момент проведения исследования у 13 (26%) пациентов отмечалось повышение АД (табл. 1). Чувствительность нового метода в выявлении АГ составила 77% (95% ДИ 46; 95), специфичность 100% (95% ДИ 91; 100), точность 94% (95% ДИ 83; 99).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты этого пилотного валидационного исследования для CardioQVARK® демонстрируют хорошую корреляцию между измерениями САД и ДАД, полученными с помощью ФПГ и стандартным методом с помощью тонов Короткова. Это указывает на то, что инфракрасный свет, используемый при ФПГ, имеет достаточную глубину проникновения для исследования периферических артерий и оценки артериального давления с помощью сигналов пульсовой волны, что делает возможным применение безманжетного измерения АД [16, 17]. При проведении анализа Блэнда – Алтмана смещение для значений САД и ДАД составило 0,5 мм рт. ст. и менее в сторону занижения.

В 2017 году проводилось исследование, в котором сравнивались результаты измерений АД, проводимые в течение 24 часов с помощью прибора Somnotouch-NIBP (Somnomedics GmbH, Randersacker, Германия) и осциллометрического тонометра [18]. Устройство Somnotouch-NIBP определяет АД на основе времени прохождения пульсовой волны, которое

регистрируется с помощью датчика ФПГ и электродов ЭКГ. Среднее абсолютное расхождение для САД и ДАД составило 10,2 и 8,2 мм рт. ст. Таким образом, среднее расхождение для САД и ДАД было больше, чем в нашем исследовании. Кроме того, прибор регистрирует несколько отведений ЭКГ и требует использования соответствующего специального оборудования (т.е. является неудобным в повседневном применении). Коэффициенты корреляции составили для САД 0,88, для ДАД 0,85. В нашем исследовании получен больший коэффициент корреляции для САД (0,98) и близкий к упомянутому выше исследованию для ДАД (0,82).

В 2019 году было опубликовано исследование портативного прибора для измерения артериального давления (Model T2; TMART Technologies Limited, Гонконг, Китай) [19]. Данный прибор носится на запястье и имеет встроенный датчик движения MPU6500, с помощью которого проводится измерение АД. Одной из задач исследования было сравнить значения АД, измеренные портативным прибором, с цифрами АД, зарегистрированными с помощью автоматического осциллометрического тонометра с использованием манжеты. Измерения проводились в течение 7 дней. Среднее смещение составило для САД –12,7 мм рт. ст. (95% ДИ: –28,7; –3,4) и для ДАД –5,6 мм рт. ст. (95% ДИ: –20,5; –9,2). В рамках данной работы также производилось сравнение измерения АД с помощью портативного прибора с устройством для суточного мониторинга АД в течение 24 часов, которое показало среднее смещение для САД 0,5 (–10,1; 11,1) мм рт. ст. и для ДАД 2,24 (–17,6; 13,1) мм рт. ст. Несмотря на то что устройство продемонстрировало довольно

неплохие результаты при суточном мониторинговании АД, измерения в течение 7 дней значительно отличались от референсных значений. Среднее расхождение цифр АД, зарегистрированных прибором Model T2 (TMART Technologies Limited) при измерении АД в течение как 24 часов, так и 7 дней, было выше в сравнении с нашей работой.

Из включенных в наше исследование пациентов у двоих было выявлено плохое качество записи ЭКГ и пульсовой волны, однако определить причину низкого качества записи или закономерность, характерную для этих пациентов, не удалось.

Измерение АД с помощью манжеты вызывает определенные трудности у некоторых пациентов [20], например при ожирении трудно подобрать подходящий размер манжеты. Кроме того, сфигмоманометры необходимо регулярно проверять и калибровать. Ряд этих неудобств препятствует широкому применению самостоятельного мониторинга АД, а также затрудняет использование в рамках телемедицины.

Использование безманжетного определения АД имеет большой потенциал для упрощения и облегчения самостоятельного измерения АД для многих пациентов. Тот факт, что к коммерчески доступному смартфону легко подключить специальный монитор, выполненный в виде чехла для телефона, является преимуществом, обеспечивающим большую независимость и удобство для пациентов, а также контроль за состоянием их здоровья. Возможность измерять АД в любое время и любом месте является еще одним преимуществом. Измерение АД в домашних условиях может быть более эффективным, чем измерение в медицинском учреждении, что связано с исключением гипертонии «белого халата». Передача результатов домашних измерений с помощью телемедицинских технологий может также облегчить подбор лекарственных средств и их оптимальных дозировок, что в итоге может способствовать снижению заболеваемости и смертности у пациентов с АГ [21].

Ограничения исследования и направления для дальнейших исследований

Количество участников данного исследования было относительно небольшим. Поэтому, чтобы

ВКЛАД АВТОРОВ

Ф.Ю. Копылов, Х. Санер, П.Ш. Чомахидзе внесли основной вклад в разработку концепции статьи и дизайна исследования. П.Ш. Чомахидзе, Д.Г. Гогниева участвовали в сборе данных и подготовке материалов для публикации, провели статистический анализ. Н.А. Гогиберидзе, Н.О. Кузнецова, Ж.Н. Сагирова внесли существенный вклад в написание статьи. Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

лучше определить точность и надежность метода, необходимо проведение дальнейших исследований. Также стоит изучить влияние помех на точность метода определения АД с использованием модели машинного обучения [22–24]. Это довольно важный момент, поскольку безманжетное определение АД зависит от качества записи ФПГ. В данной работе регистрация ЭКГ и ФПГ проводилась с пальцев рук, однако не учитывались особенности кровенаполнения пальцев (объем пальца, влажность, температура), для изучения данного вопроса необходимо проведение более расширенных исследований. Еще одним недостатком этого исследования является использование только неинвазивных методов в качестве контрольных измерений АД. Кроме того, распределение пациентов по уровню АД было не совсем равномерным, практически отсутствовали пациенты с низкими и высокими цифрами АД. Также в исследовании не было пациентов с ожирением 2-й, 3-й степени и с дефицитом веса. Равномерное распределение по уровню давления, значению ИМТ и другим клиническим показателям могло бы лучше отразить точность измерения АД с помощью рассматриваемого метода. Несмотря на то что в этом исследовании была подтверждена возможность использования пульсовой волны для безманжетного определения АД, для более широкого применения этого метода необходимо дальнейшее изучение влияния различных факторов (индивидуальных, внешних) на качество записи ЭКГ и пульсовой волны, а также проведение более крупных исследований с большим количеством участников.

ВЫВОДЫ

Метод измерения АД на основе анализа ЭКГ и ФПГ с помощью прибора CardioQVARK® продемонстрировал достоверные результаты измерения АД по сравнению с методом Короткова: выявлена статистически значимая корреляция для САД ($r = 0,976$) и ДАД ($r = 0,817$), по данным анализа Блэнда – Алтмана смещение составило $-0,5$ и $-0,3$ мм рт. ст. для САД и ДАД соответственно. Чувствительность нового метода в выявлении АГ составила 77% (95% ДИ 46; 95), специфичность 100% (95% ДИ 91; 100), точность 94% (95% ДИ 83; 99).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Philipp Yu. Kopylov, Hugo Saner, Petr Sh. Chomakhidze made the major contribution to the development of the concept of the article and design of the study. Petr Sh. Chomakhidze, Daria G. Gognieva participated in the collection and interpretation of the data, conducted statistical analysis of the data. Nana A. Gogiberidze, Natalia O. Kuznetsova, Zhanna N. Sagirova made a significant contribution to the writing of the article. All authors approved the final version of the publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Whelton P.K., Carey R.M. The 2017 Clinical Practice Guideline for High Blood Pressure. *JAMA*. 2017; 318(21): 2073–2074. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.18209> PMID: 29159375
- 2 McEniery C.M., Cockcroft J.R., Roman M.J., et al. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J*. 2014; 35(26): 1719–1725. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv565> PMID: 24459197
- 3 Van Montfrans G.A. Oscillometric blood pressure measurement: progress and problems. *Blood Pressure Monitoring*. 2001; 6(6): 287–290. <https://doi.org/10.1097/00126097-200112000-00004> PMID: 12055403
- 4 Zheng D., Di Marco L.Y., Murray A. Effect of respiration on Korotkoff sounds and oscillometric cuff pressure pulses during blood pressure measurement. *Med Biol Eng Comput*. 2014; 52(5): 467–473. <https://doi.org/10.1007/s11517-014-1150-1> PMID: 24668326
- 5 Xing X., Sun M. Optical blood pressure estimation with photoplethysmography and FFT-based neural networks. *Biomed Opt Express* 2016; 7(8): 3007–3020. <https://doi.org/10.1364/BOE.7.003007> PMID: 27570693
- 6 Yoon Y., Cho J.H., Yoon G. Non-constrained blood pressure monitoring using ECG and PPG for personal Healthcare. *J Med Syst*. 2009; 33(4): 261–266. <https://doi.org/10.1007/s10916-008-9186-0> PMID: 19697692
- 7 Lin W.H., Wang H., Samuel O.W., et al. New photoplethysmogram indicators for improving cuffless and continuous blood pressure estimation accuracy. *Physiol. Meas.* 2018; 39(2): 025005. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aaa454> PMID: 29319536
- 8 Ding X.R., Zhang Y.T., Liu J., et al. Continuous cuffless blood pressure estimation using pulse transit time and photoplethysmogram intensity ratio. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2016; 63(5): 964–972. <https://doi.org/10.1109/TBME.2015.2480679> PMID: 26415147
- 9 Gao M., Olivier N.B., Mukkamala R. Comparison of noninvasive pulse transit time estimates as markers of blood pressure using invasive pulse transit time measurements as a reference. *Physiological Rep.* 2016; 4(10): e12768. <https://doi.org/10.14814/phy2.12768> PMID: 27233300
- 10 Tang Z., Sekine M., Tamura T., et al. A chair for cuffless real-time estimation of systolic blood pressure based on pulse transit time. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2015; 2015: 5118–5121. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2015.7319543> PMID: 26737443
- 11 Mukkamala R., Hahn J.O., Inan O.T., et al. Toward ubiquitous blood pressure monitoring via pulse transit time: theory and practice. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2015; 62(8):1879–1901. <https://doi.org/10.1109/TBME.2015.2441951> PMID: 26057530
- 12 Fukushima H., Kawanaka H., Bhuiyan M.S., Oguri K. Cuffless blood pressure estimation using only photoplethysmography based on cardiovascular parameters. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2013; 2013: 2132–2135. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2013.6609955> PMID: 24110142
- 13 Shimazaki S., Bhuiyan S., Kawanaka H., Oguri K. Features extraction for cuffless blood pressure estimation by autoencoder from photoplethysmography. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2018 Jul; 2018: 2857–2860. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2018.8512829> PMID: 30440997
- 14 Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339> PMID: 30165516
- 15 Whitworth J.A., World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens.* 2003; 21(11):1983–1992. <https://doi.org/10.1097/00004872-200311000-00002> PMID: 14597836
- 16 Peng X., Schultz M.G., Picone D.S., et al. Non-invasive measurement of reservoir pressure parameters from brachial-cuff blood pressure waveforms. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018; 20(12): 1703–1711. <https://doi.org/10.1111/jch.13411> PMID: 30450732
- 17 Matsumura K., Rolfe P., Toda S., Yamakoshi T. Cuffless blood pressure estimation using only a smartphone. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 7298. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25681-5> PMID: 29740088
- 18 Krisai P., Vischer A.S., Kilian L., et al. Accuracy of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring by a novel cuffless device in clinical practice. *Heart.* 2019; 105(5): 399–405. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313592> PMID: 30228251
- 19 Islam S.M.S., Cartledge S., Karmakar C., et al. Validation and acceptability of a cuffless wrist-worn wearable blood pressure monitoring device among users and health care professionals: mixed methods study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2019; 7(10): e14706. <https://doi.org/10.2196/14706> PMID: 31628788
- 20 Liu Z.D., Liu J.K., Wen B., et al. Cuffless blood pressure estimation using pressure pulse wave signals. *Sensors.* 2018; 18(12): 4227. <https://doi.org/10.3390/s18124227> PMID: 30513838
- 21 Bard D.M., Joseph J.I., van Helmond N. Cuff-Less methods for blood pressure telemonitoring. *Front Cardiovasc Med.* 2019; 6: 40. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00040> PMID: 31157236
- 22 Khalid S.G., Zhang J., Chen F., Zheng D. Blood pressure estimation using photoplethysmography only: comparison between different machine learning approaches. *J Healthc Eng.* 2018 Oct 23; 2018: 1548647. <https://doi.org/10.1155/2018/1548647> PMID: 30425819
- 23 Eom H., Lee D., Han S., et al. End-to-End deep learning architecture for continuous blood pressure estimation using attention mechanism. *Sensors.* 2020; 20(8): 2338. <https://doi.org/10.3390/s20082338> PMID: 32325970
- 24 Liu Z., Miao F., Wang R., et al. Cuff-less blood pressure measurement based on deep convolutional neural network. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2019 Jul; 2019: 3775–3778. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2019.8856588> PMID: 31946696

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Гогиберидзе Нана Автандиловна, ассистент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0243-6724>

Nana A. Gogiberidze, Assistant Professor, Department of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0243-6724>

Сагирова Жанна Насибуллаевна[✉], аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7795-4617>

Кузнецова Наталья Олеговна, аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4717-1272>

Гогниева Дарья Геннадиевна, ассистент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0451-2009>

Чомахидзе Петр Шалвович, д-р мед. наук, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1485-6072>

Хьюго Санер, д-р мед. наук, научный сотрудник Центра исследований в области биомедицинской инженерии ARTORG, Бернский университет; консультант Университетской клиники кардиологии, Университетский госпиталь Инзельшпиталь, Берн, Швейцария.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>

Копылов Филипп Юрьевич, д-р мед. наук, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5124-6383>

Zhanna N. Sagirova[✉], Postgraduate Student, Department of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7795-4617>

Natalia O. Kuznetsova, Postgraduate Student, Department of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4717-1272>

Daria G. Gognieva, Assistant Professor, Department of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0451-2009>

Petr Sh. Chomakhidze, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Department of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1485-6072>

Hugo Saner, Dr. of Sci. (Medicine), Research Associate ARTORG Center for Biomedical Engineering Research, University of Bern; Senior Consultant University Clinic for Cardiology, University Hospital Inselspital, Bern, Switzerland.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>

Philipp Yu. Kopylov, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Department of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5124-6383>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Маркеры опухолевого микроокружения при спонтанной и индуцированной инкубации биоптатов рака молочной железы

Ю.С. Гергенретер¹, Н.Б. Захарова², О.Л. Морозова^{3,✉}

¹ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер»
Смирновское ущелье, д. 1а, г. Саратов, 410053, Россия

²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского» Минздрава России
ул. Большая Садовая, д. 137, г. Саратов, 410000, Россия

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация

Цель. Изучить спонтанную и стимулированную продукцию цитокинов в биоптатах рака молочной железы (РМЖ) в зависимости от степени распространенности опухолевого роста.

Материалы и методы. Проведено экспериментальное исследование с клеточными культурами биоптатов РМЖ I–II стадии (группа 1, $n = 15$) и III–IV стадии (группа 2, $n = 15$). Контроль составили 6 здоровых женщин, которым выполнена мастопексия. Методом иммуноферментного анализа определяли спонтанную и индуцированную комплексом поликлональных активаторов (ПА: фитогемагглютинин 4 мкг/мл, конканавалин А 4 мкг/мл, липополисахарид 2 мкг/мл) концентрацию TNF- α , IFN- γ , G-CSF, GM-CSF, VEGF, MCP-1, TGF- β 1. Вычисляли индекс влияния поликлональных активаторов (ИБПА) на продукцию цитокинов (индуцированная продукция / спонтанная продукция). Для сравнения групп применяли критерий Манна – Уитни и медианный критерий, критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера.

Результаты. Группы 1 и 2 не различались по возрасту, гистологическому варианту и иммуногистохимическому типу опухоли, преобладал преимущественно инвазивный рак без признаков специфичности. В группе 2 чаще отмечалась выраженная степень васкуляризации: у 6 (40%) пациенток против 1 (7%) в группе 1 ($p < 0,05$). В обеих группах по сравнению с контролем отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) повышение спонтанной продукции: TNF- α – в 4,2 и 4,8 раза, MCP-1 – в 6,7 и 6,3 раза, TGF- β 1 – в 2,2 и 2,5 раза, VEGF – в 11,9 и 14,6 раза, GM-CSF – в 15,6 и 13,4 раза, G-CSF – в 96,8 и 79,5 раза соответственно. Концентрация MCP-1 и IFN- γ была выше в группе 1 ($p < 0,05$), VEGF и TGF- β 1 – в группе 2 ($p < 0,05$). ИБПА в группе 2 превышал аналогичные значения в группе 1 для G-CSF, VEGF, TGF- β 1 ($p < 0,05$).

Заключение. Продукция цитокинов (TNF- α , MCP-1, GM-CSF, G-CSF, VEGF, TGF- β 1) в биоптатах РМЖ значительно выше, чем в биоптатах неизменной молочной железы, и зависит от стадии опухолевого процесса.

Ключевые слова: иммуноонкологические биомаркеры; цитокины микроокружения опухоли; факторы роста; колониестимулирующие факторы; спонтанная и индуцированная продукция цитокинов; защитные механизмы иммунного ответа; рак молочной железы; индекс влияния поликлональных активаторов

Рубрики MeSH:

МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НОВООБРАЗОВАНИЯ – ДИАГНОСТИКА

МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НОВООБРАЗОВАНИЯ – ИММУНОЛОГИЯ

МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НОВООБРАЗОВАНИЯ – ПАТОЛОГИЯ

БИОПСИЯ – МЕТОДЫ

МОЛОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА – ПАТОЛОГИЯ

ИММУНОФЕРМЕНТНЫЕ МЕТОДЫ

БИОМАРКЕРЫ НОВООБРАЗОВАНИЙ – ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА

Для цитирования: Гергенретер Ю.С., Захарова Н.Б., Морозова О.Л., Маркеры опухолевого микроокружения при спонтанной и индуцированной инкубации биоптатов рака молочной железы. Сеченовский вестник. 2021; 12(1): 50–59. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.1.50-59>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Морозова Ольга Леонидовна, д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии 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 (916) 532-54-81

E-mail: morozova_ol@list.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 12.01.2021

Статья принята к печати: 10.03.2021

Дата публикации: 29.04.2021

Tumour microenvironment markers in spontaneous and induced incubation of breast cancer biopsies

Yulia S. Gergenreter¹, Natalya B. Zakharova², Olga L. Morozova^{3,✉}

¹Regional Clinical Oncology Dispensary

1A, Smirnovsky gorge, Saratov, 410053, Russia

²Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

137, Bolshaya Sadovaya str., Saratov, 410000, Russia

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Aim. To study the spontaneous and stimulated production of cytokines in biopsies of breast cancer (BC) depending on the cancer stage.

Materials and methods. An experimental study was carried out with cell cultures of breast cancer biopsies of stages I–II (group 1, $n = 15$) and III–IV stages (group 2, $n = 15$). The control consisted of 6 healthy women who underwent mastopexy. We used enzyme immunoassay method to access spontaneous and induced by a complex of polyclonal activators (PA: phytohemagglutinin 4 $\mu\text{g} / \text{ml}$, concanavalin A 4 $\mu\text{g} / \text{ml}$, lipopolysaccharide 2 $\mu\text{g} / \text{ml}$) concentration of TNF- α , IFN- γ , G-CSF, GM-CSF, VEGF, MCP-1, TGF- β 1. The index of the effect of polyclonal activators (IVPA) on cytokine production (induced production / spontaneous production) was calculated. To compare groups, the Mann-Whitney test and the median test, the chi-square test and the Fisher's exact test were used.

