

ISSN 1608-6228 (Print)  
ISSN 2541-9544 (Online)

# КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том  
**29**  
Vol.

№ 2, 2022



# KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

ФГБОУ ВО «КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ АДЫГЕЯ

# **КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК**

ЖУРНАЛ ИЗДАЕТСЯ С 1920 Г.  
ВОССОЗДАН В 1993 Г.  
ПЕРИОДИЧНОСТЬ: 6 ВЫПУСКОВ В ГОД  
ТОМ 29, №2, 2022

KUBAN STATE MEDICAL UNIVERSITY  
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION  
MINISTRY OF HEALTH OF THE KRASNODAR KRAI  
MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF ADYGEA

# **KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN**

THE JOURNAL HAS BEEN PUBLISHED SINCE 1920.  
REOPENED IN 1993.  
FREQUENCY: BI-MONTHLY  
VOL. 29, #2, 2022

## ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Миссия журнала «Кубанский научный медицинский вестник» — содействие развитию теоретических и практических исследований ученых Юга России, Российской Федерации и других стран, консолидации научной общности и объединению современных инновационных разработок, а также распространению знаний в области перспективных направлений современной медицинской науки. Предназначение журнала включает внесение весомого вклада региональных медицинских изданий в российское и международное научно-информационное пространство с формированием научных коммуникаций, созданием широкого авторского актива и массовой читательской аудитории.

Публикационная политика журнала направлена на широкий круг проблем медицины с акцентированием внимания на региональных

особенностях этиологии, течения, диагностики и лечения заболеваний, а также специфике организации здравоохранения на территории Юга России.

Журнал ориентирован на предоставление научно-практической, информационно-аналитической и методической помощи в профессиональной деятельности специалистов, нацеленных на разработку передовых медицинских технологий и раскрытие новейших достижений науки.

Журнал публикует оригинальные научные статьи, представляющие результаты экспериментальных и клинических исследований, научные обзоры, отражающие результаты исследований в различных областях медицины, материалы с описанием клинических случаев, сведения биографического и историко-медицинского характера.

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### Главный редактор

**Почешхова Эльвира Аслановна** — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

### Заведующий редакцией

**Ковалева Лида Константиновна** — кандидат биологических наук, ассистент кафедры гистологии с эмбриологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

## ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

**Аникин Игорь Анатольевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

**Ашрафян Левон Андреевич** — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заместитель директора федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

**Бакулев Андрей Леонидович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Саратов, Россия);

**Быков Илья Михайлович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Галенко-Ярошевский Павел Александрович** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Ди Ренцо Жан Карло** — профессор, заведующий Центром перинатологии и репродуктивной медицины, Университет Перуджи (Италия);

**Дурлештер Владимир Моисеевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Заболотских Игорь Борисович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Зефилов Андрей Львович** — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Казань, Россия);

**Канорский Сергей Григорьевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Каприн Андрей Дмитриевич** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор МНИОИ имени П.А. Герцена (Москва, Россия);

**Киров Михаил Юрьевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Архангельск, Россия);

**Коган Михаил Иосифович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии–андрологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону, Россия);

**Концевая Анна Васильевна** — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и аналитической работе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

**Кубышкин Анатолий Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, Член регионального экспертного совета РФФИ, эксперт РАН, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (Симферополь, Россия)

**Кулаков Анатолий Алексеевич** — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий отделением клинической и экспериментальной имплантологии стоматологической клиники федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

**Лобзин Сергей Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии им. академика С.Н. Давиденкова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (Санкт-Петербург, Россия);

**Лопатин Юрий Михайлович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института НМФО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия);

**Мартов Алексей Георгиевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии института последипломного профессионального образования государственного научного центра Российской Федерации федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России (Москва, Россия);

**Монни Джованни** — профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, пренатальной и преимплантационной генетической диагностики, Детская больница «А. Сао», (Кальяри, Сардиния, Италия);

**Ноздрачев Александр Данилович** — доктор биологических наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий лабораторией общей физиологии кафедры общей физиологии биологического факультета федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия);

**Ноймайер Кристоф** — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии, отделение сосудистой хирургии, Венский медицинский университет (Вена, Австрия);

**Олисова Ольга Юрьевна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кожных болезней лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

**Осадчий Олег Евгеньевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Пиголкин Юрий Иванович** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

**Покровский Владимир Михайлович** (почетный редактор) — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии «Кубанского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Поморцев Алексей Викторович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Породенко Валерий Анатольевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Порханов Владимир Алексеевич** — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Радзинский Виктор Евсеевич** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медицинского факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия);

**Редько Андрей Николаевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Семенов Федор Вячеславович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лор-болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Сепиашвили Реваз Исмаилович** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, академик Академии наук Грузии, заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия);

**Сирак Сергей Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия);

**Скибицкий Виталий Викентьевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Скоромец Александр Анисимович** — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии федерального государственного

го бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

**Славинский Александр Александрович** — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Червенак Франк** — профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии в колледже Уэйлл Медикал Корнелльского университета (Нью-Йорк, США);

**Шашель Виктория Алексеевна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Щеттле Филипп Бастиан** — профессор, заведующий отделением ортопедии и травматологической хирургии, ИЗАР Клиника (Мюнхен, Германия).

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

### Председатель

**Алексеевко Сергей Николаевич** — доктор медицинских наук, доцент, ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии (Краснодар, Россия)

### Члены редакционного совета

**Абдулкеримов Хийир Тагирович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Екатеринбург, Россия);

**Барбухатти Кирилл Олегович** — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Быков Анатолий Тимофеевич** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой медицинской реабилитации ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сочи, Россия);

**Гайворонская Татьяна Владимировна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Гордеев Михаил Леонидович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом кардиоторакальной хирургии, заведующий кафедрой хирургических болезней федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

**Зайратьянц Олег Вадимович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

**Иванова Наталья Евгеньевна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

**Калмыкова Ангелина Станиславовна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия);

**Ковелина Татьяна Афанасьевна** — доктор философских наук, профессор, заведующая кафедрой философии, психологии и педагогики фе-

дерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Куценко Ирина Игоревна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Мазурок Вадим Альбертович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

**Медведев Владимир Леонидович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Пенжоян Григорий Артемович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Сенча Александр Николаевич** — доктор медицинских наук, заведующий отделом визуальной диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

**Смирнов Алексей Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия);

**Степанова Юлия Александровна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии и хирургических технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министер-

ства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия), ученый секретарь федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

**Тлиш Марина Моссова** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Толмачев Игорь Анатольевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины и медицинского права федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербурге, Россия);

**Харитоновна Любовь Алексеевна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного постдипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

**Чарчян Эдуард Рафаэлович** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий отделением реконструктивно-восстановительной сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского» (Москва, Россия);

**Чередник Ирина Леонидовна** (ответственный секретарь) — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

**Черноусов Александр Федорович** — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, директор клиники факультетской хирургии им. Н. Н. Бурденко, профессор кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия).

<b>История издания журнала:</b>	Журнал издается с 1920 г. Воссоздан в 1993 г.
<b>Периодичность:</b>	6 выпусков в год
<b>Префикс DOI:</b>	10.25207
<b>ISSN</b>	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
<b>Свидетельство о регистрации СМИ:</b>	Свидетельство о регистрации средства массовой информации № P0382 от 18.01.1993 выдано региональной инспекцией (г. Ростов-на-Дону) Государственной инспекции по защите свободы печати и массовой информации при Мининформпечати Российской Федерации.
<b>Стоимость одного выпуска:</b>	Свободная цена.
<b>Условия распространения материалов:</b>	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
<b>Учредители:</b>	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063  Министерство здравоохранения Краснодарского края ул. Коммунаров, д. 276, г. Краснодар, Краснодарский край, 350020  Министерство здравоохранения Республики Адыгея ул. Советская, д. 176, г. Майкоп, Республика Адыгея, 385000
<b>Издатель:</b>	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063
<b>Редакция:</b>	ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
<b>Тираж:</b>	500 экземпляров.
<b>Типография:</b>	Отпечатано в ООО «БЕАН» ул. Баррикад, д. 1, корп. 5, Нижний Новгород, 603003
<b>Подписано в печать:</b>	17.04.2022

## FOCUS AND SCOPE

The mission of the journal "Kuban Scientific Medical Bulletin" is to promote the development of theoretical and practical research conducted by scientists from the South of Russia, the Russian Federation and other countries, consolidate the scientific community and unite modern innovative developments, and spread knowledge in the field of promising areas of modern medical science. The purpose of the journal includes the contribution of regional medical publications to the Russian and international scientific and information space with the creation of scientific communications and broad authorial asset and a mass readership.

Publication policy of the journal is aimed at a wide range of problems of medicine and pharmacy focusing on regional features of the etiology, state, diagnosis and treatment of diseases,

development of medicines, and the specifics of healthcare in the South of Russia.

The journal is focused on providing scientific and practical, information-analytical and methodological assistance in professional work of specialists aimed at developing advanced medical technologies and discovering the latest achievements of science.

The journal publishes original scientific articles presenting the results of experimental and clinical research, scientific reviews demonstrating results of research in various fields of medicine and pharmacy, materials describing clinical cases, biographical information and data related to the history of medicine. Discussion and brief messages platform is also provided. Special issues of the journal are regularly published.

## EDITORIAL BOARD

### Editor-in-Chief

**Elvira A. Pocheshkhova** — *Dr. Sci. (Med.)*, Assoc. Prof., Prof. of the Department of Biology with a Course in Medical Genetics, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

### Managing Editor

**Lida K. Kovaleva** — *Cand. Sci. (Biology)*, Research Assistant, Department of Histology and Embryology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

## EDITORIAL BOARD

**Igor A. Anikin** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Development and Implementation of High-Tech Treatment Methods, Saint Petersburg Institute of Ear, Nose, Throat, and Speech (Saint Petersburg, Russia);

**Levon A. Ashrafyan** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Academician, Deputy Director, V. I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia);

**Andrey L. Bakulev** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Dermatology, Venerology and Cosmetology, Saratov State Medical University (Saratov, Russia);

**Ilya M. Bykov** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Pavel A. Galenko-Yaroshevskiy** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Corresponding Member, Head of the Department of Pharmacology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Gian C. Di Renzo** — Professor, Head of the Centre of Perinatology and Reproductive Medicine, University of Perugia (Perugia, Italy);

**Vladimir M. Durlshter** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Surgery No. 3, Faculty of Advanced

Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Igor' B. Zabolotskikh** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation Science and Transfusiology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Andrey L. Zefirov** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Academician, Head of the Department of Human Physiology, Kazan State Medical University (Kazan, Russia).