Results. Groups 1 and 2 did not differ in age, histological variant and immunohistochemical type of tumour, predominantly invasive cancer without signs of specificity prevailed. In group 2, a pronounced vascularization was more often observed: in 6 (40%) patients versus 1 (7%) in group 1 ($p < 0.05$). In both groups, compared with the control, there was a statistically significant ($p < 0.05$) increase in spontaneous production of TNF- α by 4.2 and 4.8 times, MCP-1 by 6.7 and 6.3 times, TGF- β 1 – 2.2 and 2.5 times, VEGF 11.9 and 14.6 times; GM-CSF 15.6 and 13.4 times, G-CSF 96.8 and 79.5 times, respectively. The concentration of MCP-1 and IFN- γ was higher in group 1 ($p < 0.05$), VEGF and TGF- β 1 – in group 2 ($p < 0.05$). IVPA in group 2 exceeded similar values in group 1 for G-CSF, VEGF, TGF- β 1 ($p < 0.05$).

Conclusion. The production of cytokines (TNF- α , MCP-1, GM-CSF, G-CSF, VEGF, TGF- β 1) in breast cancer biopsies is significantly higher than in biopsies of the unchanged mammary gland and depends on the stage of the tumour process.

Keywords: immuno-oncological biomarkers; cytokines of the tumour microenvironment; growth factors; colony-stimulating factors; spontaneous and induced cytokine production; protective mechanisms of the immune response; breast cancer; index of the effect of polyclonal activators

MeSH terms:

BREAST NEOPLASMS – DIAGNOSIS

BREAST NEOPLASMS – IMMUNOLOGY

BREAST NEOPLASMS – PATHOLOGY

BIOPSY – METHODS

BREAST – PATHOLOGY

IMMUNOENZYME TECHNIQUES

BIOMARKERS, TUMOR – ISOLATION & PURIFICATION

For citation: Gergenreter Yu.S., Zakharova N.B., Morozova O.L. Tumour microenvironment markers in spontaneous and induced incubation of breast cancer biopsies. Sechenov Medical Journal. 2021; 12(1): 50–59. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.1.50-59>

CONTACT INFORMATION:

Olga L. Morozova, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Department of Pathological Physiology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (916) 532-54-81

E-mail: morozova_ol@list.ru

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

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 12.01.2021

The article approved for publication: 10.03.2021

Date of publication: 29.04.2021

Список сокращений:

G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

IFN- γ – interferon gamma, интерферон гамма

IL – interleukin, интерлейкин

MCP-1 – monocyte chemoattractant protein 1, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1

TGF- β 1 – transforming growth factor beta1, трансформирующий фактор роста бета1

TNF- α – tumor necrosis factor alpha, фактор некроза опухоли-альфа

VEGF – vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов

ИВПА – индекс влияния поликлональных активаторов

МкО – микроокружение опухоли

ПА – поликлональные активаторы

РМЖ – рак молочной железы

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции среди злокачественных опухолей женского населения в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к концу 2020 г. в мире насчитывалось 7,8 млн женщин с РМЖ, диагностированным за последние 5 лет, что ставит эту форму рака на первое место по распространенности среди злокачественных новообразований¹. В силу широкой распространенности и неуклонного роста, социально-экономической значимости РМЖ остается важной проблемой современной онкологии.

В последние годы было установлено, что при РМЖ инфильтрирующие и ассоциированные с опухолью иммунные клетки обладают как противоопухолевой активностью, так и туморогенным эффектом [1–3]. Установлено, что происходящее в микроокружении опухоли (МкО) взаимодействие опухолевых и иммунных клеток сопровождается экспрессией целого ряда онкоассоциированных белков группы цитокинов. Данные иммуноонкологические маркеры влияют

на дифференцировку, апоптоз, прогрессию опухоли, и их уровень изменяется при взаимодействии опухолевых и иммунных клеток в канцерогенезе [4–6]. Исследования цитокинового профиля проводятся в России и в мире. Так, Т.А. Кунц и соавт. [7] изучали цитокины: IL-2 (interleukin, интерлейкин), IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, IL-1 β , IL-1Ra, IFN- γ (interferon gamma, интерферон-гамма), TNF- α (tumor necrosis factor alpha, фактор некроза опухоли-альфа), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1), G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), VEGF (vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов) в иммунокомпетентных клетках периферической крови и в опухоли при инвазивном протоковом РМЖ. Авторами выявлено статистически значимое повышение продукции изученных цитокинов

¹ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>

(за исключением IL-18) под влиянием поликлональных активаторов только в клетках периферической крови.

Важны исследования факторов роста, в первую очередь VEGF и его рецепторов, для возможности применения в клинической практике. Продолжаются исследования совместного применения антиангиогенных препаратов с блокаторами контрольных точек при иммунотерапии рака. Эффективность комбинированной антиангиогенной и анти-PD-1 терапии была дополнительно оценена у пациентов с прогрессирующим тройным негативным РМЖ [8]. Изучение МкО в настоящее время позволило внедрить и использовать в клинике рецепторы PDL (programmed cell death 1; CD279) в качестве маркера для назначения иммунотерапии. Такие показатели, как p53, p63, цитокератины 5 и 6, гладкомышечный актин, PNH3 (phosphohistone H3, фосфогистон H3), E-кадгерин, EGFR (epidermal growth factor receptor, рецептор эпидермального фактора роста), HNF-3A (hepatocyte nuclear factor 3-alpha, ядерный фактор гепатоцитов 3 альфа), рецепторы андрогенов, опухоль-ассоциированные лимфоциты, в исследованиях также демонстрируют прогностическую значимость [9–11]. Актуальность изучения медиаторов МкО не вызывает сомнений, поскольку полученные результаты важны не только для мониторинга и прогнозирования, но и для контроля за эффективностью лечения РМЖ [12, 13].

Цель исследования: изучить спонтанную и стимулированную продукцию цитокинов в биоптатах РМЖ в зависимости от степени распространенности опухолевого роста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование проведено с клеточными культурами биоптатов пациенток с РМЖ, проходивших лечение в ГУЗ «Областной клинический онкодиспансер» Саратовской области с 15.05.2017 по 12.10.2018.

Исследование одобрено локальным комитетом по Этике Саратовского медицинского университета «Реавиз» (протокол № 7 от 21.07.2017).

Диагноз РМЖ у всех пациенток установлен на основании клинического и инструментального обследования, включавшего: маммографию, ультразвуковое исследование молочных желез, органов брюшной полости и малого таза, а также рентгенографию органов грудной клетки, морфологическую и иммуногистохимическую верификацию типа опухоли.

Критерии включения в исследование:

- возраст 18 лет и старше;
- РМЖ: стадия заболевания T1-4N0-2M0-1;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- злокачественные образования других локализаций;

- сопутствующая соматическая патология в стадии декомпенсации.

Критериям включения соответствовали 30 пациенток с РМЖ (медиана возраста 57 лет, интерквартильный размах: 46; 62 года), которые были разделены на две группы: в первую включены 15 женщин с локальным РМЖ (I–II стадий), во вторую группу 15 пациенток с местно-распространенным опухолевым ростом и метастатическим РМЖ (III–IV стадий) (рис.).

В контрольную группу вошли 6 практически здоровых женщин (медиана возраста 56,5 года; интерквартильный размах: 47; 62 года), поступивших в частную клинику пластической хирургии г. Саратова с целью выполнения эстетической операции – мастопексии (у 2 в сочетании с редукционной маммопластикой) и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. У всех в анамнезе отсутствовали злокачественные новообразования и на момент оперативного вмешательства не отмечалось декомпенсации сопутствующей соматической патологии (рис.).

Забор биологического материала

У пациенток группы 1 образцы опухоли получали во время оперативного вмешательства, у пациенток группы 2 выполнялась трепанобиопсия опухоли с использованием полуавтоматических игл GBL 14/10 (Bloodline S.p.A., Италия). Взятие биоптатов проводилось до назначения системной терапии. У женщин контрольной группы образцы ткани молочной железы взяты во время выполнения пластической операции. Объем образцов опухоли/биоптатов для последующей инкубации и оценки цитокинпродуцирующего потенциала опухоли и МкО составлял в среднем 8 мм³.

Гистологическое исследование материала проведено по стандартной методике с окрашиванием гематоксилин-эозином. Схема описания включала гистологический вариант опухоли, степень дифференцировки (градация, G), наличие структур карциномы *in situ*, васкулярной инвазии, интраневральной инвазии, статуса лимфатических узлов, краев резекции. Для определения гистологической формы опухоли использовалась классификация ВОЗ 2012 года. Всем пациенткам проведено иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани с определением экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, белка HER-2-neo, фактора пролиферации Ki 67 с использованием коммерческих моноклональных антител (Dako, Дания). Исследование выполнялось согласно инструкции фирмы-производителя с постановкой реакций на контрольных срезах.

Степень васкуляризации оценивалась полуколичественно в десяти полях зрения: слабая васкуляризация – 1 балл (сосуды занимают 1/3 поля зрения), умеренная – 2 балла (сосуды занимают 1/2 поля

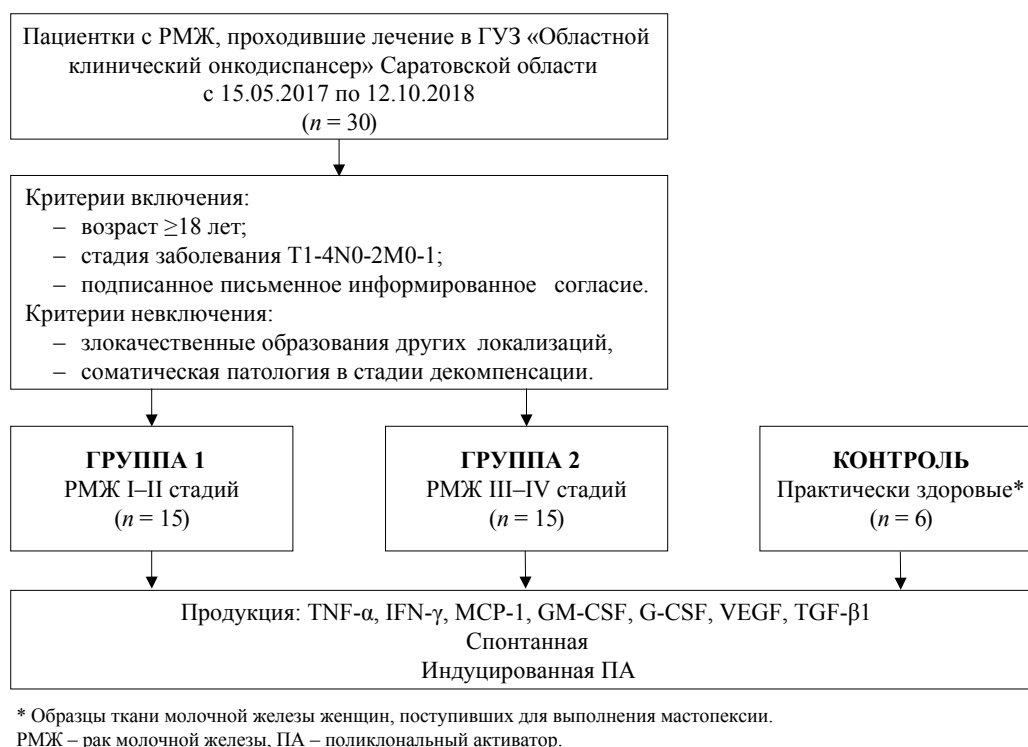


РИС. Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование.

FIG. Patient enrollment flowchart.

зрения), выраженная – 3 балла (сосуды занимают не менее 2/3 поля зрения).

Для стимуляции продукции цитокинов применяли комплекс поликлональных активаторов (ПА), состоящий из фитогемагглютинаина в концентрации 4 мкг/мл, конканавалина А в концентрации 4 мкг/мл и липополисахарида в концентрации 2 мкг/мл. В исследовании использовали стандартизованный набор реагентов «Цитокин-стимул-бест» производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирская область, р. п. Кольцово, Россия).

Исследование медиаторов

Образцы / биоптаты опухоли помещали в 2 флакона, в одном из которых находилась только питательная среда DMEM-F12 (Gibco; Thermo Fisher Scientific, Inc., США) – для определения спонтанной продукции, а в другом – раствор ПА в таком же объеме среды (продукция, индуцированная ПА). Инкубирование производили при 37 °C в течение 72 ч. Для получения очищенного супернатанта оставшиеся клетки опухоли осаждали центрифугированием со скоростью 2000 об/мин. в течение 15 мин.

В супернатантах после осаждения клеток крови и опухоли с помощью иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» определяли концентрацию TNF-α, IFN-γ, G-CSF, GM-CSF, VEGF, MCP-1, TGF-β1 (transforming growth factor beta1, трансформирующий фактор роста бета1).

Набор приведенных медиаторов был выбран с целью исследования их продукции и роли в онкогенезе. Данная группа цитокинов включает колониестимулирующие факторы, факторы роста, интерферон, хемокин, фактор некроза опухоли, выполняющие различные функции в иммунном ответе. Это позволило изучить особенности МКО на разных стадиях опухоли.

Определялся индекс влияния поликлональных активаторов (ИБПА) на продукцию иммуноонкологических маркеров МКО. Для расчета ИБПА применяли формулу: А/Б, где А – концентрация стимулированной ПА продукции маркера, пг/мл; Б – концентрация спонтанной продукции маркера, пг/мл.

Статистический анализ

Для проверки гипотез на нормальность при изучении непрерывных переменных применялись критерии Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Изученные параметры не соответствовали нормальному распределению. Данные представлены как медиана и 25–75-й процентиля. Для сравнения групп применяли методы непараметрического анализа: критерий Манна – Уитни и медианный критерий для независимых выборок с попарным сравнением. Качественные признаки представлены в виде абсолютного числа пациенток с данным признаком и доли от общего числа, выраженной в процентах. Для сравнения частот качественных признаков в группах использовали критерий хи-квадрат и точный критерий

Фишера. Для множественных сравнений применяли поправку Данна. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные обрабатывались с помощью программы IBM SPSS v.23.0 (SPSS: An IBM Company, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные характеристики групп

Результаты морфологического исследования биоптатов опухолевой ткани представлены в таблице 1.

Группы не различались по возрасту, гистологическому варианту и иммуногистохимическому типу опухоли. Преобладал преимущественно инвазивный рак без признаков специфичности.

У пациенток группы 2 статистически значимо чаще отмечалась выраженная степень васкуляризации: у 6 (40%) пациенток против 1 (7%) в группе 1. У всех пациенток в группе 2 выявлена лимфоваскулярная инвазия, в группе 1 – только у 2 (13%), $p < 0,05$. Метастазы в регионарных лимфатических узлах (N1-2) обнаружены только в группе 2: у 10 (67%) пациенток.

Цитокинпродуцирующий потенциал опухоли

Исследование цитокинпродуцирующего потенциала клеток опухоли (спонтанной и при воздействии ПА) позволило установить, что в процессе

инкубации происходит значимое изменение концентрации определяемых медиаторов в опухолевой ткани по сравнению с неизменной тканью молочной железы, за исключением уровня IFN- γ .

Результаты исследования спонтанной продукции цитокинов представлены в таблице 2.

Установлено, что спонтанная продукция определяемых цитокинов биоптатами РМЖ в обеих группах отличается высокой активностью по сравнению с группой контроля, за исключением IFN- γ , спонтанная продукция которого статистически значимо увеличивалась только в группе 1 по сравнению с контрольной. При этом биоптаты каждой из выделенных двух групп отличала разная степень нарастания уровня исследуемых показателей.

В образцах опухоли из группы 1 по сравнению с группой контроля отмечено статистически значимое повышение спонтанной продукции: TNF- α в 4,2, IFN- γ в 3,6, MCP-1 в 6,7 раза, факторов роста: TGF- β 1 – в 2,2 раза, VEGF – в 11,9 раза; максимальное увеличение отмечено для колониестимулирующих факторов: GM-CSF – в 15,6 раза, G-CSF – в 96,8 раза.

В трепанобиоптатах опухолевой ткани в группе 2 по сравнению с контрольной группой концентрация спонтанной продукции цитокинов была статистически значимо выше: TNF- α – в 4,8 раза, MCP-1 – в 6,3 раза,

Таблица 1. Патогистологические особенности образцов рака молочной железы в группах 1 и 2

Table 1. Pathomorphological features of breast cancer samples in groups 1 and 2

Патоморфологическая характеристика / Pathomorphological characteristic	Группа 1 / Group 1 (n = 15)	Группа 2 / Group 2 (n = 15)	Значение p / p value
Возраст, лет / Age, years	57,5 [47,9; 64,7]	56,5 [45,6; 60,3]	n.s.
Степень злокачественности / Grade of malignancy			
G1	2 (13)	2 (13)	n.s.
G2	11 (73)	6 (40)	n.s.
G3	2 (13)	7 (47)	n.s.
Морфологический вариант / Morphological variant			
инвазивный дольковый рак / invasive lobular carcinoma	-	1 (7)	n.s.
инвазивный рак без признаков специфичности / invasive nonspecific cancer	15 (100)	14 (93)	n.s.
Иммуногистохимический тип / Immunohistochemical type			
люминальный A / luminal A	6 (40)	3 (20)	n.s.
люминальный B, Her2/neu – негативный / luminal B, Her2/neu – negative	5 (33)	4 (27)	n.s.
люминальный B, Her2/neu – позитивный / luminal B, Her2/neu – positive	-	1 (7)	n.s.
тройной негативный / triple negative	4 (27)	7 (47)	n.s.
Степень васкуляризации / Grade of vascularization			
слабая / low	5 (33)	1 (7)	n.s.
умеренная / medium	9 (60)	8 (53)	n.s.
выраженная / moderate	1 (7)	6 (40)	<0,05
Лимфоваскулярная инвазия / Lymphovascular invasion	2 (13)	15 (100)	<0,05
Поражение регионарных лимфоузлов / Lymph node staging			
N0	15 (100)	5 (33)	<0,05
N1	-	9 (60)	<0,05
N2	-	1 (7)	n.s.

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа и доли, n (%), если не указано иначе; n.s. – non significant (не значимо).

Note: data presented as n (%) unless otherwise indicated; n.s. – non significant.

Таблица 2. Спонтанная продукция цитокинов клетками опухоли в группах 1, 2 и в группе контроля
Table 2. Spontaneous production of cytokines by tumour cells in groups 1, 2 and controls

Цитокин / Cytokine	Группа контроля / Controls (n = 6)	Группа 1 / Group 1 (n = 15)	Группа 2 / Group 2 (n = 15)
TNF- α	3 [1,9; 4,5]	12,5 [2,95; 16,1] ^a	14,4 [13,8; 18,9] ^a
IFN- γ	2,8 [2,3; 3,7]	10,2 [4,6; 26,7] ^a	3,5 [2,3; 4,9] ^b
MCP-1	212,3 [147,7; 204,5]	1426,2 [1337,3; 1730,8] ^a	1340 [1038; 1925] ^{a, b}
GM-CSF	1,3 [1,2; 1,7]	20,3 [12,5; 25,4] ^a	17,4 [12,2; 26,4] ^a
G-CSF	10,2 [4,7; 26,7]	987 [562,5; 1138] ^a	811 [668,1; 1162] ^a
VEGF	141,4 [64,9; 204,5]	1680 [1038; 2450] ^a	2060 [1765; 3190] ^{a, b}
TGF- β 1 *10 ³	25,7 [21,2; 289,9]	57,2 [47,9; 77,7] ^a	65 [45; 118] ^{a, b}

Примечание: данные представлены как медиана и 25–75-й процентиля, концентрация маркеров представлена в пг/мл; ^a – $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля; ^b – $p < 0,05$ при сравнении групп 1 и 2.

Note: the data are presented as median and 25th to the 75th percentile, the concentration of markers is presented in pg/ml; ^a – $p < 0.05$ when comparing with control; ^b – $p < 0.05$ when comparing 1st with 2nd group.

Таблица 3. Индекс влияния поликлональных активаторов на продукцию цитокинов в группах 1, 2 и в группе контроля
Table 3. Index of the effect of polyclonal activators on the production of cytokines in groups 1, 2 and controls

Цитокин / Cytokine	Группа контроля / Controls (n = 6)	Группа 1 / Group 1 (n = 15)	Группа 2 / Group 2 (n = 15)
TNF- α	1,3 [1; 1,6]	34,9 [28,7; 41,8] ^a	39,8 [33,7; 44,9] ^a
IFN- γ	2,4 [1,9; 2,2]	3,2 [2,5; 4,6]	1,7 [1,5; 2,3] ^b
MCP-1	1,7 [1,5; 2,2]	2,0 [1,6; 2,4]	1,9 [1,7; 2,0]
GM-CSF	3,1 [2,6; 4]	2,4 [2,2; 2,6]	2,1 [1,9; 2,6]
G-CSF	1,1 [0,3; 1,7]	2,5 [2,2; 2,7] ^a	3,7 [3,8; 6,1] ^{a, b}
VEGF	1,4 [1,0; 1,8]	1,6 [1,3; 1,8]	2,9 [2,5; 3,1] ^{a, b}
TGF- β 1	1,2 [0,6; 1,6]	2,8 [0,87; 5,8] ^a	4,5 [4,2; 5,7] ^{a, b}

Примечание: данные представлены как медиана и 25–75-й процентиля; ^a – $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля; ^b – $p < 0,05$ при сравнении групп 1 и 2.

Note: the data are presented as median and 25th to the 75th percentile, the concentration of markers is presented in pg/ml; ^a – $p < 0.05$ when comparing with control; ^b – $p < 0.05$ when comparing 1st with 2nd group.

TGF- β 1 – в 2,5 раза, VEGF – в 14,6 раза, GM-CSF – в 13,4 раза, G-CSF – в 79,5 раза.

При проведении сравнений между группами 1 и 2 статистически значимые отличия выявлены для следующих цитокинов: концентрация MCP-1 и IFN- γ была выше в группе 1, VEGF и TGF- β 1 – в группе 2.

В супернатанте клеток молочной железы из группы контроля добавление ПА приводило к повышению уровня медиаторов в диапазоне от 1,1 до 3,1 раза по сравнению с исходными величинами. При добавлении ПА в среду культивирования опухолевых клеток продукция TNF- α , G-CSF, VEGF и TGF- β 1 изменялась более выражено по сравнению со здоровой тканью молочной железы; для этих цитокинов определены более высокие значения ИВПА (табл. 3).

Между группами 1 и 2 установлены статистически значимые различия по ИВПА для G-CSF, VEGF, TGF- β 1: в группе 2 отмечались более высокие значения этих цитокинов. Уровень IFN- γ в группе 2 повышался менее значительно, чем в группе контроля.

ОБСУЖДЕНИЕ

Процессы, приводящие к перепрограммированию иммунного МкО при РМЖ, в настоящее время приобретают большое значение для разработки новой терапевтической стратегии, направленной на «нормализацию» окружающей опухоль стромы, а также на модуляцию иммунной системы с целью усиления противоопухолевой активности.

Высокая цитокин-продуцирующая активность при спонтанной и индуцированной ПА продукции у пациентов с изученными стадиями РМЖ в сравнении с неизмененными клетками молочной железы может характеризовать структурно-функциональные изменения МкО и подтверждают значение иммунной системы в контроле за пролиферацией опухолевых клеток.

Биоптаты пациенток группы 1 (при локальном опухолевом росте) характеризовались увеличением спонтанной продукции TNF- α , IFN- γ , MCP-1, GM-CSF, G-CSF, что является следствием контроля иммунной системы над ростом опухоли с усилением

противоопухолевой активности. TNF- α – это плеiotропный цитокин, играющий противоречивую роль. На начальных стадиях опухолевого роста индуцирует активацию иммунного ответа за счет влияния на макрофаги, дендритные клетки, естественные киллеры (NK-клетки) и В- и Т-лимфоциты, в МкО является одним из основных медиаторов воспаления. TNF- α участвует в дифференцировке иммуносупрессорных клеток, что приводит к уклонению от опухолевого иммунного надзора. Повышение уровня TNF- α , с одной стороны, сопровождается индукцией апоптоза, с другой – стимулирует неопластический ангиогенез, вызывает усиление гибели лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль. В итоге происходит усиление пролиферации и распространения опухолевых клеток. Такой двойственный механизм действия характерен для ряда компонентов МкО [14]. По мнению Madhusudan S. и соавт.: «Воспаление, способствующее инвазивности и индуцирующее иммуносупрессию, является одним из признаков МкО прогрессирующих опухолей» [15].

Усиление спонтанной продукции MCP-1 супернатантов можно считать результатом процессов, приводящих к поляризации макрофагов с образованием опухоли-опосредованных макрофагов (M1 и M2). По данным ряда исследований, M1 препятствует пролиферации опухолевой ткани, а M2 на фоне иммуносупрессии стимулируют ангиогенез, что способствует миграции и инвазии опухолевых клеток. Индуцированная ПА экспрессия MCP-1 также является подтверждением нарушенной функциональной активности макрофагов и образования макрофагов M2 [16]. Обнаруженное повышение в группе 1 уровня факторов роста по сравнению с контрольной группой свидетельствует о пролиферации опухоли и стимуляции ангиогенеза на начальных стадиях злокачественного процесса.

Цитокинпродуцирующая активность биоптатов в группе 2 (при распространенном опухолевом росте) по сравнению с группой 1 характеризуется более высоким уровнем факторов роста (VEGF и TGF- β 1), ИВПА этих факторов и G-CSF. При этом различий как по спонтанной, так и индуцированной продукции TNF- α , MCP-1 и GM-CSF в зависимости от стадии не установлено. Уровень IFN- γ при распространенном росте при спонтанной инкубации статистически значимо ниже уровня локального роста, а при индуцированной продукции ниже ИВПА нормальной ткани, что, возможно, свидетельствует о нарушении иммунной защиты организма на фоне опухолевой прогрессии.

Полученные результаты дают основание считать, что нарастание способности опухолевой ткани к миграции и инвазии сопровождается дисрегуляцией цитокиновой сети. Медиаторы МкО представляют собой сложную сеть клеточной передачи сигналов и свойств опухолевых клеток. Цитокины,

подавляющие иммунные клетки, на начальных этапах опухолевого роста препятствуют эффективному противоопухолевому иммунитету [17]. Первоначальное, характерное для воспалительного процесса, повышение цитокинпродуцирующей активности TNF- α , IFN- γ , MCP-1, GM-CSF, G-CSF становится одним из условий развития метастатического процесса при РМЖ [18].

Высокий уровень спонтанной продукции колоние-стимулирующих факторов, прежде всего G-CSF, активирует выработку факторов роста. Повышение содержания TGF- β 1 подтверждает развитие иммунной супрессии, эпителиально-мезенхимального перехода, индукцию экспрессии VEGF. Рост продукции VEGF, как при спонтанной, так и при индуцированной ПА инкубации на распространенных стадиях подтверждает значение факторов роста в опухолевой прогрессии и развитии неопластического ангиогенеза. Усиление продукции факторов роста свидетельствует, что основой метастатического процесса у больных РМЖ становится развитие эпителиально-мезенхимального перехода и активация ангиогенеза. Эпителиально-мезенхимальный переход при РМЖ связан с присутствием ассоциированных с раком фибробластов, экспрессирующих активированную передачу сигналов TGF- β 1 [18]. Цитокин TGF- β 1 является основным медиатором подавления иммунитета в МкО и играет центральную роль в ингибировании как адаптивных, так и врожденных иммунных ответов во время опухолевой прогрессии. Компоненты измененного МкО действуют совместно, препятствуя эффективному противоопухолевому иммунитету, способствуя прогрессированию и метастазированию злокачественных клеток [15]. МкО при РМЖ можно считать критическим элементом развития и прогрессирования опухоли.

Следует отметить, что изученные группы представляли наиболее типичный возраст для пациенток с РМЖ, группы не различались по гистологическому варианту и иммуногистохимическому типу опухоли, что позволило провести сравнение между ними. Однако необходимо учитывать, что среди пациенток преобладал инвазивный рак без признаков специфичности и результаты исследования могут быть интерпретированы с учетом этих особенностей. К ограничениям исследования также относится небольшое количество пациенток в группах, различия между группами в выраженности васкуляризации и частоте лимфоваскулярной инвазии, что может влиять на цитокиновый профиль супернатантов. Для определения прогностической ценности иммуноонкологических маркеров требуются дальнейшие клинические исследования

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продукция цитокинов (TNF- α , MCP-1, GM-CSF, G-CSF, VEGF, TGF- β 1) в биоптатах РМЖ

значительно выше, чем в биоптатах неизменной молочной железы. Уровень спонтанной и индуцированной продукции зависит от стадии: для прогрес-

сирования и диссеминации опухолевого процесса характерна наибольшая продукция факторов роста, VEGF и TGF- β 1.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ю.С. Гергенретер осуществляла набор пациентов, сбор клинических, лабораторных и анкетных данных, разработала концепцию, дизайн исследования и статистическую обработку, написала основную часть финальной версии статьи. Н.Б. Захарова разработала дизайн исследования и написала основную часть финальной версии статьи. О.Л. Морозова участвовала в разработке дизайна исследования, осуществляла анализ полученных результатов и написала часть финальной версии статьи. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Yulia S. Gergenreter carried out the recruitment of patients, the collection of clinical, laboratory and questionnaire data, developed the concept, design of the study and statistical processing, wrote the main part of the final version of the article. Natalya B. Zakharova developed the design of the study and wrote the main part of the final version of the article. Olga L. Morozova participated in the development of the design of the study, analyzed the results and wrote part of the final version of the article. All authors approved the final version of the publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Vafaizadeh V., Barekati Z. Immuno-oncology biomarkers for personalized immunotherapy in breast cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2020; 8: 162. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00162> PMID: 32258038
- 2 Wen W.X., Leong C.O. Association of BRCA1- and BRCA2-deficiency with mutation burden, expression of PD-L1/PD-1, immune infiltrates, and T cell-inflamed signature in breast cancer. *PLoS One.* 2019; 14(4): e0215381. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215381> PMID: 31022191
- 3 Gajewski T.F., Schreiber H., Fu Y.X. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat Immunol.* 2013; 14(10): 1014–1022. <https://doi.org/10.1038/ni.2703> PMID: 24048123
- 4 Gnjatic S., Bronte V., Brunet L.R., et al. Identifying baseline immune-related biomarkers to predict clinical outcome of immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2017; 5: 44. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0243-4> PMID: 28515944
- 5 Bianchini G., Gianni L. The immune system and response to HER2-targeted treatment in breast cancer. *Lancet Oncol.* 2014; 15(2): e58–68. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70477-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70477-7) PMID: 24480556
- 6 Spencer K.R., Wang J., Silk A.W., et al. Biomarkers for immunotherapy: current developments and challenges. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016; 35: e493–503. https://doi.org/10.1200/EDBK_160766 PMID: 27249758
- 7 Кунц Т.А., Карпукхина К.В., Михайлова Е.С. и др. Цитокиновый профиль супернатантов иммунокомпетентных клеток периферической крови и опухоли при инвазивном протоковом раке молочной железы. Современные проблемы науки и образования. (Электронный журнал) 2016; 5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25296> (дата обращения: 02.01.2021).
- 8 Li Q., Wang Y., Jia W., et al. Low-dose anti-angiogenic therapy sensitizes breast cancer to pd-1 blockade. *Clin Cancer Res.* 2020; 26(7): 1712–1724. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2179> PMID: 31848190
- 9 Lee S.K., Bae S.Y., Lee J.H., et al. Distinguishing low-risk luminal a breast cancer subtypes with ki-67 and p53 is more predictive of long-term survival. *PLoS ONE.* 2015; 10(8): e0124658. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124658> PMID: 26241661
- 10 Ribas A., Wolchok J.D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science.* 2018; 359(6382): 1350–1355. <https://doi.org/10.1126/science.aar4060> PMID: 29567705
- 1 Vafaizadeh V., Barekati Z. Immuno-oncology biomarkers for personalized immunotherapy in breast cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2020; 8: 162. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00162> PMID: 32258038
- 2 Wen W.X., Leong C.O. Association of BRCA1- and BRCA2-deficiency with mutation burden, expression of PD-L1/PD-1, immune infiltrates, and T cell-inflamed signature in breast cancer. *PLoS One.* 2019; 14(4): e0215381. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215381> PMID: 31022191
- 3 Gajewski T.F., Schreiber H., Fu Y.X. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat Immunol.* 2013; 14(10): 1014–1022. <https://doi.org/10.1038/ni.2703> PMID: 24048123
- 4 Gnjatic S., Bronte V., Brunet L.R., et al. Identifying baseline immune-related biomarkers to predict clinical outcome of immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2017; 5: 44. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0243-4> PMID: 28515944
- 5 Bianchini G., Gianni L. The immune system and response to HER2-targeted treatment in breast cancer. *Lancet Oncol.* 2014; 15(2): e58–68. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70477-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70477-7) PMID: 24480556
- 6 Spencer K.R., Wang J., Silk A.W., et al. Biomarkers for immunotherapy: current developments and challenges. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016; 35: e493–503. https://doi.org/10.1200/EDBK_160766 PMID: 27249758
- 7 Kunts T.A., Karpukhina K.V., Mikhaylova E.S., et al. Tsitokinovyi profil' supernatantov immunokompetentnykh kletok perifericheskoi krovi i opukholi pri invazivnom protokovom rake molochnoi zhelezy [Cytokine pattern of supernatant of blood immunocompetent cells and tumor at invasive ductal carcinoma of the breast.] *Modern problems of science and education.* 2016; 5 (In Russian). URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25296> (accessed: 02.01.2021).
- 8 Li Q., Wang Y., Jia W., et al. Low-dose anti-angiogenic therapy sensitizes breast cancer to pd-1 blockade. *Clin Cancer Res.* 2020; 26(7): 1712–1724. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2179> PMID: 31848190
- 9 Lee S.K., Bae S.Y., Lee J.H., et al. Distinguishing low-risk luminal a breast cancer subtypes with ki-67 and p53 is more predictive of long-term survival. *PLoS ONE.* 2015; 10(8): e0124658. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124658> PMID: 26241661
- 10 Ribas A., Wolchok J.D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science.* 2018; 359(6382): 1350–1355. <https://doi.org/10.1126/science.aar4060> PMID: 29567705

- 11 Li W., Ma H., Zhang J., et al. Unraveling the roles of CD44/CD24 and ALDH1 as cancer stem cell markers in tumorigenesis and metastasis. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 13856. Erratum in: *Sci Rep.* 2018; 8(1): 4276. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14364-2> PMID: 29062075
- 12 Yang X., Zhang K., Zhang C., et al. Accuracy of analysis of cfDNA for detection of single nucleotide variants and copy number variants in breast cancer. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 465. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5698-x> PMID: 31101027
- 13 Chakravarthy A., Khan L., Bensler N.P., et al. TGF- β -associated extracellular matrix genes link cancer-associated fibroblasts to immune evasion and immunotherapy failure. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 4692. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06654-8> PMID: 30410077
- 14 Mercogliano M.F., Bruni S., Mauro F., et al. Harnessing tumor necrosis factor alpha to achieve effective cancer immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2021; 13(3): 564. <https://doi.org/10.3390/cancers13030564> PMID: 33540543
- 15 Madhusudan S., Foster M., Muthuramalingam S.R., et al. A phase II study of etanercept (Enbrel), a tumor necrosis factor alpha inhibitor in patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(19): 6528–6534. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0730> PMID: 15475440
- 16 Samarendra H., Jones K., Petrinic T., et al. A meta-analysis of CXCL12 expression for cancer prognosis. *Br J Cancer.* 2017; 117(1): 124–135. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.134> PMID: 28535157
- 17 Carey L.A., Berry D.A., Cirincione C.T., et al. Molecular heterogeneity and response to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2 targeting in CALGB 40601, a randomized phase III trial of paclitaxel plus trastuzumab with or without lapatinib. *J Clin Oncol.* 2016; 34(6): 542–549. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.1268> PMID: 26527775
- 18 Hagemann T., Lawrence T., McNeish I., et al. “Re-educating” tumor-associated macrophages by targeting NF-kappaB. *J Exp Med.* 2008; 205(6): 1261–1268. <https://doi.org/10.1084/jem.20080108> PMID: 18490490
- 11 Li W., Ma H., Zhang J., et al. Unraveling the roles of CD44/CD24 and ALDH1 as cancer stem cell markers in tumorigenesis and metastasis. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 13856. Erratum in: *Sci Rep.* 2018; 8(1): 4276. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14364-2> PMID: 29062075
- 12 Yang X., Zhang K., Zhang C., et al. Accuracy of analysis of cfDNA for detection of single nucleotide variants and copy number variants in breast cancer. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 465. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5698-x> PMID: 31101027
- 13 Chakravarthy A., Khan L., Bensler N.P., et al. TGF- β -associated extracellular matrix genes link cancer-associated fibroblasts to immune evasion and immunotherapy failure. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 4692. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06654-8> PMID: 30410077
- 14 Mercogliano M.F., Bruni S., Mauro F., et al. Harnessing tumor necrosis factor alpha to achieve effective cancer immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2021; 13(3): 564. <https://doi.org/10.3390/cancers13030564> PMID: 33540543
- 15 Madhusudan S., Foster M., Muthuramalingam S.R., et al. A phase II study of etanercept (Enbrel), a tumor necrosis factor alpha inhibitor in patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(19): 6528–6534. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0730> PMID: 15475440
- 16 Samarendra H., Jones K., Petrinic T., et al. A meta-analysis of CXCL12 expression for cancer prognosis. *Br J Cancer.* 2017; 117(1): 124–135. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.134> PMID: 28535157
- 17 Carey L.A., Berry D.A., Cirincione C.T., et al. Molecular heterogeneity and response to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2 targeting in CALGB 40601, a randomized phase III trial of paclitaxel plus trastuzumab with or without lapatinib. *J Clin Oncol.* 2016; 34(6): 542–549. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.1268> PMID: 26527775
- 18 Hagemann T., Lawrence T., McNeish I., et al. “Re-educating” tumor-associated macrophages by targeting NF-kappaB. *J Exp Med.* 2008; 205(6): 1261–1268. <https://doi.org/10.1084/jem.20080108> PMID: 18490490

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Гергенретер Юлия Сергеевна, врач-онколог ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Саратов; соискатель кафедры патологической физиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4483-6163>

Захарова Наталия Борисовна, д-р мед. наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9410-2240>

Морозова Ольга Леонидовна✉, д-р. мед. наук, профессор кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2453-1319>

Yulia S. Gergenreter, oncologist of the Regional Clinical Oncology Dispensary, Saratov; Applicant at the Department of Pathological Physiology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4483-6163>

Natalya B. Zakharova, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9410-2240>

Olga L. Morozova✉, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Department of Pathological Physiology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2453-1319>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Посттрансплантационный сахарный диабет как мультидисциплинарная проблема: обзор литературы

А.В. Балашова✉, В.Р. Мустафина, И.В. Глинкина

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация

Ежегодно растет как количество проводимых трансплантаций, так и посттрансплантационная выживаемость. Реципиенты солидных органов пожизненно получают иммуносупрессивную терапию, осложнениями которой являются нарушения углеводного и липидного обменов. Наиболее диабетогенными считаются препараты из группы ингибиторов кальциневрина и глюкокортикостероиды. Посттрансплантационный сахарный диабет (ПТСД) – это повышение гликемии, соответствующее критериям сахарного диабета Американской диабетической ассоциации и Всемирной организации здравоохранения, впервые выявленное после трансплантации. ПТСД может ухудшать как краткосрочные, так и отдаленные исходы трансплантации, что обуславливает необходимость его своевременной диагностики, терапии и профилактики. У большинства пациентов в раннем посттрансплантационном периоде выявляется транзиторное нарушение углеводного обмена, поэтому скрининг ПТСД проводится не ранее чем через месяц после трансплантации. Предпочтительным методом диагностики считается пероральный глюкозотолерантный тест, в то время как диагностическая ценность гликированного гемоглобина ограничена. К возможным превентивным мероприятиям в группе высокого риска относят модификацию образа жизни и назначение сахароснижающих препаратов. Коррекция стрессовой гипергликемии после трансплантации проводится по общим рекомендациям ведения послеоперационных пациентов. При выборе сахароснижающих препаратов для лечения ПТСД необходимо учитывать, какой орган был трансплантирован, особенности пациента и вероятность межлекарственных взаимодействий с иммуносупрессивной терапией. Для снижения риска сердечно-сосудистых событий необходим контроль артериального давления и показателей липидного обмена. В лечении и профилактике ПТСД остается множество открытых вопросов, решение которых требует междисциплинарного подхода.