**Sergey G. Kanorskiy** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Therapy No. 2, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Andrei D. Kaprin** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Academician; Managing Director of the National Medical Research Centre of Radiology; Director, Hertsen Moscow Oncology Research Institute (Moscow, Russia);

**Mikhail Yu. Kirov** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science, North State Medical University (Arkhangelsk, Russia);

**Mikhail I. Kogan** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Urology and Reproductive Human Health with the Course of Childhood Urology-Andrology, Faculty of Advanced Training and Professional Re-

training of Specialists, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia);

**Anna V. Kontsevaya — Dr. Sci. (Med.),** Deputy Director for Science and Analytical Work, National Medical Research Centre of Therapy and Disease Prevention (Moscow, Russia);

**Anatoly V. Kubyshkin — Doctor of Medical Sciences,** Professor, Member of the Regional Expert Council of the RFFR, Expert of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of General and Clinical Pathophysiology of the S.I. Georgievsky Medical Academy of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “V.I. Vernadsky Crimean Federal University” (Simferopol, Russia)

**Anatoliy A. Kulakov — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** RAS Academician, Head of the Department of Clinical and Experimental Implant Dentistry, Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia);

**Sergey V. Lobzin — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** Head of the S. N. Davidenkov Department of Neurology, Mechnikov North-Western State Medical University (Saint Petersburg, Russia);

**Yuriy M. Lopatin — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** Head of the Department of Cardiology, Cardiovascular and Thoracic Surgery, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia);

**Aleksey G. Martov — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** Head of the Department of Urology and Andrology, Institute of Post-Graduate Education, A. I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Centre (Moscow, Russia);

**Giovanni Monni — Prof.,** Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, Prenatal and Preimplantation Genetic Diagnosis, A. Cao Pediatric Hospital (Cagliari, Italy);

**Aleksandr D. Nozdrachev — Dr. Sci. (Biology), Prof.,** RAS Academician, Head of the Laboratory of General Physiology, Department of General Physiology, Biological Faculty, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia);

**Christoph Neumayer — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** Department of Surgery, Division of Vascular Surgery, Vienna Medical University (Vienna, Austria);

**Olga Yu. Olisova — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** Head of the Department of Skin Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia);

**Oleg E. Osadchiy — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** Department of Pharmacology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Yuriy I. Pigolkin — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** RAS Corresponding Member, Head of the Department of Forensic Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia);

**Vladimir M. Pokrovskiy (honorary editor) — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** Department of Human Physiology at the

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia)

**Alexey V. Pomortsev — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** Head of the Department of X-Ray Diagnostics, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Valeriy A. Porodenko — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** Head of the Department of Forensic Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Vladimir A. Porkhanov — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** RAS Academician, Head of the Department of Oncology with Thoracic Surgery Course, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Viktor E. Radzinskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** RAS Corresponding Member, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Peoples’ Friendship University of Russia (Moscow, Russia);

**Andrey N. Redko — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** Head of the Department of Public Health, Health Care and History of Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Fedor V. Semenov — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** Head of the Department of ENT Diseases, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Revaz I. Sepiashvili — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** RAS Corresponding Member, Academician of the Georgian Academy of Sciences, Head of the Department of Allergology and Immunology, Peoples’ Friendship University of Russia (Moscow, Russia);

**Sergey V. Sirak — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** Head of the Department of Dentistry, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia);

**Vitaliy V. Skibitskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** Head of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Aleksandr A. Skoromets — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** RAS Academician, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia);

**Aleksandr A. Slavinskiy — Dr. Sci. (Biology), Prof.,** Head of the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Frank A. Chervenak — Prof.,** Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Weill Medical College, Cornell University (New York, USA);

**Viktoriya A. Shashel — Dr. Sci. (Med.), Prof.,** Head of the Department of Pediatrics No. 1, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Philip B. Schoettle — Prof.,** Head of the Department of Orthopedics and Trauma Surgery, Rechts der Isar Klinikum (Munich, Germany);

## EDITORIAL COUNCIL

### Chairman

**Sergey N. Alekseenko** — *Dr. Sci. (Med.)*, Assoc. Prof., Rector of Kuban State Medical University, Head of the Department of Disease Prevention, Healthy Lifestyle and Epidemiology (Krasnodar, Russia)

### Editorial council

**Khiyir T. Abdulkherimov** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Otorhinolaryngology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia);

**Kirill O. Barbukhatti** — *Dr. Sci. (Med.)*, Head of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Anatoliy T. Bykov** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Medical Rehabilitation of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sochi, Russia);

**Tatyana V. Gayvoronskaya** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Mikhail L. Gordeev** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Research Department of Cardiothoracic Surgery, Head of the Department of Surgical Diseases, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia);

**Oleg V. Zayratyants** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, A. I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia);

**Natalya E. Ivanova** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Scientific Department, Polenov Russian Scientific Research Neurosurgical Institute (branch of Almazov National Medical Research Centre) (Saint Petersburg, Russia);

**Angelina S. Kalmykova** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia);

**Tatyana A. Kovelina** — *Dr. Sci. (Philos.)*, Prof., Head of the Department of Philosophy, Psychology and Pedagogy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Irina I. Kutsenko** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Vadim A. Mazurok** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia);

**Vladimir L. Medvedev** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Urology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Grigoriy A. Penzhoyan** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Aleksandr N. Sencha** — *Dr. Sci. (Med.)*, Head of the Department of Visual Diagnostics, Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia);

**Aleksey V. Smirnov** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia);

**Yulia A. Stepanova** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Department of Surgery and Surgical Technology, Evdokimov Moscow State Medical and Stomatological University (Moscow, Russia); Academic Secretary, Vishnevskiy National Medical Research Centre of Surgery (Moscow, Russia);

**Marina M. Tlish** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Dermatology, Venerology and Cosmetology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

**Igor' A. Tolmachyev** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Forensic Medicine and Medical Law, Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia);

**Lubov A. Kharitonova** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Head of the Department of Pediatrics with the Course of Childhood Infectious Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia);

**Eduard R. Charchyan** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Corresponding Member, Head of the Department of Restorative Cardiovascular Surgery, Petrovskiy Russian Research Centre of Surgery (Moscow, Russia);

**Irina L. Cherednik (Executive Secretary)** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., Department of Human Physiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia);

**Aleksandr F. Chernousov** — *Dr. Sci. (Med.)*, Prof., RAS Academician, Director, Burdenko Clinic of Theoretical Surgery No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia);

<b>Journal publishing history:</b>	The journal has been published since 1920. Reopened in 1993.
<b>Frequency:</b>	Bi-monthly
<b>DOI Prefix:</b>	10.25207
<b>ISSN</b>	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
<b>Mass media registration certificate:</b>	Registered at the Ministry of Press and Information of the Russian Federation under the number № P0382, 18.01.1993.
<b>The cost of one issue:</b>	Free price.
<b>Content distribution terms:</b>	Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License.
<b>Founders:</b>	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation  Ministry of Health of the Krasnodar Krai Kommunarov str., 276, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350020, Russian Federation  Ministry of Health of the Republic of Adygea Sovetskaya str., 176, Maykop, Republic of Adygea, 385000, Russian Federation
<b>Publisher:</b>	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation
<b>Editorial office:</b>	Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
<b>Circulation:</b>	500 copies.
<b>Printing house:</b>	Printed at BEAN, LCC Barrikad str., 1, building 5, Nizhny Novgorod, 603003
<b>Signed for printing:</b>	17 April 2022

# СОДЕРЖАНИЕ

---

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

---

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Г.Н. Антипов, А.С. Постол, С.Н. Котов, М.О. Макарова, Ю.А. Шнейдер**  
Сравнение ремоделирования предсердий после процедуры Лабиринт-3 и Криолабиринт при сочетанных вмешательствах на сердце: ретроспективное исследование ····· 14
- К.Д. Зыбин, А.А. Носков, Е.О. Астахова, Т.С. Мусаева, Н.В. Трембач, А.Ю. Муратова, Е.Ю. Лобурь**  
Сравнение шкал REMS, NEWS, QSOFA и критериев SIRS в прогнозировании сепсиса у пациентов с диагнозом SARS-COV-2, вирус не идентифицирован: ретроспективное наблюдательное исследование ····· 28
- О.В. Котолупова, О.Н. Крючкова**  
Особенности показателей суточного мониторирования артериального давления у пациентов с комбинацией артериальной гипертензии и синдрома обструктивного апноэ сна: исследование случай-контроль ····· 45

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

---

- И.Б. Уваров, О.М. Асипович, С.Н. Дербенев**  
Сравнительная оценка методов реконструкции после гастрэктомии с сохранением и без сохранения дуоденального пассажа у пациентов с раком желудка: систематический обзор и мета-анализ ····· 58

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

---

- А.А. Акжигитова, Т.Н. Игнатова, А.К. Конратов, М.Б. Тен**  
Опыт использования препарата Бедаквилин в лечении туберкулеза у детей с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза: клинические случаи ····· 79
- Б.Л. Цивьян, С.В. Варданян, К.В. Мекошвили, С.Б. Онегова, А.Е. Чернобровкина**  
Применение v-NOTES у пациентки с трубной беременностью: клинический случай ····· 93
- И.Ю. Черняк, Е.И. Клещенко, Э.М. Шадрина, А.С. Алексеенко, И.М. Головенко**  
Врожденный гиперинсулинизм: клинические случаи ····· 103

## КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

---

- А.Х. Каде, Д.Н. Казанчи, П.П. Поляков, С.А. Занин, П.А. Гаврикова, З.О. Катани, К.М. Черныш**  
Гиперкатехоламинемия при стрессовом недержании мочи и возможности его патогенетического лечения: экспериментальное нерандомизированное исследование ··· 118

**ORIGINAL ARTICLES**

**CLINICAL MEDICINE**

**Georgy N. Antipov, Anzhelika S. Postol , Sergey N. Kotov , Marina O. Makarova, Yuriy A. Shneider**

Atrial remodelling comparison after maze-3 and cryo-maze procedures in combined cardiac interventions: a retrospective study ····· 14

**Konstantin D. Zybin, Aleksei A. Noskov, Elena O. Astakhova, Tat'yana S. Musaeva, Nikita V. Trembach, Anna Yu. Muratova, Elizaveta I. Lobur'**

Comparison of REMS, NEWS, qsofa and sirs criteria scales for sepsis prediction in patients with diagnosis “sars-COV-2, virus unidentified”: a retrospective observational study ····· 28

**Olga V. Kotolupova, Olga N. Kryuchkova**

Specifics of daily blood pressure monitoring in patients with systemic hypertension and obstructive sleep apnoea: A case-control study ····· 45

**REVIEW**

**Ivan B. Uvarov, Olesia M. Asipovich, Sergey N. Derbenev**

Comparative evaluation of reconstructive procedures after gastrectomy with and without duodenal passage preservation in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis ····· 58

**CLINICAL CASES**

**Akslu A. Akzhigitova, Tatyana N. Ignatova, Aslan K. Konratov, Mikhail B. Ten**

Bedaquiline practice in treatment of extensively drug-resistant mycobacterium tuberculosis in children: Clinical cases ····· 79

**Boris L. Tsivyan, Samvel V. Vardanyan, Kristina V. Mekoshvili, Svetlana B. Onegova, Alla E. Chernobrovkina**

V-notes technique in tubal pregnancy: a clinical case ····· 93

**Irina Yu. Chernyak, Elena I. Kleshchenko, Elina M. Shadrina, Alina S. Alekseenko, Irina M. Golovenko**

Congenital hyperinsulinism: clinical cases ····· 103

**SHORT COMMUNICATIONS**

**Azamat Kh. Kade, Djanetta N. Kazanchi, Pavel P. Polyakov, Sergey A. Zanin, Polina A. Gavrikova, Zorik O. Katani, Kristina M. Chernysh**

Hypercatecholaminaemia in stress urinary incontinence and its pathogenetic treatment perspectives: an experimental non-randomised study ····· 118

# СРАВНЕНИЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ПРОЦЕДУР «ЛАБИРИНТ-3» И «КРИОЛАБИРИНТ» ПРИ СОЧЕТАННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА СЕРДЦЕ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Г.Н. Антипов<sup>1,\*</sup>, А.С. Постол<sup>1</sup>, С.Н. Котов<sup>1</sup>, М.О. Макарова<sup>2</sup>, Ю.А. Шнейдер<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации Калининградское шоссе, д. 4, п. Родники, Калининградская область, 238312, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» ул. А. Невского, д. 14, г. Калининград, 236041, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Процедура «лабиринт» направлена на устранение фибрилляции предсердий (ФП), восстановление синусового ритма (СР) и восстановление сократительной функции предсердий. При этом имеются противоречивые данные относительно степени ремоделирования предсердий в зависимости от использованной методики. Исходя из этого определена цель нашего исследования.

**Цель исследования** — сравнение ремоделирования предсердий после операции «лабиринт-3» (“cut-and-sew”) и ее варианта — двухпредсердного криолабиринта с помощью двухмерной эхокардиографии.