Ключевые слова: посттрансплантационный сахарный диабет; сердечно-сосудистые события; иммуносупрессивная терапия; сахароснижающая терапия

Рубрики MeSH:

ДИАБЕТ САХАРНЫЙ – ЭТИОЛОГИЯ

ТКАНИ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ – МЕТОДЫ

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Для цитирования: Балашова А.В., Мустафина В.Р., Глинкина И.В. Посттрансплантационный сахарный диабет как мультидисциплинарная проблема: обзор литературы. Сеченовский вестник. 2021; 12(1): 60–73. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.1.60-73>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Балашова Анастасия Владимировна, ассистент кафедры эндокринологии № 1 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 (916) 102-67-60

E-mail: nasta6koklina@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 08.08.2020

Статья принята к печати: 03.12.2020

Дата публикации: 29.04.2021

Interdisciplinary problem of post-transplant diabetes mellitus: literature review

Anastasiya V. Balashova✉, Violetta R. Mustafina, Irina V. Glinkina

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The number of transplantation and transplant survival rates increase steadily. Patients after solid organ transplantation receive lifelong immunosuppressive therapy which may have adverse effects on carbohydrate and lipid metabolism. The most diabetogenic drugs are calcineurin inhibitors and corticosteroids. Posttransplant diabetes mellitus (PTDM) is hyperglycemia that meets American Diabetes Association and World Health Organization diabetes criteria for nontransplant patients and that was newly diagnosed after transplantation. PTDM may worsen both short-term and long-term transplantation outcomes so that the problem of timely diagnosis, proper treatment and prevention is critical. In early post-transplant period, transient hyperglycemia is found in the vast majority of patients; therefore, PTDM screening is carried out at least one month after transplantation. The gold standard test for PTDM diagnosis is oral glucose tolerance test. In the same time diagnostic value of hemoglobin A1C is limited. Lifestyle therapy and antidiabetic drugs are considered as possible preventive measures. Stress induced hyperglycemia management in solid organ recipients is the same with other surgical patients. Which organ was transplanted, patient characteristics and possible drug interactions with immunosuppressive therapy should be taken into account while managing PTDM. Blood pressure and lipid profile should be under control for comprehensive cardiovascular risk reduction. It remains unclear which PTDM treatment and prevention strategy is the best and for better understanding interdisciplinary approach is needed.

Keywords: post-transplant diabetes mellitus; cardiovascular events; immunosuppressive therapy; antidiabetic drugs

MeSH terms:

DIABETES MELLITUS – ETIOLOGY

TISSUE TRANSPLANTATION – METHODS

POSTOPERATIVE COMPLICATIONS

For citation: Balashova A.V., Mustafina V.R., Glinkina I.V. Interdisciplinary problem of post-transplant diabetes mellitus: literature review. *Sechenov Medical Journal*. 2021; 12(1): 60–73. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.1.60-73>

CONTACT INFORMATION:

Anastasiya V. Balashova, Assistant Professor, Endocrinology Department No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (916) 102-67-60

E-mail: nasta6koklina@mail.ru

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

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 08.08.2020

The article approved for publication: 03.12.2020

Date of publication: 29.04.2021

Список сокращений:

HbA1c – гликированный гемоглобин

HCV – Hepatitis C Virus, вирус гепатита C

ГКС – глюкокортикостероиды

иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа

НГН – нарушение гликемии натощак

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

ПТСД – посттрансплантационный сахарный диабет

СД – сахарный диабет

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ	HIGHLIGHTS
Пациенты после трансплантации солидных органов имеют высокий риск нарушений углеводного обмена, одним из основных факторов риска которых считается пожизненная иммуносупрессивная терапия.	Solid organ recipients receive lifelong immunosuppressive therapy that makes them vulnerable to posttransplant diabetes mellitus (PTSD).
В качестве профилактики посттрансплантационного сахарного диабета (ПТСД) можно рассматривать выбор иммуносупрессивных препаратов без диабетогенного эффекта, модификацию образа жизни и назначение сахароснижающих препаратов.	Focus on immunosuppressive drugs without diabetogenic effect, lifestyle modification and antidiabetic drugs prescription are possible prevention tools for PTSD.
Для проведения скрининга ПТСД необходимо проведение перорального глюкозотолерантного теста не ранее чем через месяц после трансплантации.	PTSD screening is carried out at least one month after transplantation oral glucose tolerance test.
Выбор сахароснижающей терапии при ПТСД должен осуществляться с учетом особенностей пациента и трансплантата, а также возможности межлекарственных взаимодействий с иммуносупрессивными препаратами.	Antidiabetic therapy for PTSD should be chosen taking into account patient and the transplant characteristics, as well as the possibility of drug-drug interactions with immunosuppressive drugs.
Успешное ведение пациентов после трансплантации подразумевает работу мультидисциплинарной командой.	Interdisciplinary approach is essential for successful management of patients after solid organ transplantation.

С момента первой трансплантации трупной почки в 1930-х годах трансплантология сделала огромный шаг вперед. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно проводится более 130 тыс. трансплантаций солидных органов, из них, по данным на 2020 г., более 1900 – в Российской Федерации [1]. Количество трансплантаций продолжает неуклонно увеличиваться, в среднем на 7% в год.

Важно, что увеличивается не только количество операций, но и посттрансплантационная выживаемость. Годовая выживаемость у реципиентов почки составляет более 97%, а 5-летняя – более 86% [2]. По данным Американской коллегии хирургов, 5-летняя выживаемость после пересадки печени составляет 73%, а 20-летняя – более 50%. Медиана выживаемости после трансплантации сердца составляет 10 лет, а для пациентов, переживших первый год после операции, – 13 лет [3].

Рост числа успешных трансплантаций и повышение выживаемости ставит перед практическим здравоохранением новую задачу: профилактику отдаленных осложнений и обеспечение достойного качества жизни реципиентов. Пациенты после трансплантации вынуждены получать пожизненную иммуносупрессивную терапию, одним из осложнений которой являются метаболические нарушения, ухудшающие отдаленные исходы трансплантации и сердечно-сосудистый прогноз. В первую очередь к ним относятся посттрансплантационный сахарный диабет (ПТСД) и дислипидемия [4].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ДИАГНОСТИКА

Первое сообщение о возникновении ПТСД датировано 1964 г., в нем описан случай сахарного диабета (СД), возникший после трансплантации почки. Впоследствии стало ясно, что речь идет

не о единичном случае, а об общей тенденции. Понятие ПТСД включает все случаи СД, впервые выявленные после трансплантации, как те, что дебютировали после трансплантации, так и те, что не были своевременно диагностированы до трансплантации, за исключением стрессовой гипергликемии, которая может развиваться в первый месяц после оперативного вмешательства, в период подбора иммуносупрессивной терапии. Следует отметить, что у диагноза нет «срока давности»: в случае выявления СД у пациента после трансплантации не важно, сколько лет прошло после ее проведения – заболевание следует расценивать как ПТСД. В отношении ПТСД действуют диагностические критерии, одобренные Американской диабетологической ассоциацией и Всемирной организацией здравоохранения для диагностики СД в общей популяции. Установление диагноза правомерно при выявлении любых двух значений в диабетическом диапазоне (табл. 1). Термин «предиабет» используется для характеристики нарушений углеводного обмена, не достигающих диабетических значений; выделяют нарушение гликемии натощак (НГН) и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) [5–7].

В раннем послеоперационном периоде необходим динамический контроль гликемии, поскольку на фоне повышения контринсулярных гормонов и назначения больших доз глюкокортикостероидов (ГКС) у 60–90% реципиентов солидных органов развивается стрессовая гипергликемия, что может потребовать назначения инсулинотерапии [8, 9]. Однако более чем в половине случаев повышение носит транзиторный характер, поэтому для исключения гипердиагностики скрининг ПТСД рекомендовано проводить уже после подбора постоянных доз иммуносупрессивной терапии через 30–45 дней после трансплантации [6].

Таблица 1. Диагностические критерии сахарного диабета и нарушений углеводного обмена
(Американская диабетическая ассоциация [6])

Table 1. Diagnostic criteria for diabetes and impaired glucose metabolism (American Diabetes Association [6])

Тип нарушений углеводного обмена	Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 ч после 75 г глюкозы, ммоль/л	Гликированный гемоглобин, HbA1c	Другие критерии
Норма	<5,6	<7,8	<5,7%	
Нарушение гликемии натощак	5,6–6,9	<7,8		
Нарушение толерантности к глюкозе	<7,0	7,8–11,1		
Посттрансплантационный сахарный диабет	≥7,0	≥11,1	≥6,5%	Симптомы СД + гликемия ≥ 11,1 ммоль/л при определении в любой момент

Стратегия скрининга ПТСД подразумевает выявление пациентов из группы высокого риска и проведение у них соответствующих тестов. Однако в настоящее время не существует шкал стратификации риска углеводных нарушений после трансплантации, а значит, необходимо рассматривать возможность тотального скрининга ПТСД. По заключению международного консенсуса по ПТСД, прошедшего в Вене в 2013 г., основным методом диагностики ПТСД признан пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с раствором 75 г безводной глюкозы. В то же время диагностическая ценность исследования гликированного гемоглобина (HbA1c), применяемого в общей популяции для выявления СД, несколько ограничена: часто встречающаяся в первый год после трансплантации анемия может приводить к ложноотрицательным результатам. В то же время HbA1c ≥ 6,5% весьма вероятно свидетельствует в пользу ПТСД. Уровень HbA1c в диапазоне 6,2–6,4% указывает на высокий риск ПТСД [5]. Предполагается, что определение глюкозы плазмы натощак и/или HbA1c может ограничить выборку пациентов, нуждающихся в проведении ПГТТ [10].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность ПТСД варьирует между разными трансплантационными центрами, что объясняется различиями в характеристиках пациентов и протоколах иммуносупрессивной терапии. Кроме того, частота ПТСД зависит от того, какой именно орган был трансплантирован. По данным зарубежных работ, в среднем распространенность ПТСД составляет 10–20% у реципиентов почек и 20–40% у реципиентов других солидных органов [11]. Аналогичные результаты были получены в отечественных исследованиях: ПТСД развивался у 6,8–22% реципиентов почки [12–14]. В последние годы распространенность ПТСД среди реципиентов почки снижается, а в популяции пациентов после трансплантации сердца – растет [10].

ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКА

Перед проведением трансплантации у потенциального реципиента необходимо оценить наличие факто-

ров риска ПТСД и измерить глюкозу плазмы натощак. Поскольку при наличии предиабетических нарушений до трансплантации риск ПТСД в 2,5 раза выше, ряд исследователей предлагают проводить ПГТТ даже у пациентов с нормальной тощаковой гликемией [15].

Среди факторов риска можно выделить традиционные, свойственные СД 2 типа, и специфические, характерные для ПТСД. Все они опосредуют свое влияние через два ключевых патогенетических механизма: инсулинорезистентность и нарушение секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы. К традиционным факторам риска относятся возраст старше 45 лет, этническая принадлежность (риск выше в азиатской, афро- и латиноамериканской популяциях), СД 2 типа у родственников первой линии, носительство полиморфных вариантов однонуклеотидных полиморфизмов ряда генов (*TCF7L2*, *KCNJ11*, *Kir6.2*, *KCNQ1*, а также генов, кодирующих интерлейкины), ожирение, НГН/НТГ в анамнезе. Специфическими факторами риска являются протокол иммуносупрессивной терапии, гипергликемия в раннем посттрансплантационном периоде, цитомегаловирусная инфекция и инфекция, вызываемая вирусом гепатита С (Hepatitis C Virus, HCV), отторжение трансплантата, характеристики трансплантата (риск выше при пересадке трупных органов), особенности врожденного иммунитета (уровень лектина, связывающего маннозу) [16].

Закономерно встает вопрос о проведении профилактических мероприятий у пациентов, имеющих факторы риска. Соблюдение принципов рационального питания, регулярные физические упражнения и снижение массы тела уменьшают вероятность и замедляют развитие СД 2 типа у пациентов из группы высокого риска [17]. Учитывая общность факторов риска, резонно предположить, что модификация образа жизни позволит снизить риск ПТСД, однако исследований по оценке эффективности этих мероприятий не проводилось. Следует оговориться, что мероприятия по снижению массы тела не следует проводить сразу после трансплантации: для обеспечения нормальных репаративных процессов пациентам необходимо эукалорийное сбалансированное питание, а физические нагрузки могут быть ограничены

болевым синдромом и потерей белка на фоне катаболических процессов.

Согласно российским клиническим рекомендациям для профилактики СД 2 типа у пациентов с предиабетом одобрен препарат метформин [18]. Вероятно, он мог бы быть эффективен для профилактики ПТСД, особенно у пациентов с ожирением, что требует проведения исследований. Однако превентивная тактика подразумевает назначение препарата в раннем послеоперационном периоде, когда его применение может быть ограничено снижением скорости клубочковой фильтрации < 45 мл/мин/1,73 м², кровопотерей, гипоксическими состояниями и инфекционными осложнениями. Метформин нужно отменять за 48 ч до проведения оперативного вмешательства и исследований с контрастным усилением, необходимость которых после трансплантации зачастую возникает непредсказуемо. В связи с этим активно изучается возможность применения других классов сахароснижающих препаратов. Так, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) не применяются у пациентов с предиабетом в общей популяции, но ввиду отсутствия у них вышеупомянутых недостатков их можно рассматривать в качестве потенциальной альтернативы метформину [5]. Отдельного внимания заслуживает препарат линаглиптин, который метаболизируется почками, а значит, может применяться без коррекции дозы даже при терминальной стадии почечной недостаточности. В настоящее время проводятся исследования по оценке эффективности инсулинотерапии для профилактики ПТСД у реципиентов с НГН/НТГ [19].

РОЛЬ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Выделяют индукционную и поддерживающую иммуносупрессивную терапию, а также терапию, назначаемую при развитии криза отторжения. К препаратам, используемым для индукционной терапии, относят ГКС, моноклональные (алемтузумаб, базиликсимаб) и поликлональные (антитимоцитарный глобулин) антитела к Т-лимфоцитам. В зависимости от риска отторжения применяются различные протоколы поддерживающей терапии, подразумевающие назначение нескольких препаратов с различными механизмами действия, среди которых ингибиторы кальциневрина – циклоспорин А и такролимус, антиметаболиты – азатиоприн, микофенолата мофетил и микофенолат натрия, ингибиторы пролиферативного сигнала mTOR – сиролимус и эверолимус, селективный блокатор костимуляции Т-лимфоцитов белатацепт, а также ГКС. В зависимости от клинической ситуации (возраст пациента, орган-трансплантат и др.) эти препараты комбинируются в двух- или трехкомпонентные схемы поддерживающей терапии (рис. 1) [20].

В последующем терапия корректируется, в том числе для снижения риска побочных действий ингибиторов кальциневрина и неблагоприятных метаболических эффектов длительного применения ГКС [21].

Среди иммуносупрессивных препаратов выделяют те, которые обладают диабетогенным эффектом: ингибиторы кальциневрина, ингибиторы mTOR, ГКС (рис. 2), и те, которые считаются нейтральными

Двухкомпонентная терапия

**Ингибиторы
кальциневрина**
Циклоспорин А
Такролимус

ГКС
Преднизолон

Антиметаболиты
Азатиоприн
Микофенолата мофетил
Микофенолат натрия

ИЛИ

Ингибиторы mTOR
Сиролимус
Эверолимус

Трехкомпонентная терапия

РИС. 1. Схемы двух- и трехкомпонентной поддерживающей иммуносупрессивной терапии.

FIG. 1. Double and triple scheme of maintenance immunosuppressive therapy.

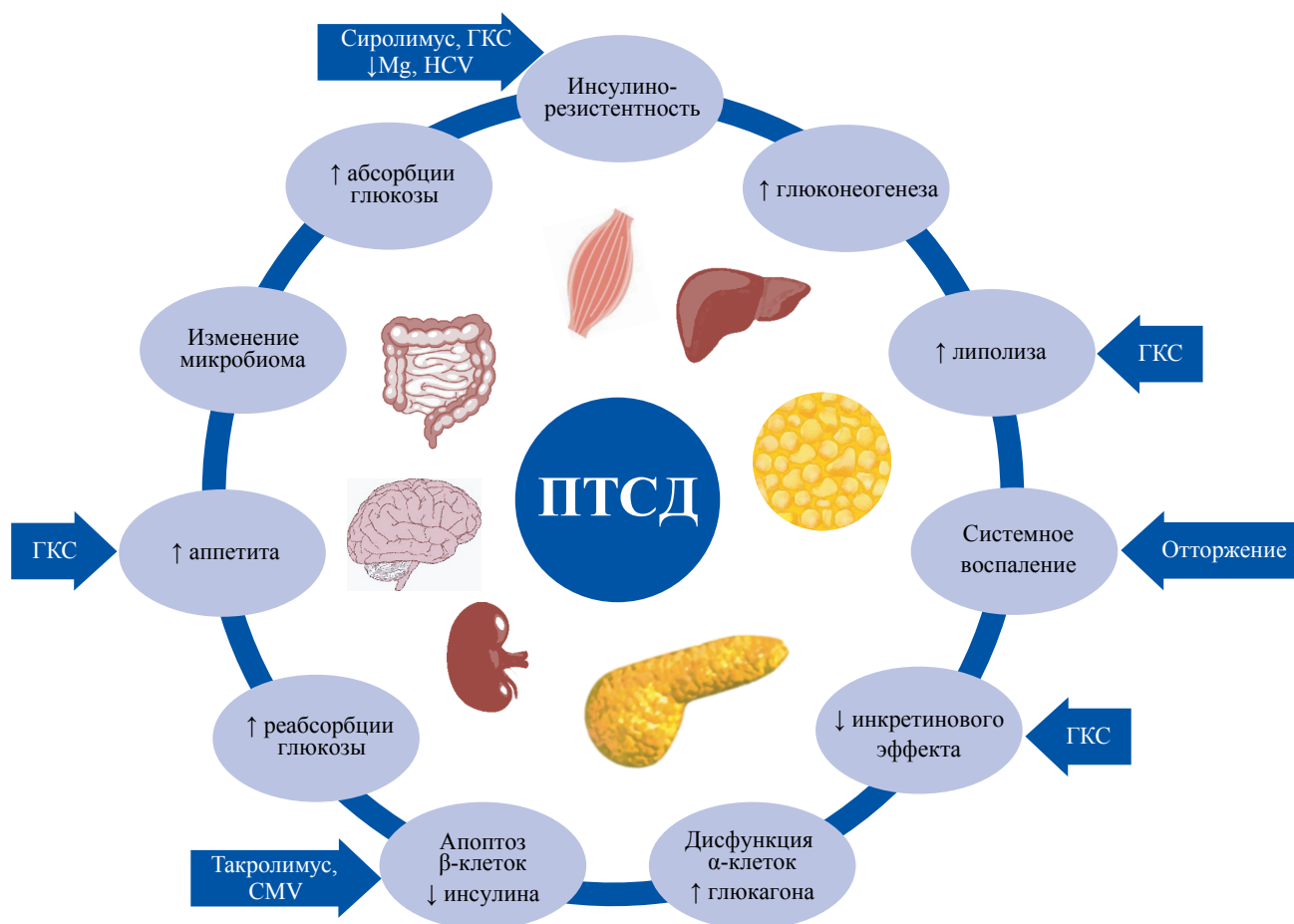


РИС. 2. Патогенез посттрансплантационного сахарного диабета и влияние иммуносупрессивной терапии.
FIG. 2. Post-transplant diabetes mellitus pathogenesis and effect of immunosuppressive drugs.

Примечание: ↑ – эффект увеличения/стимуляции; ↓ – эффект уменьшения/ингибирования, CMV – цитомегаловирусная инфекция, ГКС – глюкокортикостероиды, HCV – вирус гепатита С.

Note: ↑ – increase / stimulation effect; ↓ – reduction / inhibition effect, CMV – cytomegalovirus, ГКС – glucocorticosteroids, HCV – Hepatitis C Virus.

в отношении влияния на углеводный обмен: микофенолата мофетил и азатиоприн [5].

ГКС усугубляют инсулинорезистентность, стимулируют глюконеогенез, повышают аппетит, способствуют увеличению массы тела. Эти эффекты являются дозозависимыми: наибольшее влияние наблюдается при индукционной терапии в раннем посттрансплантационном периоде. В то же время было показано, что минимальные поддерживающие дозы преднизолона, применяемые в течение 5 лет после трансплантации, не оказывают значимого влияния на риск развития ПТСД [9].

Оба препарата из класса ингибиторов кальциневрина повышают риск ПТСД: циклоспорин – на 8%, такролимус – на 18% [22]. Для них описано несколько диабетогенных механизмов действия: нарушение секреции инсулина, усиление апоптоза β-клеток, снижение экспрессии гена инсулина, подавление активности глюкокиназы, повышение инсулинорезистентности, гипомagneмия. Кратковременное применение такролимуса у крыс приводило к умеренной

гиперинсулинемии, в то время как при более длительном применении уровень инсулина снижался [5]. У здоровых добровольцев с нормальной массой тела при введении ингибиторов кальциневрина наблюдалось повышение чувствительности к инсулину, из чего можно предположить, что этот класс препаратов способствует развитию ПТСД только у пациентов, имеющих другие факторы риска [21, 22].

Ранее сообщалось, что оба представителя класса ингибиторов mTOR обладают отрицательными метаболическими эффектами. В опытах на животных и в клинических наблюдениях был показан дозозависимый эффект ингибиторов mTOR в отношении гипергликемии и дислипидемии. Результаты ряда исследований позволяют предположить двухфазное влияние ингибиторов mTOR: вначале чувствительность к инсулину увеличивается, а при длительном применении развивается инсулинорезистентность. Предполагалось, что сиролимус, аналогично ингибиторам кальциневрина, потенцирует гипергликемию только у пациентов, имеющих прочие факторы риска

[23]. Второй препарат из этого класса, эверолимус, не влияет на инсулинорезистентность, но может угнетать секрецию инсулина [24]. По мере накопления опыта применения ингибиторов mTOR изменился подход к режимам дозирования этих препаратов, и по результатам более поздних рандомизированных исследований в группах, получающих сиролимус или эверолимус после трансплантации почки, не наблюдалось увеличения частоты ПТСД. В связи с чем возникло предположение о возможности снижения риска развития нарушений углеводного обмена при переводе пациентов с ингибиторов кальциневрина на ингибиторы mTOR, которое в настоящее время не нашло клинического подтверждения [12, 25].

Иммуносупрессивная терапия является потенциально модифицируемым фактором риска развития ПТСД, однако при выборе протокола на другой чаще весов остается риск отторжения трансплантата. Согласно рекомендациям Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO), возможны следующие модификации режима: снижение дозы или отмена такролимуса, циклоспорина А или ГКС; замена такролимуса на циклоспорин А, микофенолата мофетил или азатиоприн [26]. Обсуждается возможность индивидуального подбора препаратов в зависимости от риска развития ПТСД, однако в настоящее время однозначных данных о предпочтительности конкретной схемы у пациентов с факторами риска нет [27].

ВЛИЯНИЕ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА НА ИСХОДЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

ПТСД может ухудшать исходы трансплантации; характер и степень его влияния зависят от того, какой орган был трансплантирован, от характеристик реципиента (возраст, наличие сердечно-сосудистых заболеваний) и режима иммуносупрессивной терапии [5]. Наиболее изученным представляется влияние на исход после трансплантации почки: однолетняя выживаемость у реципиентов с ПТСД значимо ниже, чем у реципиентов без ПТСД (83% по сравнению с 98%) [13, 28]. Смертность при ПТСД выше в 2 раза и примерно соответствует показателям у реципиентов с СД, выявленным до трансплантации. По другим данным, ПТСД влияет на выживаемость только у пациентов моложе 55 лет.

Снижение выживаемости в долгосрочной перспективе обусловлено в большей степени сердечно-сосудистыми событиями: у пациентов с ПТСД они случаются в 3 раза чаще, даже при условии контроля над другими факторами риска [29, 30]. По результатам большинства исследований ПТСД снижает жизнеспособность трансплантата и ассоциирован с большей частотой его отторжения (70% против

45% у пациентов без ПТСД). Остается неясным, является ПТСД причиной отторжения, или же нарушения углеводного обмена встречаются чаще среди пациентов, получающих большие дозы ГКС по поводу отторжения.

Следует также отметить, что ПТСД увеличивает риск развития сепсиса и сепсис-ассоциированной смертности. В частности, у реципиентов печени ПТСД ассоциирован с повышенным риском сепсиса, хронической почечной недостаточности и снижением общей выживаемости. Как наличие предшествующего СД, так и развитие ПТСД у HCV-положительных реципиентов печени было ассоциировано с более частым рецидивом гепатита, обусловленного HCV. У HCV-положительных реципиентов ПТСД является предиктором тяжелого фиброза печени в течение 5 лет после трансплантации. Также у реципиентов с ПТСД выше смертность, ассоциированная с гепатитом HCV. В свою очередь, удовлетворительный гликемический контроль уменьшал выраженность фибротических процессов [31].

По некоторым данным, ПТСД у реципиентов сердца ассоциирован с риском артериальной гипертензии, почечной недостаточности, инфекционных осложнений, но не влияет на выживаемость. Данные о влиянии ПТСД на выживаемость реципиентов легких остаются неоднозначными [5, 10].

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА НА ЭТАПЕ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Операционный стресс и индукционная терапия ГКС провоцируют стрессовую гипергликемию, которая увеличивает риск нозокомиальных и раневых инфекций, а также сердечно-сосудистых событий. На данный момент нет единых рекомендаций относительно целевых значений гликемии и терапевтической тактики в раннем посттрансплантационном периоде, однако к этой группе пациентов применимы общие рекомендации по ведению стрессовой гипергликемии (табл. 2). Целевые значения глюкозы плазмы в периоперационном периоде и у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии 7,8–10 ммоль/л, после перевода в палату – глюкоза плазмы натощак < 7,8 ммоль/л, через 2 часа после еды < 10 ммоль/л [19]. Достижение и поддержание целевых значений гликемии улучшает клинические исходы, в то время как более низкие значения гликемии не только не снижают смертность и количество осложнений, а, напротив, ассоциированы с повышением риска отторжения. Оптимальный способ коррекции стрессовой гипергликемии – непрерывная внутривенная инфузия инсулина [32, 33]. Применение пероральных сахароснижающих препаратов у пациентов в раннем послеоперационном периоде ограничено их недостаточной сахароснижающей эффективностью и риском побочных эффектов [6].

Таблица 2. Терапевтическая тактика у реципиентов солидных органов при стрессовой гипергликемии
(адаптировано из V. Shivaswamy et al., 2016 [5])

Table 2. Therapeutic approach for stress hyperglycemia after solid organ transplantation
(adapted from V. Shivaswamy et al., 2016 [5])

Клиническая ситуация	Причины изменений	Терапевтическая тактика
Сразу после трансплантации в ОРИТ	большие дозы ИСТ; операционный стресс	НВИИ; постоянная коррекция дозы инсулина; контроль гликемии ежедневно
1-я неделя после трансплантации	уменьшение дозы ИСТ; изменение нутритивного статуса; восстановление фильтрационной функции (у реципиентов почки)	коррекция доз инсулина в зависимости от функции почек и изменений питания; постепенный перевод на подкожные инъекции; контроль гликемии не реже 4 раз в сутки
Болюсная терапия ГКС, например при остром отторжении	резкое увеличение потребности в инсулине; значимая вариабельность в фильтрационной функции (у реципиентов почки)	подкожное введение НПХ-инсулина на время болюсной терапии; в случае недостижения целевых значений гликемии на подкожных инъекциях – временный перевод на НВВИ
Полное парентеральное питание	резкое увеличение потребности в инсулине	НВВИ и/или добавление инсулина в инфузионную систему с питательной смесью; после достижения стабильных целевых значений гликемии перевод на НПХ-инсулины

Примечание: ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ИСТ – иммуносупрессивная терапия; НВИИ – непрерывная внутривенная инфузия инсулина; ГКС – глюкокортикостероиды; НПХ-инсулин – нейтральный протамин Хагедорна

Note: ОРИТ – intensive care unit; ИСТ – immunosuppressive therapy; НВИИ – continuous intravenous insulin infusion; ГКС – glucocorticosteroids; НПХ-инсулин – NPH, Neutral Protamine Hagedorn.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПТСД В ДОЛГОСРОЧНОЙ ПЕРСПЕКТИВЕ

После стабилизации состояния пациента встает вопрос о дальнейшей тактике ведения. Целевые значения гликемии при ПТСД определяются так же, как и при других видах СД: учитывается возраст, ожидаемая продолжительность жизни пациента, спектр сопутствующей патологии и риск гипогликемических состояний. По рекомендациям Американской диабетической ассоциации целевой уровень HbA1c для большинства пациентов с ПТСД должен быть < 7,0%. Согласно рекомендациям KDIGO целевой уровень HbA1c для реципиентов почки – 7–7,5%, учитывая более высокий риск гипогликемии. Из-за распространенности недостоверных результатов на фоне анемии в течение первого года после трансплантации уровень HbA1c не может быть единственным показателем адекватной оценки компенсации углеводного обмена; пациентам необходимо проводить динамический самоконтроль гликемии: целевые значения глюкозы плазмы натощак < 7,0 ммоль/л, через 2 часа после еды < 9,0, ммоль/л.

В РФ доступны девять классов сахароснижающих препаратов [18]. Часть пациентов успешно достигает целевых значений гликемии на терапии пероральными сахароснижающими препаратами, другие – на их комбинации с инсулином. При невозможности применения пероральной сахароснижающей терапии проводится базис-болюсная инсулинотерапия. Выбор препарата зависит от множества факторов: сахароснижающей эффективности, сердечно-сосудистой безопасности, возможности применения

препарата при снижении функции почек, риска гипогликемии и других. Поскольку основу иммуносупрессивной терапии составляют препараты с узким терапевтическим окном, при назначении дополнительных лекарственных средств крайне важно учитывать их метаболизм через систему цитохромов. Назначение препаратов, которые метаболизируются CYP 3A4, нежелательно, так как это может потребовать коррекции дозы иммуносупрессивных средств [33]. Вероятно, терапевтическая тактика при ПТСД должна различаться в зависимости от трансплантированного органа [5].

Метформин – препарат первой линии терапии СД 2 типа, подавляющий глюконеогенез и повышающий утилизацию глюкозы мышцами за счет снижения инсулинорезистентности. Несмотря на эффективность и безопасность в общей популяции, наличие плейотропных эффектов, его применение при ПТСД имеет ряд относительных ограничений, описанных выше [5]. Тем не менее применение метформина у реципиентов почки не снижает выживаемость пациентов и трансплантата [34], однако данных о безопасности применения у реципиентов других органов нет. Применение метформина в первый год после трансплантации почки у реципиентов с претрансплантационным СД было ассоциировано со значительно более низким уровнем общей, онкологической и инфекционной смертности, а также с незначительным снижением частоты сердечно-сосудистой смертности, острого отторжения и дисфункции нефротрансплантата [35]. В опытах на животных метформин подавлял апоптоз β-клеток

поджелудочной железы, индуцированный иммуносупрессивной терапией [36]. Цитохром CYP 3A4 не участвует в метаболизме метформина [33].

Механизм действия тиазолидиндионов основан на повышении чувствительности к инсулину. По результатам небольших исследований, тиазолидиндионы безопасны при применении у реципиентов почки и не требуют коррекции доз иммуносупрессивной терапии [36]. В то же время у тиазолидиндионов есть побочные действия, которые могут быть крайне нежелательны у реципиентов солидных органов: усиление реабсорбции натрия может приводить к отечному синдрому и сердечной недостаточности (особенно у реципиентов сердца).

Препараты сульфонилмочевины стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина. Долгие годы препараты сульфонилмочевины применялись для лечения ПТСД, несмотря на то что исследований по оценке их безопасности и эффективности в этой группе пациентов практически не проводилось. Этот класс препаратов обеспечивает эффективный контроль гликемии, но их применение при ПТСД ограничено по ряду причин: риск развития гипогликемии, особенно при почечной недостаточности и при денервированном сердце, и увеличение массы тела [16]. Гликвидон метаболизируется с участием CYP 3A4, в связи с чем не рекомендован для применения вместе с иммуносупрессивными препаратами, концентрация глибенкамида повышается при применении вместе с циклоспорином А, остальные представители класса вступают в межлекарственные взаимодействия с триметопримом, метронидазолом и флуконазолом, часто применяемым после трансплантации [34].

Глиниды (натеглинид и репаглинид), которые также относятся к препаратам, стимулирующим секрецию инсулина, ввиду более короткой продолжительности действия и меньшего риска гипогликемии могут быть препаратами выбора у пациентов с ПТСД и сниженной функцией почек. Несмотря на то что оба представителя класса частично метаболизируются с участием CYP 3A4, в небольшом ретроспективном исследовании репаглинид показал умеренную сахароснижающую эффективность у реципиентов почки без необходимости коррекции доз иммуносупрессивной терапии [37].

Препараты из группы иДПП-4 подавляют действие фермента, метаболизирующего глюкагоноподобный пептид 1-го типа, и тем самым опосредованно стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина. Благодаря низкому риску гипогликемии, нейтральному влиянию на вес и возможности применения при снижении функции почек иДПП-4 являются перспективным классом для лечения ПТСД. В крупномасштабных исследованиях EXAMINE, TECOS, CARMELINA представители класса – ситаглиптин, алоглиптин, линаглиптин – подтвердили

сердечно-сосудистую безопасность у пациентов с СД 2-го типа. По результатам клинических исследований вилдаглиптин и ситаглиптин могут быть рекомендованы в качестве безопасной терапии для реципиентов почки с ПТСД [38–41]; а вилдаглиптин – еще и для пациентов после трансплантации сердца [42].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа напрямую стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина β -клетками и подавляют избыточную выработку глюкагона, играющую важную роль в патогенезе ПТСД [37, 43, 44]. Терапия агонистами рецепторов сопровождается снижением веса и ассоциирована с низким риском гипогликемии. Однако из-за таких побочных эффектов, как тошнота и рвота, а также увеличение времени опорожнения желудка, возникают опасения относительно влияния этого класса препаратов на фармакокинетику иммуносупрессантов. В настоящее время есть лишь единичные клинические наблюдения: применение лираглутида в течение 3 недель у реципиентов почки не влияло на уровень такролимуса в крови [45].

Механизм действия ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа основан на подавлении реабсорбции глюкозы в почках, что приводит к глюкозурии и инсулиннезависимому снижению гликемии. При применении для терапии СД 2 ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа способствуют снижению веса, а некоторые представители класса снижают сердечно-сосудистую смертность и прогрессирование почечной недостаточности [46, 47]. Данные о безопасности и эффективности препаратов у реципиентов солидных органов остаются недостаточными. В серии случаев (7 пациентов) эмпаглифлозин был безопасен при добавлении к сахароснижающей терапии у реципиентов почки со стабильно функционирующим трансплантатом [47]. По заключению авторов другой серии случаев, эффективность и безопасность применения канаглифлозина у пациентов с ПТСД сопоставима с таковыми у пациентов СД 2 типа [48], а через год после начала терапии эмпаглифлозином у реципиентов сердца с ПТСД наблюдалось значимое снижение массы тела и уменьшение дозы фуросемида по сравнению с контрольной группой [49].

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Пересадка солидного органа подразумевает пожизненное наблюдение в трансплантационном центре мультидисциплинарной командой, включающей помимо хирургов-трансплантологов также врачей – нефрологов, эндокринологов, кардиологов, реабилитологов и психотерапевтов. Такой подход позволяет коллегиально решать возникающие клинические трудности и обеспечивает более индивидуализированный подход. Естественно, пациенты после

трансплантации обращаются за медицинской помощью и в лечебные учреждения по месту жительства, что обуславливает необходимость повышения осведомленности врачей различных специальностей об особенностях ведения таких пациентов и возможных осложнениях трансплантации, включая ПТСД. Оптимальная система ведения пациентов заключается в возможности взаимодействия трансплантационного центра с амбулаторными медицинскими учреждениями и органами социальной поддержки, включая обмен данными и, по возможности, телемедицинские консультации [4].