**Методы.** Дизайн исследования — ретроспективное неконтролируемое исследование с прерванным временным рядом двух групп пациентов, отобранных с помощью метода псевдорандомизации в зависимости от варианта хирургического лечения ФП с удерживаемым регулярным ритмом сердца. В период с 2012 по 2021 год выполнено 217 сочетанных вмешательств на сердце по методике «лабиринт-3» и 113 по методике «криолабиринт». Сочетанные вмешательства включали клапанную коррекцию, шунтирование коронарных артерий и их комбинацию. Ввиду различий по срокам отдаленного наблюдения группы подверглись псевдорандомизации с отбором по 50 пациентов с восстановленным и удерживаемым синусовым ритмом в каждой по принципу «ближайший сосед» с использованием метода логистической регрессии. Средний период наблюдения составил 6 (1–17) месяцев. Пациенты имели пароксизмальную, персистирующую и длительно персистирующую формы ФП. Далее был выполнен анализ эхокардиографических показателей до и после операции в отдаленные сроки наблюдения с целью определения динамики ремоделирования предсердий.

**Результаты.** В отдаленные сроки наблюдения происходит статистически значимое уменьшение объемов предсердий при внутривнутригрупповом сравнении. При этом при межгрупповом сравнении статистически более выраженное ремоделирование происходит после процедуры «лабиринт-3». Полученные значения группы 1 против группы 2: средний объем левого предсердия 120 и 125 мл<sup>3</sup> ( $p = 0,011$ ), размер левого предсердия в апикальной позиции 52 и 53 мм ( $p = 0,023$ ), размер правого предсердия в апикальной позиции 58 и 62 мм ( $p = 0,004$ ), размер правого предсердия в парастернальной позиции по короткой оси 43 и 45 мм ( $p = 0,004$ ), площадь правого предсердия из апикальной

4-камерной позиции 25 и 28 см<sup>2</sup> ( $p = 0,007$ ). Пациенты с удерживанием регулярного предсердного ритма, по данным долговременных наблюдений, имели позитивные показатели восстановления систолической функции предсердий (отношение Е/А увеличилось в среднем до 1,5) в обеих группах сравнения.

**Заключение.** После исследованных нами вариантов операций «лабиринт» процессы ремоделирования происходят в обоих предсердиях. Более выраженное уменьшение объемов предсердий происходит после процедуры «лабиринт-3». Наличие синусового ритма характеризуется физиологическим проведением по проводящей системе сердца, что приводит к механическому и электрическому ремоделированию предсердий.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, операция лабиринт, ремоделирование предсердий

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Антипов Г.Н., Постол А.С., Котов С.Н., Макарова М.О., Шнейдер Ю.А. Сравнение ремоделирования предсердий после процедур «лабиринт-3» и «криолабиринт» при сочетанных вмешательствах на сердце: ретроспективное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(2): 14–27. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-2-14-27>

Поступила 21.12.2021

Принята после доработки 01.03.2022

Опубликована 28.04.2022

## ATRIAL REMODELLING COMPARISON AFTER MAZE-3 AND CRYO-MAZE PROCEDURES IN COMBINED CARDIAC INTERVENTIONS: A RETROSPECTIVE STUDY

Georgy N. Antipov<sup>1,\*</sup>, Anzhelika S. Postol<sup>1</sup>, Sergey N. Kotov<sup>1</sup>, Marina O. Makarova<sup>2</sup>, Yuriy A. Shneider<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Centre for High Medicine Technologies  
Kaliningradskoe Shosse, 4, Rodniki stlmt., 238312, Russia

<sup>2</sup> Immanuel Kant Baltic Federal University  
Nevskogo str., 14, Kaliningrad, 236041, Russia

### ABSTRACT

**Background.** The maze procedure aims to eliminate atrial fibrillation (AF), restore sinus rhythm (SR) and atrial contractility. However, conflicting evidence exists regarding the extent of atrial remodelling in various techniques, which directed the focus of our study.

**Objectives.** An atrial remodelling comparison after a cut-and-sew maze-3 surgery and its bi-atrial cryo-maze modification using 2D echocardiography.

**Methods.** The study is a retrospective uncontrolled interrupted two-cohort time-series trial, with patients selected by pseudorandomisation according to a normal sinus rhythm-maintaining AF surgery method. A total of 217 maze-3 and 113 cryo-maze combined cardiac interventions have been performed within 2012–2021. The interventions included valve repair, coronary artery bypass grafting and their combination. Due to differences in long-term follow-up, the cohorts were pseudorandomised to select by 50 restored vs. maintained sinus rhythm patients using a nearest-neighbour classifier coupled with logistic regression. Mean follow-up period was 6 (1–17) months. The patients had paroxysmal, persistent and longstanding persistent AF. Echocardiography values prior to and long-term post-surgery were further analysed to determine the atrial remodelling dynamics.

**Results.** A statistically significant atrial volume reduction is evident in a long-term within-cohort comparison. Meanwhile, a statistically more pronounced remodelling is observed between cohorts after maze-3 procedure. The cohort 1 vs. 2 estimates are: mean left atrial volume 120/125 mL<sup>3</sup> ( $p = 0.011$ ), left atrial size in apical view 52/53 mm ( $p = 0.023$ ), right atrial size in apical view 58/62 mm ( $p = 0.004$ ), right atrial size in parasternal short axis view 43/45 mm ( $p = 0.004$ ), right atrial area in apical 4-chamber view 25/28 cm<sup>2</sup> ( $p = 0.007$ ). Maintained atrial pacing patients had positive systolic atrial function recovery rates (E/A ratio increased to average 1.5) in the long-term in both comparison cohorts.

**Conclusion.** Remodelling is biatrial after all the maze procedures compared. A more pronounced atrial volume reduction occurs after maze-3 surgery. The presence of sinus rhythm is facilitated by cardiac conduction leading to mechanical and electrical remodelling of the atria.

**Keywords:** atrial fibrillation, maze surgery, atrial remodelling.

**Conflict of interest:** the author declares no conflict of interest.

**For citation:** Antipov G.N., Postol A.S., Kotov S.N., Makarova M.O., Shneider Yu.A. Atrial remodelling comparison after maze-3 and cryo-maze procedures in combined cardiac interventions: a retrospective study. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022; 29(2): 14–27. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-2-14-27>

Submitted 21.12.2021

Revised 01.03.2022

Published 28.04.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Процедура «лабиринт» была разработана для устранения фибрилляции предсердий (ФП), восстановления нормального синусового ритма и сократительной функции предсердий [1–3]. Многие авторы указывают на восстановление сократимости предсердий у большинства пациентов после хирургического лечения ФП, особенно на фоне удержания регулярного синусового ритма [3–8]. При этом имеются противоречивые данные относительно степени восстановления и ремоделирования предсердий в зависимости от использованной методики [9, 10]. Есть мнение, что после “cut-and-sew” процедуры происходит фиброзное изменение предсердий и не происходит восстановления их сократительной способности на фоне отсутствия ремоделирования, что ведет к уменьшению вклада предсердий во время их систолы (в норме до 20%) [11–13].

Для оценки степени ремоделирования предсердий используется Допплер-эхокардиография с оценкой ультразвуковых параметров до и после операции в различные сроки наблюдения<sup>1</sup> [14–16]. Основными из них являются: размер левого предсердия (ЛП) в апикальной позиции, объем ЛП, размер правого предсердия (ПП) в парастернальной позиции по короткой оси, размер ПП в апикальной позиции, площадь ПП из апикальной 4-камерной позиции, фракция опустошения предсердий. Для оценки сократимости

предсердий определяют наличие и соотношение E/A волн. При наличии только пика E говорят об однопиковом потоке, однако сокращение предсердий эффективно, когда обнаруживается пик A в трансклапанном потоке. Если транспортная функция предсердий не восстанавливается, волна A не определяется и преимущества, вытекающие из хирургического лечения ФП, могут быть лишь незначительными, поскольку, с одной стороны, застой крови в предсердиях сохраняется, тем самым сохраняя неизменный риск тромбоза, а с другой стороны, гемодинамические показатели сердца продолжают ухудшаться в результате потери вклада предсердий в сердечный выброс.

Для наиболее точного определения сократимости предсердий показано использование speckle-tracking эхокардиографии — количественной ультразвуковой методики точной оценки функции миокарда путем анализа движения спеклов, выявленных на обычных двухмерных сонограммах [11, 17, 18]. Несмотря на то что этот новый метод был введен исключительно для анализа функции левого желудочка, несколько исследований недавно расширили поле его применения и в других камерах сердца, например в левом предсердии [19]. Так как консервативное лечение ФП, как правило, неэффективно или дает нестойкий, кратковременный эффект, наибольший интерес исследователей

<sup>1</sup> Балахонова Т.В., Горохова С.Г., Саидова М.В., Смольянинова Н.Г., Александрова-Тобенкова Е.С., Аракелянц А.А., Попова Е.Ю., Родионова Л.В. *Ультразвуковое исследование сердца и сосудов: практическое пособие*. 2-е изд., доп. и расшир. М.: Эксмо, 2015. 456 с.

сфокусирован именно на результатах хирургического лечения данной патологии. В нашей работе мы попытались изучить вопросы послеоперационного ремоделирования предсердий путем ретроспективного неконтролируемого исследования с прерванным временным рядом двух групп пациентов, отобранных с помощью метода псевдорандомизации в зависимости от варианта хирургического лечения ФП с удерживаемым регулярным ритмом сердца.

**Цель исследования** — сравнение ремоделирования предсердий после операции «лабиринт-3» (“cut-and-sew”) и ее варианта — двухпредсердного криолабиринта с помощью двухмерной эхокардиографии.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Ретроспективное неконтролируемое исследование с прерванным временным рядом двух групп пациентов, отобранных с помощью метода псевдорандомизации в зависимости от варианта хирургического лечения ФП с удерживаемым регулярным ритмом сердца.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения

Так как для оценки ремоделирования предсердий и восстановления их сократимости необходимо анализировать данные пациентов с восстановленным и удерживаемым синусовым ритмом, то этот показатель явился главным критерием включения с ретроспективным формированием групп.

#### Критерии не включения

Все пациенты, не прошедшие псевдорандомизацию.

#### Критерии исключения

Разница по срокам наблюдения была обусловлена тем, что первое вмешательство мы выполняли с 2012 по 2016 г., а второе выполняем начиная с 2020 года. Между этими сроками, с 2017 по 2019 год, выполнялась только левопредсердная часть лабиринта-3. Эту группу исключили из исследования ввиду отсутствия вмешательства на правом предсердии.

### Условия проведения

Работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Калининград) (ФГБУ «ФЦВМТ» Минздрава России (г. Калининград)). Средний срок наблюдения составил 6 (1–17) месяцев.

### Продолжительность исследования

Включение пациентов в исследование осуществлялось с 2012 по 2021 год. Продолжительность периода наблюдения была равна 6 (1–17) месяцев.

### Описание медицинского вмешательства

#### Хирургические аспекты выполненных вмешательств

После стандартной бикавальной канюляции в условиях нормотермии выполнялось пережатие аорты и холодовая кардиopleгия ДельНидо. Далее вскрывались оба предсердия и выполнялась либо схема классического двухпредсердного лабиринта-3 (“cut-and-sew”) (2012–2016 гг.), либо двухпредсердного криолабиринта по схеме McCarthy (2020–2021 гг.). При лабиринте-3 линию выполняли с помощью криозонда на фиброзное кольцо митрального клапана (МК) с перерывным наложением на коронарный синус снаружи и внутри ЛП и трикуспидального клапана (ТК). Для нанесения криолиний использовался электрод Cryolce Cryoablation Probe (Isolator Synergy, AtriCure Inc., Мэйсон, Огайо, США). После этого выполнялось сочетанное вмешательство на сердце. В качестве коррекции митрального порока в большинстве случаев выполняли редуцирующую пластику МК. Аннулопластику ТК выполняли по методике ДеВега нитью этибонд 2–0 с прокладками. Удовлетворительной считали пластику МК и ТК при I степени регургитации на контрольной транспищеводной эхокардиографии. При коронарном шунтировании старались у большинства пациентов использовать 2 ВГА, коэффициент шунтирования 2,1. Операция завершалась по стандартной методике завершения кардиохирургических вмешательств.