Особенно важен командный подход у пациентов с ПТСД, для которых помимо достижения целевых значений гликемии важно контролировать другие факторы риска сердечно-сосудистых событий (артериальное давление, показатели липидного спектра) и функцию почек вне зависимости от того, какой орган был трансплантирован.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.В. Балашова и В.Р. Мустафина выполняли поиск и анализ литературы по теме обзора, участвовали в написании текста рукописи. Рисунки 1 и 2 выполнены А.В. Балашовой. И.В. Глинкина разработала общую концепцию статьи и осуществляла руководство ее написанием. Все авторы участвовали в обсуждении и редактировании работы. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020; 22(2): 8–34. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-2-8-34>
- 2 Wang J.H., Skeans M.A., Israni A.K. Current status of kidney transplant outcomes: dying to survive. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016; 23(5): 281–286. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2016.07.001> PMID: 27742381
- 3 Stehlik J., Edwards L. B., Kucheryavaya A. Y., et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant.* 2012 Oct; 31(10): 1052–1064. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2012.08.002> PMID: 22975095
- 4 Готье С.В., Шевченко А.О., Попцов В.Н. Пациент с трансплантированным сердцем. Руководство для врачей по ведению пациентов, перенесших трансплантацию сердца. М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. 144 с.
- 5 Shivaswamy V., Boerner B., Larsen J. Post-transplant diabetes mellitus: causes, treatment, and impact on outcomes. *Endocr Rev.* 2016 Feb; 37(1): 37–61. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1084> PMID: 26650437
- 6 Sharif A., Hecking M., de Vries A.P., et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant.* 2014; 14(9): 1992–2000. <https://doi.org/10.1111/ajt.12850> PMID: 25307034

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение качества и увеличение продолжительности жизни посттрансплантационных пациентов, безусловно, подразумевает междисциплинарный подход, а пациенты с ПТСД нуждаются в особом пристальном внимании. Более глубокое понимание патогенеза ПТСД, а также своевременная профилактика, диагностика и коррекция нарушений углеводного обмена после трансплантации могут улучшить отдаленный прогноз реципиентов солидных органов. В настоящее время остается множество открытых вопросов: стратификация риска ПТСД (создание шкалы для решения вопроса о назначении превентивной медикаментозной терапии), возможность применения ИДПП-4 для профилактики в группе высокого риска. Кроме того, необходимо проведение более масштабных исследований по оценке эффективности и безопасности сахароснижающих препаратов для терапии ПТСД.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Anastasiya V. Balashova and Violetta R. Mustafina searched and analyzed the literature on the review topic and participated in writing the text of the manuscript. Anastasiya V. Balashova designed figures 1 and 2. Irina V. Glinkina developed the general concept of the article and supervised its writing. All authors participated in the discussion and editing of the work. All authors approved the final version of the publication.

- 7 World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, Switzerland: WHO; 2006. 50 p.
- 8 Park S.C., Yoon Y.D., Jung H.Y., et al. Effect of transient post-transplantation hyperglycemia on the development of diabetes mellitus and transplantation outcomes in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2015 Apr; 47(3): 666–671. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.11.053> PMID: 25891707
- 9 Boerner B., Shivaswamy V., Goldner W., Larsen J. Management of the hospitalized transplant patient. *Curr Diab Rep.* 2015 Apr; 15(4): 19. <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0585-6> PMID: 25721247
- 10 Valderhaug T.G., Jenssen T., Hartmann A., et al. Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation.* 2009; 88(3): 429–434. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181af1f53> PMID: 19667949
- 11 Jenssen T., Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nat Rev Endocrinol.* 2019; 15(3): 172–188. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0137-7> PMID: 30622369
- 12 Новикова М.С., Аллазова С.С., Котенко О.Н., Шилов Е.М. Посттрансплантационный сахарный диабет у пациентов с аллотрансплантацией почки. *Клиническая нефрология.* 2018; 4: 20–24. <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2018.4.20-24>
- 13 Прокопенко Е.И., Ватазин А.В., Щербак Е.О. Посттрансплантационный сахарный диабет у реципиентов ренального трансплантата: опыт одного центра. *Нефрология.* 2017; 21(6): 20–28. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-6-20-28>
- 14 Мовчан Е.А., Ким Ю.Ю., Рябцева Е.П., Галкина Е.В. Посттрансплантационный сахарный диабет. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2018; 4: 26–33. <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2018-4-26-33>
- 15 Lane J.T., Dagogo-Jack S. Approach to the patient with new-onset diabetes after transplant (NODAT). *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(11): 3289–3297. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0657> PMID: 22058376
- 16 Sharif A., Baboolal K. Risk factors for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6(7): 415–423. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.66> PMID: 20498675
- 17 Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: The Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(11): 866–875. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00291-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00291-0) PMID: 26377054
- 18 Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова 9-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2019; 22 (1S1): 1–144. <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
- 19 Hecking M., Haidinger M., Döller D., et al. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23(4): 739–749. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011080835> PMID: 22343119
- 7 World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, Switzerland: WHO; 2006. 50 p.
- 8 Park S.C., Yoon Y.D., Jung H.Y., et al. Effect of transient post-transplantation hyperglycemia on the development of diabetes mellitus and transplantation outcomes in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2015 Apr; 47(3): 666–671. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.11.053> PMID: 25891707
- 9 Boerner B., Shivaswamy V., Goldner W., Larsen J. Management of the hospitalized transplant patient. *Curr Diab Rep.* 2015 Apr; 15(4): 19. <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0585-6> PMID: 25721247
- 10 Valderhaug T.G., Jenssen T., Hartmann A., et al. Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation.* 2009; 88(3): 429–434. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181af1f53> PMID: 19667949
- 11 Jenssen T., Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nat Rev Endocrinol.* 2019; 15(3): 172–188. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0137-7> PMID: 30622369
- 12 Novikova M.S., Allazova S.S., Kotenko O.N., Shilov E.M. Posttransplantatsionnyi sakharnyi diabet u patsientov s allotransplantatsiei pochki [Post-transplantation diabetes mellitus in patients with kidney allotransplantation]. *Klinicheskaya nefrologiya.* 2018; 4: 20–24 (In Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2018.4.20-24>
- 13 Prokopenko E.I., Vatazin A.V., Shcherbakova E.O. Posttransplantatsionnyi sakharnyi diabet u retsipientov renal'nogo transplantata: opyt odnogo tsentra [New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: single center experience]. *Nefrology.* 2017; 21(6): 20–28 (In Russian). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-6-20-28>
- 14 Movchan E.A., Kim Yu.Yu., Ryabtseva E.P., Galkina E.V. Posttransplantatsionnyi sakharnyi diabet [Posttransplantation diabetes mellitus]. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2018; 4: 26–33 (In Russian). <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2018-4-26-33>
- 15 Lane J.T., Dagogo-Jack S. Approach to the patient with new-onset diabetes after transplant (NODAT). *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(11): 3289–3297. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0657> PMID: 22058376
- 16 Sharif A., Baboolal K. Risk factors for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6(7): 415–423. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.66> PMID: 20498675
- 17 Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: The Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(11): 866–875. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00291-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00291-0) PMID: 26377054
- 18 Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu., et al. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom [Standards of specialized diabetes care]. Ed. by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. *Diabetes mellitus.* 2019; 22 (1S1): 1–144 (In Russian). <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
- 19 Hecking M., Haidinger M., Döller D., et al. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23(4): 739–749. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011080835> PMID: 22343119

- 20 Allison T.L. Immunosuppressive Therapy in Transplantation. *Nurs Clin North Am.* 2016 Mar; 51(1): 107–120. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2015.10.008> PMID: 26897428
- 21 Bloom R.D., Rao V., Weng F., et al. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13(5): 1374–1380. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000012382.97168.e0> PMID: 11961026
- 22 Øzbay L.A., Møller N., Juhl C., et al. Calcineurin inhibitors acutely improve insulin sensitivity without affecting insulin secretion in healthy human volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2012; 73(4): 536–545. <https://doi.org/10.1111/j.13652125.2011.04118.x> PMID: 21988494
- 23 Shivaswamy V., Bennett R.G., Clure C.C., et al. Tacrolimus and sirolimus have distinct effects on insulin signaling in male and female rats. *Transl Res.* 2014; 163(3): 221–231. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2013.12.002> PMID: 24361102
- 24 Tanimura J., Nakagawa H., Tanaka T., et al. The clinical course and potential underlying mechanisms of everolimus-induced hyperglycemia. *Endocr J.* 2019 Jul 28; 66(7): 615–620. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0542> PMID: 30982794
- 25 Sommerer C., Witzke O., Lehner F., et al. Onset and progression of diabetes in kidney transplant patients receiving everolimus or cyclosporine therapy: an analysis of two randomized, multicenter trials. *BMC Nephrol.* 2018 Sep; 19(1): 237. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1031-1> PMID: 30231851
- 26 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2009; 9(3): S1–S55. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x> PMID: 19845597
- 27 Лазарева К.Е., Ржевская О.Н., Загородникова Н.В. Причины развития и методы коррекции посттрансплантационного сахарного диабета. *Трансплантология.* 2017; 9(4): 335–349. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2017-9-4-335-349>
- 28 Boudreaux J.P., McHugh L., Canafax D.M., et al. The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of posttransplant diabetes in renal allograft recipients. *Transplantation.* 1987; 44(3): 376–381. <https://doi.org/10.1097/00007890-198709000-00010> PMID: 3307061
- 29 Hjelmestaeth J., Hartmann A., Leivestad T., et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int.* 2006; 69(3): 588–595. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000116> PMID: 16395250
- 30 Hermayer K.L., Egidi M.F., Finch N.J., et al. A randomized controlled trial to evaluate the effect of glycemic control on renal transplantation outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(12): 4399–4406. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1979> PMID: 23074234
- 31 Morbitzer K.A., Taber D.J., Pilch N.A., et al. The impact of diabetes mellitus and glycemic control on clinical outcomes following liver transplant for hepatitis C. *Clin Transplant.* 2014; 28: 862–868. <https://doi.org/10.1111/ctr.12391> PMID: 24893750
- 32 Garcia C., Wallia A., Gupta S., et al. Intensive glycemic control after heart transplantation is safe and effective for diabetic and non-diabetic patients. *Clin Transplant.* 2013; 27(3): 444–454. <https://doi.org/10.1111/ctr.12118> PMID: 23574363
- 33 Vanhove T., Remijsen Q., Kuypers D., Gillard P. Drug-drug interactions between immunosuppressants and antidiabetic drugs in the treatment of post-transplant diabetes mellitus. *Transplant Rev (Orlando).* 2017; 31(2): 69–77. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2016.09.001> PMID: 27665059
- 20 Allison T.L. Immunosuppressive Therapy in Transplantation. *Nurs Clin North Am.* 2016 Mar; 51(1): 107–120. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2015.10.008> PMID: 26897428
- 21 Bloom R.D., Rao V., Weng F., et al. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13(5): 1374–1380. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000012382.97168.e0> PMID: 11961026
- 22 Øzbay L.A., Møller N., Juhl C., et al. Calcineurin inhibitors acutely improve insulin sensitivity without affecting insulin secretion in healthy human volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2012; 73(4): 536–545. <https://doi.org/10.1111/j.13652125.2011.04118.x> PMID: 21988494
- 23 Shivaswamy V., Bennett R.G., Clure C.C., et al. Tacrolimus and sirolimus have distinct effects on insulin signaling in male and female rats. *Transl Res.* 2014; 163(3): 221–231. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2013.12.002> PMID: 24361102
- 24 Tanimura J., Nakagawa H., Tanaka T., et al. The clinical course and potential underlying mechanisms of everolimus-induced hyperglycemia. *Endocr J.* 2019 Jul 28; 66(7): 615–620. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0542> PMID: 30982794
- 25 Sommerer C., Witzke O., Lehner F., et al. Onset and progression of diabetes in kidney transplant patients receiving everolimus or cyclosporine therapy: an analysis of two randomized, multicenter trials. *BMC Nephrol.* 2018 Sep; 19(1): 237. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1031-1> PMID: 30231851
- 26 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2009; 9(3): S1–S55. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x> PMID: 19845597
- 27 Lazareva K.E., Rzhetskaya O.N., Zagorodnikova N.V. Prichiny razvitiya i metody korrektsii posttransplantatsionnogo sakhar-nogo diabeta [The causes of development and methods of correction of post-transplant diabetes mellitus]. *The Russian Journal of Transplantation.* 2017; 9(4): 335–349 (In Russian). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2017-9-4-335-349>
- 28 Boudreaux J.P., McHugh L., Canafax D.M., et al. The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of posttransplant diabetes in renal allograft recipients. *Transplantation.* 1987; 44(3): 376–381. <https://doi.org/10.1097/00007890-198709000-00010> PMID: 3307061
- 29 Hjelmestaeth J., Hartmann A., Leivestad T., et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int.* 2006; 69(3): 588–595. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000116> PMID: 16395250
- 30 Hermayer K.L., Egidi M.F., Finch N.J., et al. A randomized controlled trial to evaluate the effect of glycemic control on renal transplantation outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(12): 4399–4406. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1979> PMID: 23074234
- 31 Morbitzer K.A., Taber D.J., Pilch N.A., et al. The impact of diabetes mellitus and glycemic control on clinical outcomes following liver transplant for hepatitis C. *Clin Transplant.* 2014; 28: 862–868. <https://doi.org/10.1111/ctr.12391> PMID: 24893750
- 32 Garcia C., Wallia A., Gupta S., et al. Intensive glycemic control after heart transplantation is safe and effective for diabetic and non-diabetic patients. *Clin Transplant.* 2013; 27(3): 444–454. <https://doi.org/10.1111/ctr.12118> PMID: 23574363
- 33 Vanhove T., Remijsen Q., Kuypers D., Gillard P. Drug-drug interactions between immunosuppressants and antidiabetic drugs in the treatment of post-transplant diabetes mellitus. *Transplant Rev (Orlando).* 2017; 31(2): 69–77. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2016.09.001> PMID: 27665059

- 34 Stephen J., Anderson-Haag T.L., Gustafson S., et al. Metformin use in kidney transplant recipients in the United States: an observational study. *Am J Nephrol.* 2014; 40(6): 546–553. <https://doi.org/10.1159/000370034> PMID: 25613554
- 35 Vest L.S., Koraishy F.M., Zhang Z., et al. Metformin use in the first year after kidney transplant, correlates, and associated outcomes in diabetic transplant recipients: A retrospective analysis of integrated registry and pharmacy claims data. *Clin Transplant.* 2018; 32(8): e13302. <https://doi.org/10.1111/ctr.13302> PMID: 29851159
- 36 Haidinger M., Werzowa J., Hecking M., et al. Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation – a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Transplant.* 2014; 14(1): 115–123. <https://doi.org/10.1111/ajt.12518> PMID: 24279801
- 37 Türk T., Pietruck F., Dölff S., et al. Repaglinide in the management of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2006; 6(4): 842–846. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01250.x> PMID: 16539642
- 38 Haidinger M., Antlanger M., Kopecky C., et al. Post-transplantation diabetes mellitus: evaluation of treatment strategies. *Clin Transplant.* 2015; 29(5): 415–424. <https://doi.org/10.1111/ctr.12541> PMID: 25777150
- 39 Boerner B.P., Miles C.D., Shivaswamy V. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of new-onset diabetes after renal transplantation. *Int J Endocrinol.* 2014; 2014: 617638. <https://doi.org/10.1155/2014/617638> PMID: 24817885
- 40 Lane J.T., Odegaard D.E., Haire C.E., et al. Sitagliptin therapy in kidney transplant recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation.* 2011; 92(10): e56–57. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182347ea4> PMID: 22067216
- 41 Strøm Halden T.A., Åsberg A., Vik K., et al. Short-term efficacy and safety of sitagliptin treatment in long-term stable renal recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29(4): 926–933. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft536> PMID: 24452849
- 42 Gueller I., Mueller S., Helmschrott M., et al. Effects of vildagliptin (Galvus®) therapy in patients with type 2 diabetes mellitus after heart transplantation. *Drug Des Devel Ther.* 2013; 7: 297–303. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S43092> PMID: 23630415
- 43 Halden T.A.S., Egeland E.J., Åsberg A., et al. GLP-1 restores altered insulin and glucagon secretion in posttransplantation diabetes. *Diabetes Care.* 2016; 39(4): 617–624. <https://doi.org/10.2337/dc15-2383> PMID: 26908914
- 44 Pinelli N.R., Patel A., Salinitri F.D. Coadministration of liraglutide with tacrolimus in kidney transplant recipients: a case series. *Diabetes Care.* 2013; 36(10): e171–172. <https://doi.org/10.2337/dc13-1066> PMID: 24065848
- 45 Vallon V., Gerasimova M., Rose M.A., et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014; 306(2): F194–204. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00520.2013> PMID: 24226524
- 46 Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373(22): 2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720> PMID: 26378978
- 47 Mahling M., Schork A., Nadalin S., et al. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibition in kidney transplant recipients with diabetes mellitus. *Kidney Blood Press Res.* 2019; 44(5): 984–992. <https://doi.org/10.1159/000501854> PMID: 31437852
- 34 Stephen J., Anderson-Haag T.L., Gustafson S., et al. Metformin use in kidney transplant recipients in the United States: an observational study. *Am J Nephrol.* 2014; 40(6): 546–553. <https://doi.org/10.1159/000370034> PMID: 25613554
- 35 Vest L.S., Koraishy F.M., Zhang Z., et al. Metformin use in the first year after kidney transplant, correlates, and associated outcomes in diabetic transplant recipients: A retrospective analysis of integrated registry and pharmacy claims data. *Clin Transplant.* 2018; 32(8): e13302. <https://doi.org/10.1111/ctr.13302> PMID: 29851159
- 36 Haidinger M., Werzowa J., Hecking M., et al. Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation – a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Transplant.* 2014; 14(1): 115–123. <https://doi.org/10.1111/ajt.12518> PMID: 24279801
- 37 Türk T., Pietruck F., Dölff S., et al. Repaglinide in the management of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2006; 6(4): 842–846. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01250.x> PMID: 16539642
- 38 Haidinger M., Antlanger M., Kopecky C., et al. Post-transplantation diabetes mellitus: evaluation of treatment strategies. *Clin Transplant.* 2015; 29(5): 415–424. <https://doi.org/10.1111/ctr.12541> PMID: 25777150
- 39 Boerner B.P., Miles C.D., Shivaswamy V. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of new-onset diabetes after renal transplantation. *Int J Endocrinol.* 2014; 2014: 617638. <https://doi.org/10.1155/2014/617638> PMID: 24817885
- 40 Lane J.T., Odegaard D.E., Haire C.E., et al. Sitagliptin therapy in kidney transplant recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation.* 2011; 92(10): e56–57. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182347ea4> PMID: 22067216
- 41 Strøm Halden T.A., Åsberg A., Vik K., et al. Short-term efficacy and safety of sitagliptin treatment in long-term stable renal recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29(4): 926–933. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft536> PMID: 24452849
- 42 Gueller I., Mueller S., Helmschrott M., et al. Effects of vildagliptin (Galvus®) therapy in patients with type 2 diabetes mellitus after heart transplantation. *Drug Des Devel Ther.* 2013; 7: 297–303. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S43092> PMID: 23630415
- 43 Halden T.A.S., Egeland E.J., Åsberg A., et al. GLP-1 restores altered insulin and glucagon secretion in posttransplantation diabetes. *Diabetes Care.* 2016; 39(4): 617–624. <https://doi.org/10.2337/dc15-2383> PMID: 26908914
- 44 Pinelli N.R., Patel A., Salinitri F.D. Coadministration of liraglutide with tacrolimus in kidney transplant recipients: a case series. *Diabetes Care.* 2013; 36(10): e171–172. <https://doi.org/10.2337/dc13-1066> PMID: 24065848
- 45 Vallon V., Gerasimova M., Rose M.A., et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014; 306(2): F194–204. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00520.2013> PMID: 24226524
- 46 Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373(22): 2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720> PMID: 26378978
- 47 Mahling M., Schork A., Nadalin S., et al. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibition in kidney transplant recipients with diabetes mellitus. *Kidney Blood Press Res.* 2019; 44(5): 984–992. <https://doi.org/10.1159/000501854> PMID: 31437852

- 48 Rajasekeran H., Kim S.J., Cardella C.J., et al. Use of canagliflozin in kidney transplant recipients for the treatment of type 2 diabetes: a case series. *Diabetes Care*. 2017; 40(7): e75–76. <https://doi.org/10.2337/dc17-0237> PMID: 28416475
- 49 Cehic M., Greenfield J., Hayward Ch., et al. Impact of empagliflozin for the treatment of diabetes mellitus after heart transplantation. *Transplantation*. 2018; 102(7): S88. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000542675.44943.1c>
- 48 Rajasekeran H., Kim S.J., Cardella C.J., et al. Use of canagliflozin in kidney transplant recipients for the treatment of type 2 diabetes: a case series. *Diabetes Care*. 2017; 40(7): e75–76. <https://doi.org/10.2337/dc17-0237> PMID: 28416475
- 49 Cehic M., Greenfield J., Hayward Ch., et al. Impact of empagliflozin for the treatment of diabetes mellitus after heart transplantation. *Transplantation*. 2018; 102(7): S88. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000542675.44943.1c>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Балашова Анастасия Владимировна✉, ассистент кафедры эндокринологии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3581-2204>

Глинка Ирина Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8505-5526>

Мустафина Виолетта Рафаэлевна, ординатор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4298-0329>

Anastasiya V. Balashova✉, Assistant Professor, Endocrinology Department No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3581-2204>

Irina V. Glinkina, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Endocrinology Department No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8505-5526>

Violetta R. Mustafina, Resident, National Medical Research Center of Endocrinology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4298-0329>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Проблемы профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений у пациента с анапластической астроцитомой: описание клинического случая

М.Г. Павлова¹, И.И. Амергулов^{1,✉}, Н.В. Лиходей¹, И.А. Куркина¹, И.В. Глинкина¹,
О.Г. Желудкова², М.Ю. Гиляров^{1,3}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

² ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям
им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения города Москвы
ул. Авиаторов, д. 38, г. Москва, 119620, Россия

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова»
Департамента здравоохранения города Москвы
Ленинский проспект, д. 8, г. Москва, 119049, Россия

Аннотация

При злокачественных опухолях головного мозга венозные тромбоэмболические осложнения развиваются с частотой 48–200 случаев на 1000 человек в год, что значительно выше, чем в общей популяции.

Описание случая. У пациентки 17 лет проведено хирургическое лечение анапластической астроцитомы, лучевая терапия, химиотерапия (темозоломид, иринотекан, бевацизумаб), назначался дексаметазон. В 20 лет развился рецидив опухоли, потребовавший проведения химиотерапии, состояние осложнилось развитием тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Терапия ривароксабаном в дозе 20 мг/сутки в течение 2,5 месяца с последующим переводом на эноксапарин в дозе 60 мг/сутки оказалась неэффективной. Увеличение дозы эноксапарина до 160 мг/сут. сопровождалось частичной реканализацией тромба, однако развился тромбоз поверхностных вен ног. Комбинированная терапия эноксапарином и варфарином привела к дальнейшей реканализации тромбов глубоких и поверхностных вен нижних конечностей.

Обсуждение. В случаях лечения венозных тромбоэмболических осложнений, ассоциированных со злокачественным образованием, резистентных к монотерапии низкомолекулярным гепарином, возможно проведение курсовой комбинированной терапии с антагонистами витамина К. При рецидивирующем течении онкологического заболевания описанные протоколы могут оказаться малоэффективными.

Ключевые слова: анапластическая астроцитомы; ривароксабан; эноксапарин; антикоагулянты; низкомолекулярный гепарин; варфарин; химиолучевая терапия; тромбоз глубоких вен нижних конечностей

Рубрики MeSH:

ЧЕЛОВЕК

ЖЕНСКИЙ

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

АСТРОЦИТОМА – ТЕРАПИЯ

АСТРОЦИТОМА – ОСЛОЖНЕНИЯ

ТРОМБОЗ ВЕНОЗНЫЙ – ТЕРАПИЯ

ТРОМБОЗ ВЕНОЗНЫЙ – ЭТИОЛОГИЯ

КОНЕЧНОСТЬ НИЖНЯЯ – КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕБНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ

Для цитирования: Павлова М.Г., Амергулов И.И., Лиходей Н.В., Куркина И.А., Глинкина И.В., Желудкова О.Г., Гиляров М.Ю. Проблемы профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений у пациента с анапластической астроцитомой: описание клинического случая. Сеченовский вестник. 2021; 12(1): 74–82. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.1.74-82>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Амергулов Илья Ильич, клинический ординатор кафедры эндокринологии № 1 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 (916) 518-20-51

E-mail: ilya_a94@mail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 28.09.2020

Статья принята к печати: 25.12.2020

Дата публикации: 29.04.2021

Approaches for the prevention and treatment of venous thromboembolism in a patient with anaplastic astrocytoma: a case report

**Maria G. Pavlova¹, Ilya I. Amergulov^{1,✉}, Natalia V. Likhodey¹, Irina A. Kurkina¹,
Irina V. Glinkina¹, Olga G. Zheludkova², Mihail Yu. Gilyarov^{1,3}**

¹ *Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)*

8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

² *Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children
named after V.F. Voyno-Yasenetsky*

38, Aviatorov str., Moscow, 119620, Russia

³ *City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov
8, Leninskiy ave., Moscow, 119049, Russia*

Abstract

Venous thromboembolism occurs in 48–200 out of 1,000 patients with brain cancer per year, which is significantly more frequent than in general population.

Case report. A female patient had surgical treatment of anaplastic astrocytoma following radiotherapy and chemotherapy (temozolomide, irinotecan, bevacizumab) at the age of 17 years old. She also received dexamethasone. At the age of 20 years, she developed cancer recurrence, that required chemotherapy. After chemotherapy had been initiated, the patient developed deep vein thrombosis of the legs. Rivaroxaban 20 mg/d for 2.5 months with the subsequent switch to enoxaparin 60 mg/d showed no recanalization. Enoxaparin dose increasing up to 160 mg/d demonstrated incomplete recanalization, however, superficial venous thrombosis of the legs developed. Combination therapy with enoxaparin plus warfarin resulted in further deep and superficial veins recanalization.

Discussion. In cancer-associated venous thromboembolism that is resistant to low molecular weight heparin monotherapy, short-term combination therapy with low molecular weight heparin and vitamin K antagonists can be considered. However, in recurrent cancer standard treatment protocols can be ineffective.

Keywords: anaplastic astrocytoma; rivaroxaban; enoxaparin; anticoagulants; low molecular weight heparin; warfarin; chemoradiation therapy; deep vein thrombosis

MeSH terms:

HUMAN

FEMALE

CASE REPORT

ASTROCYTOMA – THERAPY

ASTROCYTOMA – COMPLICATIONS

THROMBOSIS VENOUS – THERAPY

THROMBOSIS VENOUS – ETIOLOGY

EXTREMITY – BLOOD SUPPLY

COMBINED MODALITY THERAPY

For citation: Pavlova M.G., Amergulov I.I., Likhodey N.V., Kurkina I.A., Glinkina I.V., Zheludkova O.G., Gilyarov M.Yu. Approaches for the prevention and treatment of venous thromboembolism in a patient with anaplastic astrocytoma: a case report. Sechenov Medical Journal. 2021; 12(1): 74–82. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.1.74-82>

CONTACT INFORMATION:

Ilya I. Amergulov, resident at the Department of Endocrinology №1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (916) 518-20-51

E-mail: ilya_a94@mail.com

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

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 28.09.2020

The article approved for publication: 25.12.2020

Date of publication: 29.04.2021

Список сокращений:

ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения

МНО – международное нормализованное отношение

НМГ – низкомолекулярный гепарин

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

СОД – суммарная очаговая доза

ССД – стероидный сахарный диабет

ТГВНК – тромбоз глубоких вен нижних конечностей

УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование

Глиома – одна из наиболее распространенных (35,5%) первичных опухолей центральной нервной системы. Анапластическая астроцитома относится к глиомам высокой степени злокачественности (Grade 3, ВОЗ 2016 г.) [1]. Ее распространенность среди взрослого населения составляет 7% от всех первичных опухолей головного мозга¹, а 5-летняя выживаемость не превышает 50% [2].

После хирургической резекции и лучевой терапии опухолей головного мозга в отдаленном периоде у 40–100% пациентов развивается гипопитуитаризм. При суммарной очаговой дозе (СОД) 18–40 Гр чаще наблюдается изолированный дефицит соматотропного гормона, развивающийся в среднем через 2,6 года после проведенного лечения. Дозы более 40 Гр вызывают множественную недостаточность гормонов аденогипофиза, при этом наиболее устойчива к облучению тиреотропная функция [3, 4]. Связь дефицита гормонов и венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО) в литературе не описана, однако назначение ряда эстроген-гестагенных препаратов для заместительной терапии гипогонадизма может служить фактором риска венозного тромбоза.

У каждого третьего пациента с глиомами развивается ВТЭО: в 11% случаев через 9–12 месяцев после установления диагноза и в 23% через 12–15 месяцев [5]. Факторами риска являются: длительная иммобилизация, парез нижних конечностей, неполная резекция и высокая степень злокачественности образования с высвобождением вазоактивных компонентов, размер опухоли >5 см, рецидивирующее течение,

химиотерапия [6, 7], лучевая терапия, глюкокортикоиды, таргетная терапия ингибитором васкуло-эндотелиального фактора роста (VEGF – vascular endothelial growth factor) – бевацизумабом, а также А (II) и АВ (IV) группы крови [5, 8]. Лечение включает назначение антикоагулянтной терапии, проведение эластичной компрессии нижних конечностей, а также, по возможности, прерывание лекарственной противоопухолевой терапии до исчезновения клинически значимых проявлений ВТЭО [6, 7, 9].

Ведение пациентов после хирургической резекции опухолей головного мозга может потребовать одновременного решения нескольких клинических задач, включая коррекцию эндокринных нарушений и лечение ВТЭО, что демонстрирует представленный нами случай.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Девушке 17 лет проведена резекция опухоли средних отделов III желудочка; гистологическое заключение – анапластическая астроцитома (Ki-67 – 10–12%). Получала химиотерапию темозоломидом в течение 11 месяцев и краниальное облучение: СОД – 60 Гр (рис.).

Спустя 2 года (2018 г.) по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с метионином, отмечено увеличение накопления радиофармпрепарата в зоне опухоли. Проведена стереотаксическая лучевая терапия: СОД 30 Гр, которая не дала эффекта; начата химиотерапия иринотеканом в сочетании с бевацизумабом.

¹ http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/578_1

Через месяц появилась боль и отек голеней и стоп. По результатам ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) диагностирован окклюзивный тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК). Химиотерапия прекращена, назначен ривароксабан 20 мг/сут., который принимала в течение 2,5 мес. С начала ноября 2018 г. в связи с отсутствием эффекта ривароксабан заменен на эноксапарин 60 мг/сут. (рис. 1).

По поводу постлучевого отека мозга назначался дексаметазон 8 мг/сут, на третьем месяце приема которого появились признаки ятрогенного гиперкортицизма и диагностирован стероидный сахарный диабет (ССД), рекомендована диета. После начала химиолучевой терапии развилась вторичная аменорея, заместительная терапия не проводилась.

В ноябре 2018 г. (возраст 20 лет) для коррекции ССД и исключения гипопитуитаризма направлена в клинику эндокринологии Университетской клинической больницы № 2 Сеченовского Университета.

При поступлении жаловалась на выраженную слабость, сонливость, отсутствие менструаций, отеки ног, ограничение движений в левой руке и ноге, головокружение, двоение в глазах. Семейный анамнез: отец пациентки скоропостижно скончался в возрасте 39 лет, причина не известна.

Объективно: общее состояние тяжелое, рост 173 см, вес 79 кг, индекс массы тела 26,4 кг/м². Багровые

стрии на передней и боковой поверхности живота, матронизм, гирсутизм. Подкожно-жировой слой развит избыточно, распределен по центрипетальному типу, отеки голеней и стоп, АД 110/70 мм рт. ст., пульс 90 в минуту. Неврологический статус: ограничение движения левого глазного яблока наружу на 3 мм, диплопия, правосторонний гемипарез; самостоятельная двигательная активность ограничена, передвигается на коляске.

Общий анализ крови: гемоглобин 105 г/л, эритроциты $3,0 \times 10^{12}/л$, в остальном – без особенностей. Биохимический анализ крови: аланиновая трансаминаза 61 Ед/л, остальные показатели – без особенностей. Группа крови А (II), резус-фактор положительный – Rh(+).

Эндокринологическое обследование

При поступлении гликемия натощак и перед едой: 7,1–9,8 ммоль/л; через 2 часа после еды: 8,2–9,2 ммоль/л. Начата инсулинотерапия препаратами средней продолжительности действия (Хумулин НПХ 9 ЕД 1 раз в день утром). На этом фоне гликемия в течение дня достигла целевых значений: от 6,5 до 9,0 ммоль/л.

Диагностирован вторичный гипогонадизм: аменорея, снижение уровня лютеинизирующего гормона при низко-нормальных показателях общего эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона, выявлена

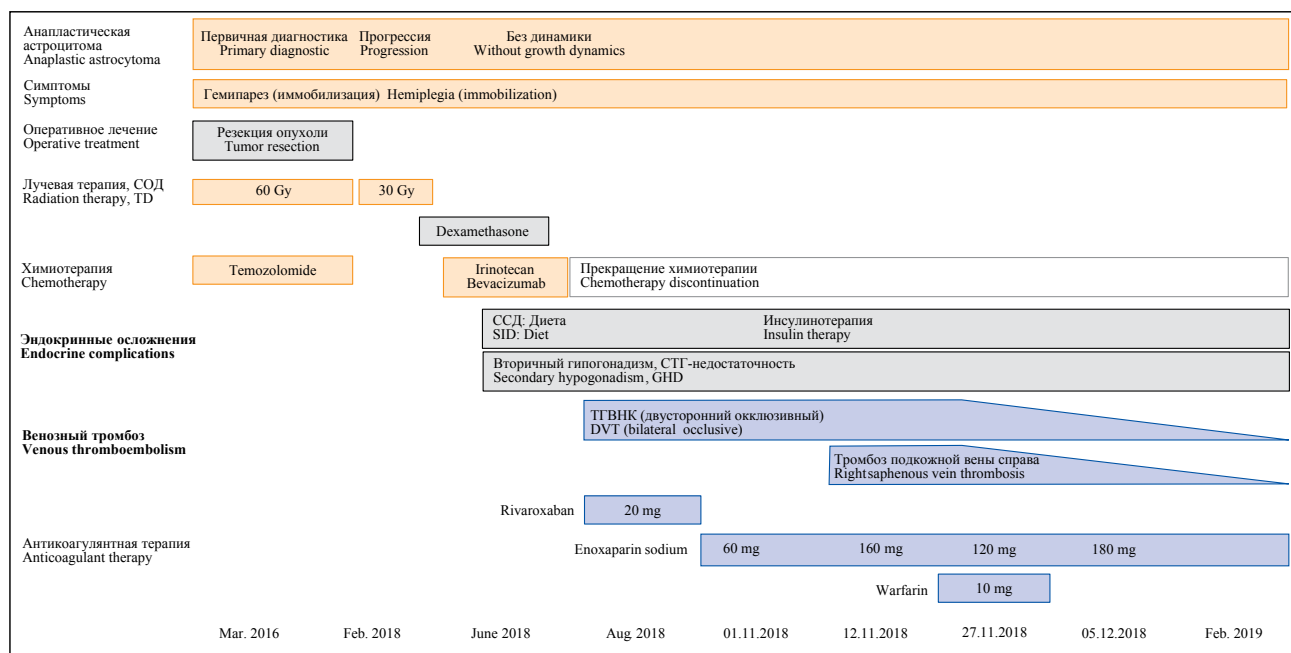


РИС. 1. Схема течения основного заболевания, осложнений и проводимой терапии.

FIG. 1. Main events associated with oncological disease and its treatment, endocrine and venous thromboembolic complications.

Примечание: Гр – единица дозы облучения, СОД – суммарная очаговая доза (облучения), ССД – стероидный сахарный диабет, СТГ – соматотропный гормон, ТГВНК – тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

Note: Gy – radiation dose unit; TD – total dose (of radiation), SID – steroid-induced diabetes, GHD – growth hormone deficiency, DVT – deep vein thrombosis.

соматотропная недостаточность: инсулиноподобный фактор роста-1 – 102 нг/мл (107–367); соматотропный гормон <0,2 мМЕ/л (0,2–13). Патологии щитовидной железы по результатам гормонального и ультразвукового исследования не выявлено.

Обследование по поводу венозного тромбоза

В день поступления по данным УЗДС выявлен сохраняющийся окклюзивный двусторонний ТГВНК с распространением на илеофemorальный сегмент, появление тромба в малой подкожной вене справа (рис. 1). Консультирована ангиохирургом, доза эноксапарина увеличена до 160 мг/сут.

На седьмой день лечения изменений на уровне глубоких вен не отмечалось, по поверхностным венам – отрицательная динамика: развился окклюзивный тромбоз ствола большой подкожной вены слева. Параметры коагулограммы соответствовали нормокоагуляции: активированное частичное тромбопластиновое время (отношение) – 0,81 (0,75–1,25), международное нормализованное отношение (МНО) – 0,96 (0,90–1,16), фибриноген – 3,9 г/л (2–4). Уровень Д-димера был повышен в 20 раз. Активность естественных антикоагулянтов – антитромбина III, протеина С и свободного протеина S находилась в пределах референсных значений; анти-Ха-активность повышена до 1,32 МЕ/мл (0,0–1,0), что указывало на отсутствие резистентности к низкомолекулярному гепарину (НМГ).

Еще через неделю по результатам УЗДС существенной динамики тромбоза не отмечено. Учитывая отсутствие полной реканализации в течение двух недель лечения, на 7 дней назначена комбинированная терапия варфарином 10 мг и эноксапарином 120 мг с поддержкой МНО на уровне 2,0–2,5. Достигнуто улучшение реканализации глубоких и поверхностных вен ног. Переведена на монотерапию эноксапарин в дозе 180 мг в день (рис. 1).

В качестве причины неэффективности терапии рассматривались врожденные и приобретенные тромбофилии. Антифосфолипидный синдром исключен на основании исследования уровня иммуноглобулинов классов G и M (IgG и IgM) к β 2-гликопротеину и к кардиолипину. Рекомендовано исследование на наиболее распространенные варианты наследственных тромбофилий: мутацию G20210A гена протромбина, Лейденскую мутацию гена V фактора, а также полиморфизм C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы.

После выписки тромбоз разрешился в течение 2 месяцев на фоне продолжения терапии НМГ. В дальнейшем связь с пациенткой была потеряна.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный случай подтверждает необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов, перенесших хирургическое лечение

и химиолучевую терапию по поводу опухолей центральной нервной системы. Нами скорректирована терапия ССД и достигнуты удовлетворительные показатели гликемии, диагностирован вторичный гипогонадизм и соматотропная недостаточность; одновременно с этим пришлось решать вопросы лечения ВТЭО. Развитие венозного тромбоза у представленной пациентки могло быть следствием как прогрессирования самой опухоли, клетки которой выделяют высокоактивный тромбопластин [5], так и действия других факторов: лучевой терапии, вызывающей повреждение эндотелия сосудов [10], и длительной иммобилизации, сопровождающейся замедлением венозного кровотока. Пациенты с группой крови A(II) обладают более высокими уровнями фактора фон Виллебранда и фактора свертывания VIII, что также может способствовать тромбообразованию [11]. Ингибиторы факторов роста эндотелия сосудов, к которым относится бевацизумаб, способны повышать активность тромбина, уровень тромбопластина и фактора фон Виллебранда, кортикостероиды повышают уровни факторов свертывания VII, VIII, XI и фибриногена [12].