### Послеоперационный период

В послеоперационном периоде всем пациентам проводилась насыщающая и поддерживающая терапия кордароном по схеме 1200 мг/24 ч внутривенно в первый послеоперационный день, затем по 200 мг перорально каждые 8 часов до выписки из стационара, а затем по 200 мг ежедневно в течение трех-шести месяцев.

У пациентов, у которых наблюдался СР или эктопический предсердный ритм со скоростью ниже 70 ударов в минуту, использовали временный электрокардиостимулятор (ВЭКС) на уровне 80 ударов в минуту с целью предотвращения возникновения наджелудочковых эктопических сокращений, возникновения ФП и содействия восстановлению электрической активности предсердий. В случаях возникновения послеоперационных рецидивов предсердной тахикардии, не поддающихся медикаментозному лечению, выполнялась электроимпульсная терапия.

## Исходы исследования

### Основной исход исследования

Выполнить сравнение результатов ремоделирования предсердий после процедур «лабиринт-3» и «криолабиринт» при сочетанных вмешательствах на сердце.

### Дополнительный исход исследования

Дополнительные исходы исследования не предусматривались.

### Методы регистрации исходов

Все пациенты имели пароксизмальную, персистирующую и длительно персистирующую ФП до операции. Средняя продолжительность ФП до операции составила 27,4 месяца (1–200 мес.) в первой группе и 32 (1–540) мес. во второй. Показаниями для выполнения процедуры «лабиринт-3» являлись: неэффективность антиаритмической терапии и необходимость выполнения сочетанных процедур на сердце в соответствии с последними рекомендациями по лечению ФП (ACC/AHA Guidelines 2019) [20].

В раннем послеоперационном периоде сердечный ритм контролировался с помощью стандартной 12-канальной электрокардиографии (ЭКГ). Далее в различные сроки наблюдения ЭКГ дополнялась 24-часовым холтеровским мониторингом по показаниям. Всем пациентам выполнялась стандартная двумерная трансторакальная эхокардиография с помощью ультразвуковой системы Philips (Epiq 7, Кембридж, Массачусетс, США). Оценивались структурные изменения предсердий и динамика их сократимости и ремоделирования в различные сроки отдаленного наблюдения. Скорость трансмитрального потока измерялась на уровне МК из апикальной четырехкамерной позиции с определением пиковой скорости ранней волны наполнения (волна E) и поздней волны наполнения (волна A). Было получено соотношение E/A, представляющее вклад предсердий в диастолическое наполнение желудочков. Каждое измерение было получено в среднем от 6 до 8 последовательных ударов. При этом пик волны A  $\geq 10$  см/с указывал на эхокардиографическое подтверждение эффективного сокращения предсердий.

### Формирование групп исследования

Из-за различий сроков отдаленного наблюдения была проведена псевдорандомизация (Propensity score matching) по принципу «ближайший сосед» с использованием метода логистической регрессии. Для проведения исследования отбирались пациенты, перенесшие открытые кардиохирургические вмешательства (клапанная коррекция и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС)) в сочетании с хирургиче-

ским лечением ФП по классической двухпредсердной методике (“cut-and-sew”) «лабиринт-3» (217 пациентов) и двухпредсердной методике «криолабиринт» в модификации McCarthy (113 пациентов) с 2012 по 2021 г. С использованием программы GPower v.3.1 был определен объем обеих выборок для групп сравнения, учитывая необходимость использования  $\chi^2$  теста из-за ненормального распределения всех ультразвуковых характеристик (рис. 1). Таким образом, было отобрано по 50 человек в каждой группе.

### Статистическая обработка

#### Принципы расчета размера выборки

Расчет размера выборки производился на основании проведенной псевдорандомизации с использованием статистического пакета GPower v.3.1.

#### Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics 21.0 (Чикаго, Иллинойс, США). Проверка соответствия показателей переменных нормальному распределению внутри выборок проводилась с помощью разведочного анализа с включением критериев Шапиро — Уилка, Колмогорова — Смирнова, гистограмм, Q–Q-графиков. Показатели с нормальным распределением представлены в виде среднего значения по выборке и его стандартного отклонения ( $\bar{x} \pm sd$ ). Показатели с распределением, отличающимся от нормального, представлены в виде медианы и минимальными и максимальными значениями (Me, (min-max значения)).

При нормальном распределении количественных показателей для проверки нулевой гипотезы ( $H_0$ ) использовались парные  $t$ -критерии Стьюдента для связанных и несвязанных выборок. При распределении, отличающемся от нормального, для оценки статистически достоверной разницы между номинативными показателями использовали метод  $\chi^2$  (Chi square); для оценки количественных показателей двух несвязанных выборок  $U$ -критерий Манна — Уитни, для связанных выборок —  $W$ -критерий Вилкоксона. Для определения степени выраженности взаимосвязей между показателями использовали корреляционный анализ с подсчетом коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ) и его достоверности (при  $p < 0,05$  корреляционная взаимосвязь считалась достоверной) при параметрическом распределении и коэффициент корреляции Спирмена при непараметрическом распределении (либо если обе переменные ранговые). Различия показателей между группами определялись как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

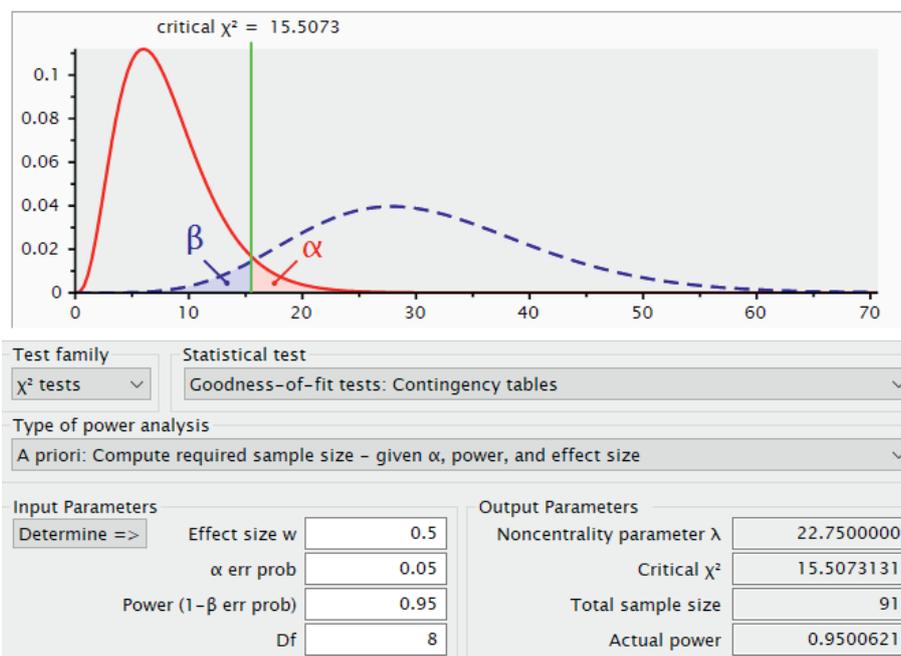


Рис. 1. Определение объема выборок по группам.  
Fig. 1. Sample determination in cohorts.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика пациентов

Клиническая характеристика и функциональный статус пациентов показаны в таблице 1. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующей патологии и другим параметрам. Исходно большинство пациентов находилось в III функциональном классе сердечной недостаточности по NYHA (New York Heart Association Functional Classification), преобладали лица мужского пола, пациентов с I ФК не было.

### Основные результаты исследования

В большинстве случаев, около 60%, это были пациенты с изолированными клапанными пороками, в 26–28% случаев — с изолированной ишемической болезнью сердца (ИБС), в остальных 14% случаев имели и клапанную патологию, и ИБС. Спектр сочетанных вмешательств и интраоперационные данные представлены в таблице 2.

При анализе результатов интра- и послеоперационных данных определили следующие статистически значимые различия: более длительную продолжительность ишемии миокарда в первой группе ( $p = 0,015$ ), более частое применение инотропной поддержки в первой группе ( $p = 0,046$ ) и больший объем кровопотери в первые сутки наблюдения, также в первой группе ( $p = 0,005$ ). Данные представлены в таблице 3.

Так как все операции были сочетанными, то, в соответствии с рекомендациями по лечению ФП (ACC/ANA Guidelines 2019), хирургическое

лечение ФП выполнялось при неэффективности антиаритмической терапии и необходимости выполнения сочетанных процедур на сердце. В таблице 4 представлено сравнение данных Эхо-КГ у пациентов обеих групп до операции.

При проведении внутрigrupпового сравнительного анализа получены статистически значимые изменения эхокардиографических параметров до и после операции в обеих группах. Это говорит о том, что процессы ремоделирования происходят в обоих предсердиях и после операции «лабиринт-3», и после процедуры «криолабиринт». При этом в результате межгруппового сравнения полученные нами данные Эхо-КГ показывают более значимое ремоделирование предсердий в отдаленные сроки наблюдения после процедуры «лабиринт-3» (табл. 5).

При межгрупповом сравнении статистически более выраженное ремоделирование происходит после процедуры «лабиринт-3». Полученные значения группы 1 против группы 2: средний объем левого предсердия 120 и 125 мл<sup>3</sup> ( $p = 0,011$ ), размер левого предсердия в апикальной позиции 52 и 53 мм ( $p = 0,023$ ), размер правого предсердия в апикальной позиции 58 и 62 мм ( $p = 0,004$ ), размер правого предсердия в парастернальной позиции по короткой оси 43 и 45 мм ( $p = 0,004$ ), площадь правого предсердия из апикальной 4-камерной позиции 25 и 28 см<sup>2</sup> ( $p = 0,007$ ). Пациенты с удерживанием регулярного предсердного ритма по данным долговременных наблюдений имели позитивные показатели восстановления систолической функции предсердий (отношение E/A увеличивалось в среднем до 1,5) в обеих группах сравнения.



Таблица 3. Интра- и послеоперационные данные пациентов  
Table 3. Intra- and postoperative patient values

	Группа 1 (n = 50)	Группа 2 (n = 50)	P-value
Время искусственного кровообращения, Ме, мин	106 (56–292)	98 (55–364)	0,679
Продолжительность ишемии миокарда, Ме, мин	82 (35–156)	74 (12–250)	<b>0,015</b>
Инотропная поддержка, n	31 (62%)	21 (42%)	<b>0,046</b>
Объем дренажного отделяемого в первые сутки после операции, Ме, мл <sup>3</sup>	650 (230–2000)	552 (230–1770)	<b>0,005</b>
Кровотечение, n	4 (8%)	1 (2%)	0,169
ВЭКС, n	35 (70%)	30 (60%)	0,295

Примечание: ВЭКС — временный электрокардиостимулятор, ОНМК — острые нарушения мозгового кровообращения, ОССН — острая сердечно-сосудистая недостаточность, СПОН — синдром полиорганной недостаточности.

Note: ВЭКС — temporary pacemaker, ОНМК — acute cerebrovascular accident, ОССН — acute cardiovascular failure, СПОН — multiple organ failure syndrome.

Таблица 4. Сравнение данных эхокардиографии у пациентов обеих групп до операции  
Table 4. Preoperative echocardiography comparison between cohorts.

Параметр	Группа 1 (n = 50)	Группа 2 (n = 50)	P-value
КДО ЛП, Ме мл <sup>3</sup>	131 (50–450)	143 (55–560)	0,231
Размер ЛП в апикальной позиции, мм	60 (34–113)	61 (34–120)	0,407
Размер ПП в апикальной позиции, Ме, мм	60 (34–97)	63 (37–93)	0,117
Размер ПП в парастернальной позиции по короткой оси, Ме, мм	45 (29–73)	47 (35–72)	0,099
Площадь ПП из апикальной 4-камерной позиции, Ме, см <sup>2</sup>	27,00 (9,86–70,80)	29,00 (13,00–69,8)	0,199
ФВ ЛЖ, Ме, %	45 (29–73)	48 (35–72)	0,762

Примечание: ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.  
Note: ЛП — left atrium, ПП — right atrium, ФВ ЛЖ — left ventricular ejection fraction.