Согласно данным Международной инициативы по тромбозу и раку (International Initiative on Thrombosis and Cancer, ITAC) и Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) [7, 9], первичная профилактика ВТЭО рекомендуется перед проведением оперативного вмешательства, при прогрессии/рецидиве онкологического заболевания, госпитализированным пациентам с ограниченной мобильностью или с наличием факторов риска тромбоза, для оценки которого разработаны специальные шкалы, например шкала Khorana. При развитии тромбоза в качестве первой линии терапии рекомендуется НМГ, нефракционированный гепарин, фондапаринукс, эдоксабан или ривароксабан [9] (рис. 2).

У нашей пациентки первичная профилактика ВТЭО не проводилась. Принимая во внимание факторы риска (сумма баллов по шкале Khorana ≥ 2 , лечение бевацизумабом и дексаметазоном), было бы целесообразно рассмотреть ее проведение перед началом химиотерапии, что, возможно, могло снизить риск развития тромбоза.

Активаторы CYP3A4 и P-гликопротеина (в том числе дексаметазон, который получала пациентка) могут понижать уровень новых прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) в плазме. Поэтому такая комбинация нежелательна или, при невозможности замены, предполагает повышение дозы антикоагулянта [13]. Нельзя исключить, что в нашем случае это явилось одной из причин неэффективности ривароксабана. Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) рекомендует начинать лечение тромбоза с НМГ или нефракционированного гепарина или фондапаринукса. У пациентов, которые

отказываются от НМГ или имеют к нему противопоказания, препаратом выбора могут быть ПОАК. По данным ряда исследований, их эффективность сопоставима с НМГ, однако они могут быть использованы только при низком риске кровотечения и отсутствии лекарственных взаимодействий с текущей терапией [6].

Терапия ривароксабаном в дозе 20 мг/сут. в течение 2,5 месяца оказалась неэффективной в лечении ТГВНК. Это можно объяснить как одновременным использованием дексаметазона, так и неадекватностью назначенной дозы: при отсутствии лекарственных взаимодействий согласно ITAC, ASCO и RUSSCO рекомендуемая начальная доза ривароксабана составляет 30 мг/сут. [6, 7, 9]. Доза эноксапарина 60 мг/сутки также оказалась недостаточной для лечения рак-ассоциированного тромбоза;

рекомендуемая доза – 1 мг/кг каждые 12 часов [6, 7, 9]. Для нашей пациентки эта доза составила 160 мг/сут., на фоне ее применения отмечена начальная реканализация. Для усиления антикоагулянтного эффекта применена комбинированная терапия варфарином и эноксапарином (обычно такой режим используется при переходе с НМГ на антагонисты витамина К), в течение 7 дней [14], в дальнейшем – продолжена монотерапия эноксапарином. Такая тактика привела к разрешению тромбоза.

Наличие наследственных тромбофилий потенциально могло усугубить течение ВТЭО. Наиболее частые приобретенные тромбофилии были исключены, рекомендованы исследования на генетические полиморфизмы факторов свертывания, в пользу которых свидетельствует семейный анамнез – внезапная смерть отца в молодом возрасте.

Онкоассоциированный тромбоз глубоких и поверхностных вен нижних конечностей Cancer-associated thrombosis of deep and superficial veins of the lower extremities

At a Glance

Определение Definition	• тромбоз, развивающийся на фоне онкологического заболевания / cancer-associated thrombosis	
Частота Frequency [15, 16]	• среди всех онкологических пациентов до начала лечения / among all cancer patients before treatment – 5,9% • рак поджелудочной железы / pancreatic cancer – 8,5% • глиома высокой степени злокачественности / high-grade glioma (Grade III–IV) – 7,8% • рак желудка / stomach cancer – 6,9% • колоректальный рак / colorectal cancer – 6,4% • гинекологический рак / gynecological cancer – 5,5% • рак легких / lungs' cancer – 5,1%	
Факторы риска Risk factors	• химиотерапия / chemotherapy • стадия злокачественного процесса / stage of cancer • возраст / age • острая инфекция / acute infection • госпитализация / hospitalisation • иммобилизация / immobilisation	• антиангиогенная терапия / anti-angiogenic therapy • ВТЭО в анамнезе / venous thromboembolic complications in anamnesis • наследственные тромбофилии / hereditary thrombophilia
Симптомы Symptoms	• отек и боль в ноге / swelling and pain in the leg	
Диагноз Diagnosis	• тромб, обнаруженный по данным ультразвукового дуплексного сканирования / thrombus detected on duplex ultrasound scan	
Лечение Treatment	• фондапаринукс / fondaparinux • низкомолекулярный гепарин / low molecular weight heparin • нефракционированный гепарин / unfractionated heparin	• кава-фильтр (при противопоказаниях к антикоагулянтам) / cava filter (with contraindications to anticoagulant) • прямые оральные антикоагулянты (ривароксабан, эдоксабан) / direct oral anticoagulants (rivaroxaban, edoxaban)
Прогноз Prognosis	• высокий риск повторного тромбоза / high risk of re-thrombosis	

РИС. 2. Онкоассоциированный тромбоз глубоких и поверхностных вен нижних конечностей
FIG. 2. Cancer-associated thrombosis of deep and superficial veins of the lower extremities

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение злокачественных опухолей головного мозга сопровождается развитием множественных осложнений, требующих мультидисциплинарного подхода. При наличии у пациента, получающего противоопухолевую терапию, факторов высокого

риска ВТЭО целесообразно проведение медикаментозной профилактики тромбозов. В случае развития ВТЭО необходимо по возможности прервать лекарственную противоопухолевую терапию, назначить адекватную дозу антикоагулянта или провести комбинированное лечение (рис. 2).

ВКЛАД АВТОРОВ

М.Г. Павлова, И.И. Амергулов внесли основной вклад в разработку концепции статьи, подготовили текст и согласны принять на себя ответственность за все аспекты клинического наблюдения. Н.В. Лиходей, И.А. Куркина осуществляли наблюдение и лечение пациентки, подготовили часть текста статьи. И.В. Глинкина подготовила часть текста статьи и внесла существенный вклад в написание статьи. О.Г. Желудкова осуществляла наблюдение и лечение пациентки по поводу ее основного онкологического заболевания и внесла существенный вклад в написание статьи. М.Ю. Гиляров осуществлял наблюдение и лечение пациентки в терапевтическом отделении ГКБ № 1 и внес существенный вклад в написание статьи. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Maria G. Pavlova, Ilya I. Amergulov developed the concept of the article, wrote the text, and agreed to take responsibility for all aspects of the article. Natalia V. Likhodey, Irina A. Kurkina monitored and treated the patient, wrote some parts of the manuscript. Irina V. Glinkina wrote some parts of the manuscript, made a significant contribution to the writing of the article. Olga G. Zheludkova monitored the patients and treated her cancer, made a significant contribution to the writing of the article. Mihail Yu. Gilyarov monitored and treated the patient when she had been hospitalized in Moscow City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov, made a significant contribution to the writing of the article. All authors approved the final version of the publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., et al. The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131(6): 803–820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1> PMID: 27157931
- 2 Ostrom Q.T., Gittleman H., Liao P., et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro Oncol.* 2014;16(4): iv1–63. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou223> PMID: 25304271
- 3 Юдина А.Е., Павлова М.Г., Сотников В.М. и др. Тест с глюкагоном в диагностике вторичной надпочечниковой недостаточности после краниоспинального облучения: возможность применения, особенности проведения, диагностическая информативность. *Проблемы Эндокринологии.* 2019; 65(4): 227–235. <https://doi.org/10.14341/probl10219> PMID: 32202724
- 4 Боброва Е.И., Павлова М.Г., Сотников В.М. и др. Гипопитуитаризм после облучения гипоталамогипофизарной системы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2013; 9(3): 15–20.
- 5 Perry J.R. Thromboembolic disease in patients with high-grade glioma. *Neuro Oncol.* 2012; 14(4): iv73–80. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos197> PMID: 23095833
- 6 Сомонова О.В., Антух Э.А., Долгушин Б.И. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозомболических осложнений у онкологических больных. *Злокачественные опухоли.* 2020; 10(3s2-2): 131–140. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-47>
- 7 Farge D., Frere C., Connors J.M., et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2019; 20(10): e566–581. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30336-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30336-5) PMID: 31492632
- 1 Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., et al. The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131(6): 803–820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1> PMID: 27157931
- 2 Ostrom Q.T., Gittleman H., Liao P., et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro Oncol.* 2014;16(4): iv1–63. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou223> PMID: 25304271
- 3 Yudin A.E., Pavlova M.G., Sotnikov V.M., et al. Test s glyukagonom v diagnostike vtorichnoi nadpochechnikovoi nedostatochnosti posle kraniospinal'nogo oblucheniya: vozmozhnost' primeneniya, osobennosti provedeniya, diagnosticheskaya informativnost'. [The glucagon test in diagnosis of secondary adrenal insufficiency after craniospinal irradiation: the feasibility of application, the features of performing the test, and its diagnostic informativity]. *Problems of Endocrinology.* 2019; 65(4): 227–235 (In Russian). <https://doi.org/10.14341/probl10219> PMID: 32202724
- 4 Bobrova E.I., Pavlova M.G., Sotnikov V.M., et al. Gipopituitarizm posle oblucheniya gipotalamogipofizarnoi sistemy. [Hypopituitarism after radiotherapy on pituitary-hypothalamus area]. *Clinical and experimental thyroidology.* 2013; 9(3): 15–20 (In Russian).
- 5 Perry J.R. Thromboembolic disease in patients with high-grade glioma. *Neuro Oncol.* 2012; 14(4): iv73–80. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos197> PMID: 23095833
- 6 Somonova O.V., Antukh E.A., Dolgushin B.I., et al. Prakticheskie rekomendatsii po profilaktike i lecheniyu tromboembolicheskikh oslozhnenii u onkologicheskikh bol'nykh. [Clinical Guidelines for the Prevention and Management of Thromboembolic complications in Oncological Patients]. *Malignant tumors.* 2020; 10(3s2-2): 131–140 (In Russian). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-47>
- 7 Farge D., Frere C., Connors J.M., et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2019; 20(10): e566–581. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30336-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30336-5) PMID: 31492632

- 8 Weller M., van den Bent M., Hopkins K., et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol.* 2014; 15(9): e395–403. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70011-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70011-7) PMID: 25079102
- 9 Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M., et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2020; 38(5): 496–520. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461> PMID: 31381464
- 10 Weintraub N.L., Jones W.K., Manka D. Understanding radiation-induced vascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(12): 1237–1239. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.053> PMID: 20298931
- 11 Koo C.M., Vissapragada R., Sharp R., et al. ABO blood group related venous thrombosis risk in patients with peripherally inserted central catheters. *Br J Radiol.* 2018; 91(1082): 20170560. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170560> PMID: 29125332
- 12 Oppelt P., Betbadal A., Nayak L. Approach to chemotherapy-associated thrombosis. *Vasc Med.* 2015; 20(2): 153–161. <https://doi.org/10.1177/1358863X14568705> PMID: 25832603
- 13 Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. The 2018 European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018; 39(16): 1330–1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136> PMID: 29562325
- 14 Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369(9): 799–808. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302507> PMID: 23808982
- 15 Borges C., Simões J., Reis J., et al. Venous thromboembolism and intracranial hemorrhage in patients with high-grade glioma. *Annals of Oncology.* 2019; 30 (Supplement 5): v152–153. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz243.029>
- 16 Ohashi Y., Ikeda M., Kunitoh H., et al. Venous thromboembolism in cancer patients: report of baseline data from the multicentre, prospective Cancer-VTE Registry. *Jpn J Clin Oncol.* 2020 Oct 22; 50(11): 1246–1253. Erratum in: *Jpn J Clin Oncol.* 2020 Oct 22; 50(11): 1346. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa112> PMID: 32715307
- 8 Weller M., van den Bent M., Hopkins K., et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol.* 2014; 15(9): e395–403. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70011-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70011-7) PMID: 25079102
- 9 Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M., et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2020; 38(5): 496–520. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461> PMID: 31381464
- 10 Weintraub N.L., Jones W.K., Manka D. Understanding radiation-induced vascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(12): 1237–1239. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.053> PMID: 20298931
- 11 Koo C.M., Vissapragada R., Sharp R., et al. ABO blood group related venous thrombosis risk in patients with peripherally inserted central catheters. *Br J Radiol.* 2018; 91(1082): 20170560. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170560> PMID: 29125332
- 12 Oppelt P., Betbadal A., Nayak L. Approach to chemotherapy-associated thrombosis. *Vasc Med.* 2015; 20(2): 153–161. <https://doi.org/10.1177/1358863X14568705> PMID: 25832603
- 13 Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. The 2018 European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018; 39(16): 1330–1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136> PMID: 29562325
- 14 Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369(9): 799–808. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302507> PMID: 23808982
- 15 Borges C., Simões J., Reis J., et al. Venous thromboembolism and intracranial hemorrhage in patients with high-grade glioma. *Annals of Oncology.* 2019; 30 (Supplement 5): v152–153. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz243.029>
- 16 Ohashi Y., Ikeda M., Kunitoh H., et al. Venous thromboembolism in cancer patients: report of baseline data from the multicentre, prospective Cancer-VTE Registry. *Jpn J Clin Oncol.* 2020 Oct 22; 50(11): 1246–1253. Erratum in: *Jpn J Clin Oncol.* 2020 Oct 22; 50(11): 1346. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa112> PMID: 32715307

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Павлова Мария Геннадиевна, канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6073-328X>

Амергулов Илья Ильич , клинический ординатор кафедры эндокринологии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8637-1483>

Лиходей Наталья Вячеславовна, врач-эндокринолог УКБ № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4680-0746>

Куркина Ирина Александровна, врач-трансфузиолог, заведующая отделением клинической трансфузиологии Лабораторно-гемотрансфузиологического комплекса Клинического центра ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1762-4760>

Maria G. Pavlova, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Endocrinology No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6073-328X>

Ilya I. Amergulov , resident at the Department of Endocrinology No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8637-1483>

Natalia V. Likhodey, endocrinologist, University clinic No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4680-0746>

Irina A. Kurkina, Transfusiologist, Head of Clinical Transfusiology Department, Laboratory Hematological and Transfusiological Complex of Clinical Center, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1762-4760>

Глинкина Ирина Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8505-5526>

Желудкова Ольга Григорьевна, д-р мед. наук, профессор, врач-онколог онкологического отделения № 2 (с нейрохирургией) ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗ г. Москвы.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8607-3635>

Гиляров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); заместитель главного врача по терапевтической помощи ГБОУ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» ДЗ г. Москвы.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2870-3301>

Irina V. Glinkina, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Endocrinology No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8505-5526>

Olga G. Zheludkova, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Oncologist, Oncology Department No. 2, Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voino-Yasenetsky.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8607-3635>

Mihail Yu. Gilyarov, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Department of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Deputy Hospital Chief Physician (Therapy) of Moscow City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2870-3301>



Исправления к статье «Изолированная битемпоральная гемианопсия у пациента с инфекцией COVID-19»

Уважаемые читатели!

В статье «Изолированная битемпоральная гемианопсия у пациента с инфекцией COVID-19» (Жаркова М.С., Тихонов И.Н., Ефремова И.В., Ондос Ш.А., Надинская М.Ю., Ивашкин В.Т.), опубликованной в журнале «Сеченовский вестник» 2020; 11(2): 92–98. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.92-98>, допущены опечатки в написании термина “hemianopsia” на стр. 93.

Вместо:	Следует читать:
В названии статьи	
Isolated bitemporal hemianopia in a patient with COVID-19	Isolated bitemporal hemianopsia in a patient with COVID-19
В абстракте	
Isolated bitemporal hemianopia as a symptom of optic nerve damage at the chiasmal level in patients with COVID-19 has not been described yet.	Isolated bitemporal hemianopsia as a symptom of optic nerve damage at the chiasmal level in patients with COVID-19 has not been described yet.
Patient developed bitemporal hemianopia, confirmed by the Donders test, on the second day of hospitalization.	Patient developed bitemporal hemianopsia, confirmed by the Donders test, on the second day of hospitalization.
The most likely cause of bitemporal hemianopia was microthrombotic or inflammatory lesion at the chiasmal level.	The most likely cause of bitemporal hemianopsia was microthrombotic or inflammatory lesion at the chiasmal level.
В ключевых словах	
bitemporal hemianopia	bitemporal hemianopsia

Исправления не повлияли на сделанные авторами выводы. Исправления были внесены в онлайн-версию журнала. Приносим извинения за причиненные неудобства.

После внесения исправлений статью следует цитировать: Жаркова М.С., Тихонов И.Н., Ефремова И.В., Ондос Ш.А., Надинская М.Ю., Ивашкин В.Т. Изолированная битемпоральная гемианопсия у пациента с инфекцией COVID-19. Сеченовский вестник. 2020; 11(2): 92–98. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.92-98>. Erratum in: Сеченовский вестник. 2021; 12(1): 83–84. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.1.83-84>

Erratum in the article “Isolated bitemporal hemianopsia in a patient with COVID-19”

Dear Readers!

There were errors in spelling the term “hemianopsia” in the article “Isolated bitemporal hemianopsia in a patient with COVID-19” (Zharkova M.S., Tikhonov I.N., Efremova I.V., Ondos S., Nadinskaia M. Yu., Ivashkin V.T. Isolated bitemporal hemianopsia in a patient with COVID-19. Sechenov Medical Journal. 2020; 11(2): 92–98. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.92-98>.) on the page 93.

Instead of:	It should have read:
In the title of the article	
Isolated bitemporal hemianopia in a patient with COVID-19	Isolated bitemporal hemianopsia in a patient with COVID-19

In the abstract

Isolated bitemporal hemianopia as a symptom of optic nerve damage at the chiasmal level in patients with COVID-19 has not been described yet.

Patient developed bitemporal hemianopia, confirmed by the Donders test, on the second day of hospitalization.

The most likely cause of bitemporal hemianopia was microthrombotic or inflammatory lesion at the chiasmal level.

Isolated bitemporal hemianopsia as a symptom of optic nerve damage at the chiasmal level in patients with COVID-19 has not been described yet.

Patient developed bitemporal hemianopsia, confirmed by the Donders test, on the second day of hospitalization.

The most likely cause of bitemporal hemianopsia was microthrombotic or inflammatory lesion at the chiasmal level.

In the keywords

bitemporal hemianopia

bitemporal hemianopsia

The corrections did not affect the authors' conclusions.

Corrections have been made to the online version of the journal.

We apologize for any inconvenience caused.

After correction, the article should be cited as: Zharkova M.S., Tikhonov I.N., Efremova I.V., Ondos S., Nadinskaia M. Yu., Ivashkin V.T. Isolated bitemporal hemianopsia in a patient with COVID-19. Sechenov Medical Journal. 2020; 11(2): 92–98. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.92-98>. Erratum in: Sechenov Medical Journal. 2021; 12(1): 83–84. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.1.83-84>



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