Таблица 5. Сравнение данных эхокардиографии у пациентов обеих групп после операции в отдаленные сроки наблюдения  
Table 5. Long-term postoperative echocardiography comparison between cohorts

Параметр	Группа 1 (n = 50)	Группа 2 (n = 50)	P-value
Объем ЛП, Ме, мл <sup>3</sup>	120 (50–230)	125 (60–380)	<b>0,011</b>
Размер ЛП в апикальной позиции, Ме, мм	52 (34–96)	53 (34–113)	<b>0,023</b>
Размер ПП в апикальной позиции, Ме, мм	58 (35–77)	62 (42–95)	<b>0,004</b>
Размер ПП в парастернальной позиции по короткой оси, Ме, мм	43 (29–65)	45 (31–72)	<b>0,004</b>
Площадь ПП из апикальной 4-камерной позиции, Ме, см <sup>2</sup>	25,0 (10,0–54,8)	28,0 (13,0–68,4)	<b>0,007</b>
ФВ ЛЖ, Ме, %	43 (29–65)	45 (31–72)	0,527

Примечание: ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.  
Note: ЛП — left atrium, ПП — right atrium, ФВ ЛЖ — left ventricular ejection fraction.

них работ мы показали значимость выполнения именно двухпредсердной методики «лабиринт», так как отметили значительную разницу в сроках до потребности имплантации пациентам постоянного ЭКС по сравнению с изолированной левопредсердной методикой [28]. Полученные данные позволили сделать заключение, что хирургическое воздействие в правом предсердии способствует сохранению спонтанной регуляции

сердечного ритма до формирования потребности в постоянном ЭКС [28]. Это, по нашему мнению, является очень значимым фактором, диктующим необходимость выполнения вмешательства в том или ином виде на обоих предсердиях.

В нашем исследовании мы сосредоточили внимание на анализе ремоделирования обоих предсердий после двух вариантов двухпредсердных вмешательств. Восстановление сократимости

предсердий у пациентов происходило при наличии сохранного регулярного предсердного ритма с увеличением во времени. Представленная закономерность подчеркивает необходимость длительного наблюдения за состоянием предсердного ритма и клинического статуса пациентов. Это может иметь большое значение, поскольку оценка наличия регулярного предсердного ритма определяет сроки возможного прекращения антикоагулянтной и антиаритмической терапии.

Возможно, сократимость ЛП является вторичным явлением, которое следует за восстановлением СР (не во всех случаях) и, следовательно, способствует сохранению СР, в то время как раннее появление СР может быть временным событием, не обязательно подразумевающим стабильность ритма. В этом случае главным фактором представляется выраженность структурного ремоделирования предсердий, протяженных фиброзных включений в структуре миокарда предсердий. Наличие таковых снижает вероятность восстановления транспортной функции предсердий.

#### Ограничения исследования

Важным ограничением исследования является ограниченный размер выборки, который не позволяет сделать окончательные выводы. Мы считаем, что наши предварительные результаты должны быть подтверждены более крупными исследованиями, чтобы лучше описать негативное влияние длительно существующей аритмии на эффективность хирургического лечения ФП.

#### Обсуждение основного результата исследования

Хирургическое лечение ФП претерпело ряд модификаций в течение последних нескольких десятилетий, и на сегодняшний день его «золотым стандартом» является операция «лабиринт-3», несмотря на более длительное время ишемии миокарда и значительные риски кровотечения [7, 21, 22]. Именно по этой причине постепенно разрабатываются альтернативные источники энергии (криоабляция и радиочастотная абляция) и упрощаются схемы абляции [23–25]. Важной целью всех вариантов процедуры «лабиринт» является устранение аритмии, чтобы восстановить сократимость предсердий для улучшения их транспортной функции. Положительное ремоделирование предсердий на фоне синусового ритма способствует увеличению ударного объема и влияет на формирование тромбов, минимизируя тромбозмимические события [6, 24, 26].

Левое предсердие участвует в заполнении левого желудочка посредством трех компонентов: фаза резервуара во время систолы, фаза кондуита во время ранней диастолы, а также

фаза активной сократимости во время поздней диастолы [7]. Бустерная функция увеличенного ЛП является одним из механизмов, компенсирующих сниженное ранее заполнение, в то время как потеря предсердного вклада уменьшает сердечный выброс на 15–20% [2, 3, 7].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из предположения, что восстановление СР и сократимости ЛП представляют собой две неразрывные части одного и того же процесса, мы попытались углубленно изучить возможные предикторы восстановления и поддержания транспортной функции предсердий в отдаленном периоде. Считаем, что изучение предикторов удерживания синусового ритма и восстановления транспортной функции предсердий помогут сделать отбор пациентов более персонализированным. Более того, в будущем исследования будут посвящены изучению степени деформации и трехмерного изменения сократимости предсердий на основании прогрессивного Speckle-tracking метода ультразвуковой визуализации полостей сердца, возможно, в сочетании с генетическими и нейрогуморальными механизмами, для определения дооперационных показаний для того или иного метода хирургического лечения ФП для достижения наилучших результатов [3].

#### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Этическая экспертиза протокола исследования не проводилась. Соответствие выполненного исследования этическим принципам подтверждено на заседании этического комитета федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Калининград, Калининградское шоссе, д. 4), протокол № 4 от 01.11.2021 года.

#### COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

No expert evaluation of the trial protocol has been requested. The research compliance with ethical standards has been approved by the Committee for Ethics of the Federal Centre for High Medicine Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation (Kaliningrad) (Kaliningradskoe Shosse, 4), Minutes No. 4 of 01.11.2021.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

#### FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А., Климчук И.Я. Недостаточность митрального клапана у пациентов с фибрилляцией предсердий. Современное состояние проблемы, подход к диагностике и комплексному хирургическому лечению. *Анналы аритмологии*. 2015; 12(4): 201–214. DOI: 10.15275/annaritmol.2015.4.2
2. Cox J.L., Malaisrie S.C., Kislitsina O.N., McCarthy P.M. The electrophysiologic basis for lesions of the contemporary Maze operation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019; 157(2): 584–590. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.007
3. Kislitsina O.N., Cox J.L., Shah S.J., Malaisrie S.C., Kruse J., Liu M., Andrei A.C., McCarthy P.M. Preoperative left atrial strain abnormalities are associated with the development of postoperative atrial fibrillation following isolated coronary artery bypass surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2020: S0022-5223(20)32812-9. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.09.130
4. Abu-Omar Y., Thorpe B.S., Freeman C., Mills C., Stoneman V.E.A., Gopalan D., Rana B., Spyt T.J., Sharples L.D., Nashef S.A.M. Recovery of Left Atrial Contractile Function After Maze Surgery in Persistent Longstanding Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70(18): 2309–2311. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.073
5. Nitta T., Ishii Y., Fujii M., Miyagi Y., Sakamoto S., Hiromoto A., Imura H. Restoration of sinus rhythm and atrial transport function after the maze procedure: U lesion set versus box lesion set. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2016; 151(4): 1062–1069. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.10.108
6. Loardi C., Alamanni F., Galli C., Naliato M., Veglia F., Zanobini M., Pepi M. Surgical treatment of concomitant atrial fibrillation: focus onto atrial contractility. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 274817. DOI: 10.1155/2015/274817
7. Бокерия Л.А., Турдубаев А.К., Макаренко В.Н., Меликулов А.Х., Мироненко М.Ю., Сергеев А.В. Оценка ремоделирования предсердий у пациентов после операции «лабиринт». *Анналы аритмологии*. 2017; 14(3): 136–141. DOI: 10.15275/annaritmol.2017.3.2
8. Ünlü S., Yamak B.A., Sezenöz B., Şahinarslan A., Arınsoy S.T. Left atrial contractile longitudinal strain determines intrinsic left atrial function regardless of load status and left ventricular deformation. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2021; 37(11): 3245–3253. DOI: 10.1007/s10554-021-02324-x
9. Buber J., Luria D., Sternik L., Kuperstein R., Grupper A., Goldenberg I., Raanani E., Feinberg M.S., Nof E., Eldar M., Glikson M. Morphological features of the P-waves at surface electrocardiogram as surrogate to mechanical function of the left atrium following a successful modified maze procedure. *Europace.* 2014; 16(4): 578–586. DOI: 10.1093/europace/eut248
10. Jeong D.S., Sung K., Kim W.S., Keumhee Cho C., Park P.W. Randomized Trial of Concomitant Maze Procedure Using Nitrous Oxide- Versus Argon-Based Cryoablation. *Ann. Thorac. Surg.* 2019; 108(1): 30–36. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.01.005
11. Barmano N., Charitakis E., Karlsson J.E., Nystrom F.H., Walfridsson H., Walfridsson U. Predictors of improvement in arrhythmia-specific symptoms and health-related quality of life after catheter ablation of atrial fibrillation. *Clin. Cardiol.* 2019; 42(2): 247–255. DOI: 10.1002/clc.23134
12. Goldenthal I.L., Sciacca R.R., Riga T., Bakken S., Baumeister M., Biviano A.B., Dizon J.M., Wang D., Wang K.C., Whang W., Hickey K.T., Garan H. Recurrent atrial fibrillation/flutter detection after ablation or cardioversion using the AliveCor KardiaMobile device: iHEART results. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2019; 30(11): 2220–2228. DOI: 10.1111/jce.14160
13. Tian X., Zhang X.J., Yuan Y.F., Li C.Y., Zhou L.X., Gao B.L. Morphological and functional parameters of left atrial appendage play a greater role in atrial fibrillation relapse after radiofrequency ablation. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 8072. DOI: 10.1038/s41598-020-65056-3
14. Morris D.A., Belyavskiy E., Aravind-Kumar R., Kropf M., Frydas A., Braunauer K., Marquez E., Krisper M., Lindhorst R., Osmanoglou E., Boldt L.H., Blaschke F., Haverkamp W., Tschöpe C., Edelmann F., Pieske B., Pieske-Kraigher E. Potential usefulness and clinical relevance of adding left atrial strain to left atrial volume index in the detection of left ventricular diastolic dysfunction. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2018; 11(10): 1405–1415. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.07.029
15. Bandera F., Mollo A., Frigelli M., Guglielmi G., Ventrella N., Pastore M.C., Cameli M., Guazzi M. Cardiac imaging for the assessment of left atrial mechanics across heart failure stages. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022 Jan 13; 8: 750139. DOI: 10.3389/fcvm.2021.750139. PMID: 35096989. PMCID: PMC8792604
16. Nishimura R.A., Borlaug B.A. Diastology for the clinician. *J. Cardiol.* 2019; 73(6): 445–452. DOI: 10.1016/j.jjcc.2019.03.002
17. Luis S.A., Pellikka P.A. Is Speckle Tracking Imaging Ready for Prime Time in Current Echo Clinical Practice? *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2018; 61(5–6): 437–445. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.11.001
18. Mandoli G.E., Pastore M.C., Vasilijevaite K., Cameli P., D'Ascenzi F., Focardi M., Mondillo S., Cameli M. Speckle tracking stress echocardiography: A valuable diagnostic technique or a burden for everyday practice? *Echocardiography.* 2020; 37(12): 2123–2129. DOI: 10.1111/echo.14894
19. Cameli M., Mandoli G.E., Loiacono F., Sparla S., Iardino E., Mondillo S. Left atrial strain: A useful index in atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2016; 220: 208–213. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.197
20. January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr, Ellinor P.T., Ezekowitz M.D., Field M.E., Furie K.L., Heidenreich P.A., Murray K.T., Shea J.B., Tracy C.M., Yancy C.W. 2019 AHA/

- ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019; 140(2): e125–e151. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665.
21. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Фатулаев З.Ф., Климчук И.Я., МIRONENKO М.Ю., Диасамидзе К.Э., Санакоев М.К., Шварц В.А. Методика операции «лабиринт IIIб» в хирургии фибрилляции предсердий, осложненной аритмогенной митральной недостаточностью. *Анналы аритмологии*. 2020; 17(2): 68–83. DOI: 10.15275/annaritmol.2020.2.1
  22. Cox J.L., Churyla A., Malaisrie S.C., Pham D.T., Kruse J., Kislitsina O.N., McCarthy P.M. A hybrid maze procedure for long-standing persistent atrial fibrillation. *Ann. Thorac. Surg.* 2019; 107(2): 610–618. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.06.064
  23. Kim J.H., Choi J.B., Kuh J.H. Right atrial reduction plasty associated with the cox-maze procedure. *J. Card. Surg.* 2015; 30(6): 544–546. DOI: 10.1111/jocs.12542
  24. Jin Y., Wang H.S., Han J.S., Zhang J., Zhang Y.J., Xin F.R., Yu Y., Zhao Y. Recovery of atrial contractile function after cut-and-sew maze for long-standing persistent valvular atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2021; 324: 84–89. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.09.010
  25. Soucek F., Starek Z. Use of bipolar radiofrequency catheter ablation in the treatment of cardiac arrhythmias. *Curr. Cardiol. Rev.* 2018; 14(3): 185–191. DOI: 10.2174/1573403X14666180524100608
  26. Zheng Z., Yao Y., Li H., Zheng L., Liu S., Lin H., Duan F. Simultaneous hybrid maze procedure for long-standing persistent atrial fibrillation with dilated atrium. *JTCVS Tech.* 2020; 5: 34–42. DOI: 10.1016/j.xjtc.2020.10.015
  27. Barbukhatti K.O., Boldyrev S.Y., Antipov G.N., Porhanov V.A. First experience of cardiac autotransplantation for giant left atrium treatment. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2009; 8(1): 173–175. DOI: 10.1510/icvts.2008.186718
  28. Антипов Г.Н., Постол А.С., Котов С.Н., Макарова М.О., Шнейдер Ю.А. Анализ причин и частоты имплантации кардиостимуляторов после различных вариантов хирургического лечения фибрилляции предсердий при сочетанных операциях на сердце. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2021; 9(4): 48–56. DOI: 10.33029/2308-1198-2021-9-4-48-56

## REFERENCES

1. Bockeria L.A., Klimchuk I.Y. Mitral regurgitation in patients with atrial fibrillation. Current state of the problem, approaches to diagnosis and complex surgical treatment. *Annaly Aritmologii*. 2015; 12(4): 201–214 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15275/annaritmol.2015.4.2
2. Cox J.L., Malaisrie S.C., Kislitsina O.N., McCarthy P.M. The electrophysiologic basis for lesions of the contemporary Maze operation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019; 157(2): 584–590. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.007
3. Kislitsina O.N., Cox J.L., Shah S.J., Malaisrie S.C., Kruse J., Liu M., Andrei A.C., McCarthy P.M. Preoperative left atrial strain abnormalities are associated with the development of postoperative atrial fibrillation following isolated coronary artery bypass surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2020; S0022-5223(20)32812-9. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.09.130
4. Abu-Omar Y., Thorpe B.S., Freeman C., Mills C., Stoneman V.E.A., Gopalan D., Rana B., Spyt T.J., Sharples L.D., Nashef S.A.M. Recovery of Left Atrial Contractile Function After Maze Surgery in Persistent Longstanding Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70(18): 2309–2311. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.073
5. Nitta T., Ishii Y., Fujii M., Miyagi Y., Sakamoto S., Hiromoto A., Imura H. Restoration of sinus rhythm and atrial transport function after the maze procedure: U lesion set versus box lesion set. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2016; 151(4): 1062–1069. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.10.108
6. Loardi C., Alamanni F., Galli C., Naliato M., Veglia F., Zanobini M., Pepi M. Surgical treatment of concomitant atrial fibrillation: focus onto atrial contractility. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 274817. DOI: 10.1155/2015/274817
7. Bockeria L.A., Turdubaev A.K., Makarenko V.N., Melikulov A.Kh., Mironenko M.Yu., Sergeev A.V. Evaluation of atrial remodeling in patients after maze procedure. *Annaly Aritmologii*. 2017; 14(3): 136–141 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15275/annaritmol.2017.3.2
8. Ünlü S., Yamak B.A., Sezenöz B., Şahinarslan A., Arinsoy S.T. Left atrial contractile longitudinal strain determines intrinsic left atrial function regardless of load status and left ventricular deformation. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2021; 37(11): 3245–3253. DOI: 10.1007/s10554-021-02324-x
9. Buber J., Luria D., Sternik L., Kuperstein R., Grupper A., Goldenberg I., Raanani E., Feinberg M.S., Nof E., Eldar M., Glikson M. Morphological features of the P-waves at surface electrocardiogram as surrogate to mechanical function of the left atrium following a successful modified maze procedure. *Europace*. 2014; 16(4): 578–586. DOI: 10.1093/europace/eut248
10. Jeong D.S., Sung K., Kim W.S., Keumhee Cho C., Park P.W. Randomized Trial of Concomitant Maze Procedure Using Nitrous Oxide- Versus Argon-Based Cryoablation. *Ann. Thorac. Surg.* 2019; 108(1): 30–36. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.01.005
11. Barmano N., Charitakis E., Karlsson J.E., Nystrom F.H., Walfridsson H., Walfridsson U. Predictors of improvement in arrhythmia-specific symptoms and

- health-related quality of life after catheter ablation of atrial fibrillation. *Clin. Cardiol.* 2019; 42(2): 247–255. DOI: 10.1002/clc.23134
12. Goldenthal I.L., Sciacca R.R., Riga T., Bakken S., Baumeister M., Biviano A.B., Dizon J.M., Wang D., Wang K.C., Whang W., Hickey K.T., Garan H. Recurrent atrial fibrillation/flutter detection after ablation or cardioversion using the AliveCor KardiaMobile device: iHEART results. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2019; 30(11): 2220–2228. DOI: 10.1111/jce.14160
  13. Tian X., Zhang X.J., Yuan Y.F., Li C.Y., Zhou L.X., Gao B.L. Morphological and functional parameters of left atrial appendage play a greater role in atrial fibrillation relapse after radiofrequency ablation. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 8072. DOI: 10.1038/s41598-020-65056-3
  14. Morris D.A., Belyavskiy E., Aravind-Kumar R., Kropf M., Frydas A., Braunauer K., Marquez E., Krisper M., Lindhorst R., Osmanoglou E., Boldt L.H., Blaschke F., Haverkamp W., Tschöpe C., Edelmann F., Pieske B., Pieske-Kraigher E. Potential usefulness and clinical relevance of adding left atrial strain to left atrial volume index in the detection of left ventricular diastolic dysfunction. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2018; 11(10): 1405–1415. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.07.029
  15. Bandera F., Mollo A., Frigelli M., Guglielmi G., Ventrella N., Pastore M.C., Cameli M., Guazzi M. Cardiac imaging for the assessment of left atrial mechanics across heart failure stages. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022 Jan 13;8:750139. DOI: 10.3389/fcvm.2021.750139. PMID: 35096989. PMCID: PMC8792604
  16. Nishimura R.A., Borlaug B.A. Diastology for the clinician. *J. Cardiol.* 2019; 73(6): 445–452. DOI: 10.1016/j.jjcc.2019.03.002
  17. Luis S.A., Pellikka P.A. Is Speckle Tracking Imaging Ready for Prime Time in Current Echo Clinical Practice? *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2018; 61(5–6): 437–445. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.11.001
  18. Mandoli G.E., Pastore M.C., Vasilijevaite K., Cameli P., D'Ascenzi F., Focardi M., Mondillo S., Cameli M. Speckle tracking stress echocardiography: A valuable diagnostic technique or a burden for everyday practice? *Echocardiography.* 2020; 37(12): 2123–2129. DOI: 10.1111/echo.14894
  19. Cameli M., Mandoli G.E., Loiacono F., Sparla S., Iardino E., Mondillo S. Left atrial strain: A useful index in atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2016; 220: 208–213. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.197
  20. January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr, Ellinor P.T., Ezekowitz M.D., Field M.E., Furie K.L., Heidenreich P.A., Murray K.T., Shea J.B., Tracy C.M., Yancy C.W. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2019; 140(2): e125–e151. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665
  21. Bockeria L.A., Bockeria O.L., Fatulaev Z.F., Klimchuk I.Ya., Mironenko M.Yu., Diasamidze K.E., Sanakoev M.K., Shvartz V.A. Maze IIB method in surgery for atrial fibrillation complicated by arrhythmogenic mitral regurgitation. *Annaly Aritmologii.* 2020; 17(2): 68–83 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15275/annaritmol.2020.2.1
  22. Cox J.L., Churyla A., Malaisrie S.C., Pham D.T., Kruse J., Kislitsina O.N., McCarthy P.M. A hybrid maze procedure for long-standing persistent atrial fibrillation. *Ann. Thorac. Surg.* 2019; 107(2): 610–618. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.06.064
  23. Kim J.H., Choi J.B., Kuh J.H. Right atrial reduction plasty associated with the cox-maze procedure. *J. Card. Surg.* 2015; 30(6): 544–546. DOI: 10.1111/jocs.12542
  24. Jin Y., Wang H.S., Han J.S., Zhang J., Zhang Y.J., Xin F.R., Yu Y., Zhao Y. Recovery of atrial contractile function after cut-and-sew maze for long-standing persistent valvular atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2021; 324: 84–89. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.09.010
  25. Soucek F., Starek Z. Use of bipolar radiofrequency catheter ablation in the treatment of cardiac arrhythmias. *Curr. Cardiol. Rev.* 2018; 14(3): 185–191. DOI: 10.2174/1573403X14666180524100608
  26. Zheng Z., Yao Y., Li H., Zheng L., Liu S., Lin H., Duan F. Simultaneous hybrid maze procedure for long-standing persistent atrial fibrillation with dilated atrium. *JTCVS Tech.* 2020; 5: 34–42. DOI: 10.1016/j.xjtc.2020.10.015
  27. Barbukhatti K.O., Boldyrev S.Y., Antipov G.N., Porhanov V.A. First experience of cardiac autotransplantation for giant left atrium treatment. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2009; 8(1): 173–175. DOI: 10.1510/icvts.2008.186718
  28. Antipov G.N., Postol A.S., Kotov S.N., Makarova M.O., Schneider Yu.A. Analysis of the causes and frequency of permanent pacemaker implantation after different variants of surgical treatment of atrial fibrillation with combined cardiac surgery. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal.* 2021; 9 (4): 48–56 (In Russ., English abstract). DOI: 10.33029/2308-1198-2021-9-4-48-56

## ВКЛАД АВТОРОВ

### Антипов Г.Н.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический просмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; создание окончательного варианта рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы,

целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

#### **Постол А.С.**

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

#### **Котов С.Н.**

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

#### **Макарова М.О.**

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; создание окончательного варианта рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

#### **Шнейдер Ю.А.**

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

## **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

#### **Antipov G.N.**

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout; creation of final manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

#### **Postol A.S.**

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

#### **Kotov S.N.**

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

#### **Makarova M.O.**

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout; creation of final manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

**Shneider Yu.A.**

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Антипов Георгий Николаевич\*** — кандидат медицинских наук, заведующий кардиохирургическим отделением № 2 федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: enzo17@mail.ru, тел. +7(981) 461-69-17;

Калининградское шоссе, д. 4, п. Родники, Калининградская область, 238312, Россия.

<https://orcid.org/0000-0002-7704-2669>

**Постол Анжелика Сергеевна** — кандидат медицинских наук, врач отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0983-3773>

**Котов Сергей Николаевич** — заведующий отделением функциональной диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4027-4159>

**Макарова Марина Осеевна** — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры терапии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта».

<https://orcid.org/0000-0001-9007-5273>

**Шнейдер Юрий Александрович** — доктор медицинских наук, профессор; главный врач федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5572-3076>

**Georgy N. Antipov\*** — Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Cardiac Surgery No. 2, Federal Centre for High Medicine Technologies.

Contact information: e-mail: enzo17@mail.ru, tel. +7(981) 461-69-17;

Kaliningradskoe Shosse, 4, Rodniki stlmt., 238312, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-7704-2669>

**Anzhelika S. Postol** — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Complex Heart Rhythm Disturbance and Pacing Surgery, Federal Centre for High Medicine Technologies.

<https://orcid.org/0000-0003-0983-3773>

**Sergey N. Kotov** — Head of the Department of Functional Diagnostics, Federal Centre for High Medicine Technologies.

<https://orcid.org/0000-0002-4027-4159>

**Marina O. Makarova** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Therapy, Immanuel Kant Baltic Federal University.

<https://orcid.org/0000-0001-9007-5273>

**Yuriy A. Shneider** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief Physician, Federal Centre for High Medicine Technologies.

<https://orcid.org/0000-0002-5572-3076>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

# ATRIAL REMODELLING COMPARISON AFTER MAZE-3 AND CRYO-MAZE PROCEDURES IN COMBINED CARDIAC INTERVENTIONS: A RETROSPECTIVE STUDY

Georgy N. Antipov<sup>1,\*</sup>, Anzhelika S. Postol<sup>1</sup>, Sergey N. Kotov<sup>1</sup>, Marina O. Makarova<sup>2</sup>, Yuriy A. Shneider<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Centre for High Medicine Technologies  
Kaliningradskoe Shosse, 4, Rodniki stlmt., 238312, Russia

<sup>2</sup> Immanuel Kant Baltic Federal University  
Nevskogo str., 14, Kaliningrad, 236041, Russia

## ABSTRACT

**Background.** The maze procedure aims to eliminate atrial fibrillation (AF), restore sinus rhythm (SR) and atrial contractility. However, conflicting evidence exists regarding the extent of atrial remodelling in various techniques, which directed the focus of our study.

**Objectives.** An atrial remodelling comparison after a cut-and-sew maze-3 surgery and its bi-atrial cryo-maze modification using 2D echocardiography.

**Methods.** The study is a retrospective uncontrolled interrupted two-cohort time-series trial, with patients selected by pseudorandomisation according to a normal sinus rhythm-maintaining AF surgery method. A total of 217 maze-3 and 113 cryo-maze combined cardiac interventions have been performed within 2012–2021. The interventions included valve repair, coronary artery bypass grafting and their combination. Due to differences in long-term follow-up, the cohorts were pseudorandomised to select by 50 restored vs. maintained sinus rhythm patients using a nearest-neighbour classifier coupled with logistic regression. Mean follow-up period was 6 (1–17) months. The patients had paroxysmal, persistent and longstanding persistent AF. Echocardiography values prior to and long-term post-surgery were further analysed to determine the atrial remodelling dynamics.

**Results.** A statistically significant atrial volume reduction is evident in a long-term within-cohort comparison. Meanwhile, a statistically more pronounced remodelling is observed between cohorts after maze-3 procedure. The cohort 1 vs. 2 estimates are: mean left atrial volume 120/125 mL<sup>3</sup> ( $p = 0.011$ ), left atrial size in apical view 52/53 mm ( $p = 0.023$ ), right atrial size in apical view 58/62 mm ( $p = 0.004$ ), right atrial size in parasternal short axis view 43/45 mm ( $p = 0.004$ ), right atrial area in apical 4-chamber view 25/28 cm<sup>2</sup> ( $p = 0.007$ ). Maintained atrial pacing patients had positive systolic atrial function recovery rates (E/A ratio increased to average 1.5) in the long-term in both comparison cohorts.

**Conclusion.** Remodelling is biatrial after all the maze procedures compared. A more pronounced atrial volume reduction occurs after maze-3 surgery. The presence of sinus rhythm is facilitated by cardiac conduction leading to mechanical and electrical remodelling of the atria.

**Keywords:** atrial fibrillation, maze surgery, atrial remodelling.

**Conflict of interest:** the author declares no conflict of interest.

**For citation:** Antipov G.N., Postol A.S., Kotov S.N., Makarova M.O., Shneider Yu.A. Atrial remodelling comparison after maze-3 and cryo-maze procedures in combined cardiac inter-

ventions: a retrospective study. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022; 29(2): 14–27.  
<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-2-14-27>

Submitted 21.12.2021

Revised 01.03.2022

Published 28.04.2022

# СРАВНЕНИЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ПРОЦЕДУР «ЛАБИРИНТ-3» И «КРИОЛАБИРИНТ» ПРИ СОЧЕТАННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА СЕРДЦЕ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Г.Н. Антипов<sup>1,\*</sup>, А.С. Постол<sup>1</sup>, С.Н. Котов<sup>1</sup>, М.О. Макарова<sup>2</sup>, Ю.А. Шнейдер<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Федеральный центр высоких медицинских технологий»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Калининградское шоссе, д. 4, п. Родники, Калининградская область, 238312, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»  
ул. А. Невского, д. 14, г. Калининград, 236041, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Процедура «лабиринт» направлена на устранение фибрилляции предсердий (ФП), восстановление синусового ритма (СР) и восстановление сократительной функции предсердий. При этом имеются противоречивые данные относительно степени ремоделирования предсердий в зависимости от использованной методики. Исходя из этого определилась цель нашего исследования.

**Цель исследования** — сравнение ремоделирования предсердий после операции «лабиринт-3» (“cut-and-sew”) и ее варианта — двухпредсердного криолабиринта с помощью двухмерной эхокардиографии.

**Методы.** Дизайн исследования — ретроспективное неконтролируемое исследование с прерванным временным рядом двух групп пациентов, отобранных с помощью метода псевдорандомизации в зависимости от варианта хирургического лечения ФП с удерживаемым регулярным ритмом сердца. В период с 2012 по 2021 год выполнено 217 сочетанных вмешательств на сердце по методике «лабиринт-3» и 113 по методике «криолабиринт». Сочетанные вмешательства включали клапанную коррекцию, шунтирование коронарных артерий и их комбинацию. Ввиду различий по срокам отдаленного наблюдения группы подверглись псевдорандомизации с отбором по 50 пациентов с восстановленным и удерживаемым синусовым ритмом в каждой по принципу «ближайший сосед» с использованием метода логистической регрессии. Средний период наблюдения составил 6 (1–17) месяцев. Пациенты имели пароксизмальную, персистирующую и длительно персистирующую формы ФП. Далее был выполнен анализ эхокардиографических показателей до и после операции в отдаленные сроки наблюдения с целью определения динамики ремоделирования предсердий.

**Результаты.** В отдаленные сроки наблюдения происходит статистически значимое уменьшение объемов предсердий при внутригрупповом сравнении. При этом при межгрупповом сравнении статистически более выраженное ремоделирование происходит после процедуры «лабиринт-3». Полученные значения группы 1 против группы 2: средний объем левого предсердия 120 и 125 мл<sup>3</sup> ( $p = 0,011$ ), размер левого предсердия

в апикальной позиции 52 и 53 мм ( $p = 0,023$ ), размер правого предсердия в апикальной позиции 58 и 62 мм ( $p = 0,004$ ), размер правого предсердия в парастернальной позиции по короткой оси 43 и 45 мм ( $p = 0,004$ ), площадь правого предсердия из апикальной 4-камерной позиции 25 и 28 см<sup>2</sup> ( $p = 0,007$ ). Пациенты с удерживанием регулярного предсердного ритма, по данным долговременных наблюдений, имели позитивные показатели восстановления систолической функции предсердий (отношение E/A увеличилось в среднем до 1,5) в обеих группах сравнения.

**Заключение.** После исследованных нами вариантов операций «лабиринт» процессы ремоделирования происходят в обоих предсердиях. Более выраженное уменьшение объемов предсердий происходит после процедуры «лабиринт-3». Наличие синусового ритма характеризуется физиологическим проведением по проводящей системе сердца, что приводит к механическому и электрическому ремоделированию предсердий.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, операция лабиринт, ремоделирование предсердий

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Антипов Г.Н., Постол А.С., Котов С.Н., Макарова М.О., Шнейдер Ю.А. Сравнение ремоделирования предсердий после процедур «лабиринт-3» и «криолабиринт» при сочетанных вмешательствах на сердце: ретроспективное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(2): 14–27. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-2-14-27>

Поступила 21.12.2021

Принята после доработки 01.03.2022

Опубликована 28.04.2022

## INTRODUCTION

The maze procedure was developed in order to eliminate atrial fibrillation (AF) and restore normal sinus rhythm and atrial contractility [1, 2, 3]. Many authors point to the recovery of atrial contractility in most patients following surgical AF treatment, especially in maintaining regular sinus rhythm [3, 4, 5, 6, 7, 8]. However, there is contradictory evidence concerning the efficacy of various techniques to accomplish atrial remodelling and repair [9, 10]. According to some views, fibrous changes in the atria following the “cut-and-sew” procedure prohibit a restoration of their contractility due to the lack of remodeling, which leads to a decrease in the contribution of the atria during their systole (normally up to 20%) [11, 12, 13].

In order to assess the extent of atrial remodelling via estimating the pre — and post-operative ultrasound parameters at variant follow-up terms, Doppler echocardiography is employed<sup>1</sup> [14, 15, 16]. Here, the major parameters comprise: left atrium (LA) size in apical view; LA volume; right atrium (RA) size in parasternal short axis view; RA size in apical view; RA area in apical 4-chamber view; atrial emptying fractions. Atrial contractility is measured by the presence and ratio of E/A waves. Although single peak flow is defined by a sole E peak, atrial contraction is effective when an A peak of interval-

ular flow is detected. The A wave is not detected in non-restored atrial transport; moreover, the advantages of surgical AF treatment may diminish since, on the one hand, the risk of thrombosis remains at persisting atrial blood stasis and, on the other hand, cardiac haemodynamics continues to deteriorate due to a lack of atrial contribution to cardiac output.

Atrial contractility can be most accurately measured with speckle-tracking echocardiography, comprising a quantitative ultrasound imaging technique for accurately analysing the myocardial function by interpreting the speckle motion pattern in conventional 2D sonograms [11, 17, 18]. Although this novel technique was developed exclusively for controlling the left ventricular function, several studies have recently extended it onto other heart chambers, including the left atrium [19]. Since conservative AF treatment is generally ineffective or has an unstable short-lived impact, surgical treatment of this pathology has gained the most research attention. We set out to study postoperative atrial remodelling in a retrospective uncontrolled interrupted two-cohort time-series trial, in which the patients were selected by pseudorandomisation according to a normal sinus rhythm-maintaining AF surgery method.

**Objectives.** The study aimed to investigate atrial remodelling comparison following cut-and-sew

<sup>1</sup> Balakhonova T.V., Gorokhova S.G., Saidova M.V., Smolyaninova N.G., Aleksandrova-Tebenikova E.S., Arakelyants A.A., Popova E.Yu., Rodionova L.V. *Ultrasonography of heart and vessels: a practical manual. 2nd edition, revised and extended*. Moscow: Eksmo, 2015. 456 pp. ISBN 978-5-699-55204-7.

maze-3 surgery vs. its biatrial cryo-maze modification using 2D echocardiography.

## METHODS

### Experimental design

A retrospective uncontrolled interrupted two-cohort time-series trial, in which patients were selected by pseudorandomisation according to a normal sinus rhythm-maintaining AF surgery method.

### Eligibility criteria

#### Inclusion criteria

Since atrial remodelling and contractility restoration are analysed by interpreting data on patients with restored and maintained sinus rhythm, these comprised the main inclusion criterion for retrospective cohort construction.

#### Non-inclusion criteria

All patients not selected by pseudorandomisation.

#### Exclusion criteria

The follow-up terms differed because the first intervention was performed in 2012–2016 and the second from 2020 onwards. In the interim, from 2017 to 2019, only left atrial maze-3 was performed; accordingly, this cohort was excluded from the trial as featuring no right atrial (RA) intervention.

### Facilities

The work was carried out at the Federal Centre for High Medicine Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation (Kaliningrad). The average follow-up period was 6 (1–17) months.

### Trial duration

The patients were enrolled from 2012 to 2021. The follow-up period was 6 (1–17) months.

### Intervention description

#### Surgical aspects of interventions

Standard normothermic bicaval cannulation was followed by aortic clamping and cold del Nido cardioplegia. Both atria were opened to perform either a classic cut-and-sew maze-3 (2012–2016) or biatrial cryo-maze as described by McCarthy (2020–2021). In maze-3, ablations were performed with a cryo-probe on the mitral valve (MV) fibrous ring with transverse application onto the coronary sinus from the outside and inside of the LA and tricuspid valve (TV). After applying cryolines using a Cryolce Cryoablation Probe (Isolator Synergy, AtriCure Inc., Mason OH, USA), a combined cardiac intervention was carried out. In most cases, MV reduction plasty was performed to correct mitral defect. De Vega tricuspid valve annuloplasty was conducted using 2–0 Ethibond sutures and spacers. MV and TV plasty was considered satisfactory at grade I regurgitation in control transoesophageal echocardiography (TEE). In most patients, bilateral internal thoracic artery grafting with a bypass ratio of 2.1 was attempted. The operation was completed with the standard cardiac surgery completion technique.

Postoperative period

#### Postoperative period

All patients received saturation and Cordarone maintenance therapy at 1200 mg/24 h intravenously on postoperative day 1, followed by 200 mg orally every 8 h until hospital discharge and then 200 mg daily for 3–6 months.

In patients with sinus or ectopic atrial rhythm <70 beats/min, temporary 80 beats/min pacemaking was implemented to prevent supraventricular ectopic contractions, AF and promoted atrial conduction restore. Electro-pulse therapy was employed in cases where recurrent postoperative atrial tachyarrhythmias were unresponsive to medication treatment.

### Trial outcomes

#### Main trial outcome

A comparison of atrial remodelling after maze-3 and cryo-maze procedures in combined cardiac interventions.

#### Complementary trial outcome

No complementary outcomes were envisaged.

### Methods of outcome registration

All patients had paroxysmal, persistent and long-standing persistent AF before surgery. Mean preoperative AF period was 27.4 (1–200) months in cohort 1 and 32 (1–540) months in cohort 2. The indications for maze-3 surgery were ineffective antiarrhythmic therapy and the need for combined cardiac procedures, in accordance with the latest AF treatment guidelines (ACC/AHA Guidelines 2019) [20].

Early postoperative cardiac rhythm was monitored with standard 12-channel electrocardiography (ECG). ECG was supplemented at variant follow-up terms with 24-hr Holter monitoring by indication. All patients had standard 2D transthoracic echocardiography with a Philips EpiQ 7 ultrasound system (Cambridge MA, USA). Structural atrial change, contractility and remodelling dynamics were evaluated at variant long-term follow-up terms. The transmitral flow velocity was measured at MV in apical 4-chamber view by determining the early — (E) and atrial (A) filling wave peak velocities. The obtained E/A ratio reflects the atrial contribution to ventricular diastolic filling. Each measurement was obtained at average 6 to 8 consecutive beats, with a  $\geq 10$  cm/s

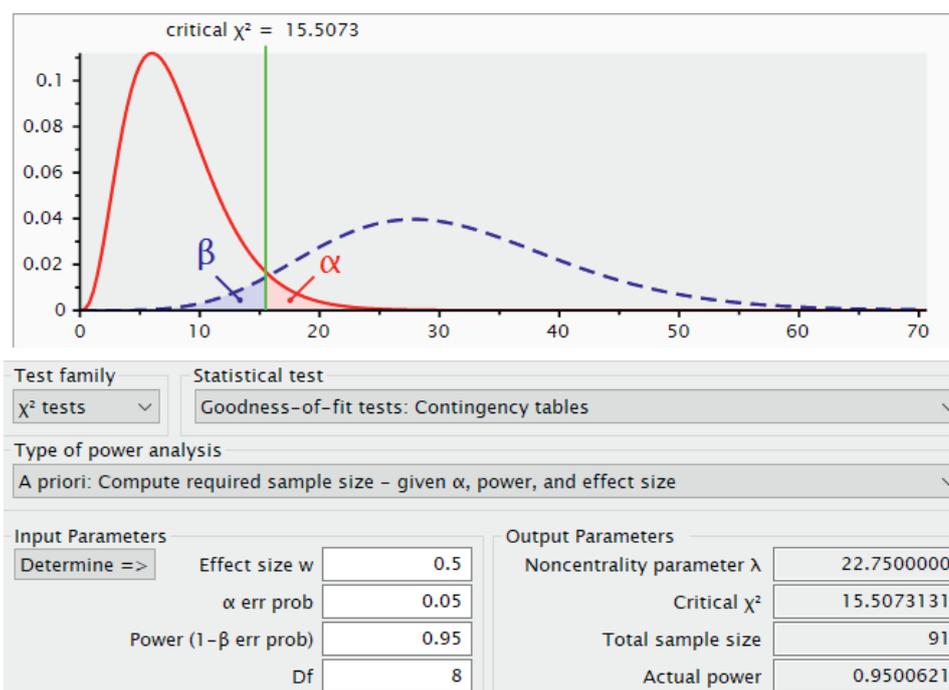


Рис. 1. Определение объема выборок по группам.  
Fig. 1. Sample determination in cohorts.

A wave peak indicating effective atrial contraction in echocardiography.

### Cohort construction

Due to variations in long-term follow-up, pseudorandomisation (propensity score matching) was performed using the nearest-neighbour classifier coupled with logistic regression. The trial enrolled patients who had an open cardiac surgery (for valve correction and/or CHD) combined with AF surgery of a classic cut-and-sew biatrial maze-3 (217 patients) or McCarthy cryo-maze modification (113 patients) from 2012–2021. The GPower v.3.1 software was used to determine the sample sizes of both comparison cohorts, allowing for  $\chi^2$ -based corrections for a non-normal distribution of all ultrasound measurements (Fig. 1). Each cohort was thus assigned with 50 individuals.

### Statistical data processing

#### Sample size determination

The sample size was calculated based on pseudorandomisation using the GPower v. 3.1 statistical package.

#### Methods of statistical analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 21.0 (Chicago IL, USA). The samples were tested for normality using exploratory analysis, including the Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov criteria, histograms and Q-Q plots.

Normally distributed parameters are presented as sample mean with standard deviation ( $\bar{x} \pm sd$ ), while non-normally distributed parameters are given as median with min–max range (Me, (min–max)).

Student's paired t-criterion for dependent and independent samples was used for null hypothesis ( $H_0$ ) testing with normally distributed variables. With non-normally distributed samples, the  $\chi^2$  (chi square) test was used to estimate statistical significance; the Mann–Whitney U-test was used for independent samples, while the Wilcoxon W-test was used for dependent samples. Pearson's correlation coefficient ( $r$ ) was used to infer correlation dependencies (significance was assumed at  $p < 0.05$ ) with parametric distributions, while Spearman's correlation coefficient was used with nonparametric data (or if two variables were ranked).

Inter-cohort differences were assumed statistically significant at  $p < 0.05$ .

## RESULTS

### Patient data

The patients' clinical metrics and functional status are detailed in Table 1. The cohorts were comparable by age, gender, comorbidity and other parameters. At baseline, most patients had NYHA functional class III cardiac failure (in the New York Heart Association Functional Classification), with male patients predominating and no class I patients.

## Key findings

The majority (about 60%) comprised patients with isolated valve defects, 26–28% cases involved isolated coronary heart disease (CHD), while the remaining 14% of patients experienced CHD-comorbid valve pathology. The range of combined interventions and intraoperative data are detailed in Table 2.

Intra — and postoperative findings evinced the following statistically significant differences: longer myocardial ischaemia time in cohort 1 ( $p = 0.015$ ), more frequent use of inotropic support in cohort 1 ( $p = 0.046$ ) and higher blood loss on follow-up day 1, also in cohort 1 ( $p = 0.005$ ) (Table 3).

Since all operations were combined surgeries, AF was treated surgically when antiarrhythmic therapy was ineffective and combined cardiac procedures had been recommended in accordance with the ACC/AHA Guidelines 2019. Table 4 presents a preoperative echo findings comparison in two cohorts.

The intra-cohort comparison yielded statistically significant echocardiographic variances before vs. after surgery in both cohorts, which suggests that remodelling occurs in both atria after maze-3, as well as following a cryo-maze procedure. At the same time, our inter-cohort echo data comparison revealed a more significant long-term atrial remodelling after maze-3 (Table 5).

The inter-cohort comparison suggests a statistically more pronounced remodelling after the maze-3 procedure. The cohort 1 vs. 2 estimates are: mean left atrial volume — 120/125 mL<sup>3</sup> ( $p = 0.011$ ); left atrial size in apical view — 52/53 mm ( $p = 0.023$ ); right atrial size in apical view — 58/62 mm ( $p = 0.004$ ); right atrial size in parasternal short axis view — 43/45 mm ( $p = 0.004$ ); right atrial area in apical 4-chamber view — 25/28 cm<sup>2</sup> ( $p = 0.007$ ). Maintained atrial pacing patients had long-term positive systolic atrial function recovery rates (E/A ratio increased to average 1.5) in both comparison cohorts.

Table 1. Preoperative patient values

Таблица 1. Предоперационные данные пациентов

	Cohort 1 (n = 50)	Cohort 2 (n = 50)	p-value
Age, Me, years	64 (35–79)	65 (27–81)	0.700
Males, n, %	30 (60.0)	31 (62.0)	0.759
Height, $\bar{x} \pm sd$ , m	1.68 $\pm$ 0.1	1.69 $\pm$ 0.1	0.578
Weight, $\bar{x} \pm sd$ , kg	80.8 $\pm$ 12.5	82.1 $\pm$ 15.5	0.345
BMI, Me	28.3 (19.6–40.7)	28.4 (18.4–44.4)	0.583
AF period, Me, months	27.4 (1–200)	32 (1–540)	0.309
AH, n	36 (72%)	37 (74%)	0.623
Diabetes mellitus, n	4 (8%)	5 (10%)	0.788
Thromboembolism, n	1 (2%)	1 (2%)	1.000
NYHA functional class, n	41 (82%)	39 (78%)	0.618

Note: АГ — arterial hypertension, ИМТ — body mass index, ФП — atrial fibrillation.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ФП — фибрилляция предсердий.

Table 2. Combined interventions

Таблица 2. Спектр сочетанных вмешательств

	Cohort 1 (n = 50)	Cohort 2 (n = 50)
Acquired heart disease corrections, n	30 (60%)	29 (58%)
CABG, n	13 (26%)	14 (28%)
CABG + AHD, n	7 (14%)	7 (14%)
- MV interventions, n (total)	28	27
- AV replacement, n	4	5
- TV interventions, n	17	19
- LV plasty, n	2	1
- Ascending aorta interventions, n	2	2

Note: АК — aortic valve, АКШ — aorto-coronary bypass, ЛЖ — left ventricle, МК — mitral valve, ППС — acquired heart disease, ТК — tricuspid valve.

Примечание: АК — аортальный клапан, АКШ — аорто — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, МК — митральный клапан, ППС — приобретенные пороки сердца, ТК — трикуспидальный клапан.

Table 3. Intra — and postoperative patient values

Таблица 3. Интра — и послеоперационные данные пациентов

	Cohort 1 (n = 50)	Cohort 2 (n = 50)	p-value
Extracorporeal circulation time, Me, min	106 (56–292)	98 (55–364)	0.679
Myocardial ischaemia time, Me, min	82 (35–156)	74 (12–250)	<b>0.015</b>
Inotropic support, n	31 (62%)	21 (42%)	<b>0.046</b>
Drainage discharge on post-surgery day 1, Me, mL <sup>3</sup>	650 (230–2000)	552 (230–1770)	<b>0.005</b>
Bleeding, n	4 (8%)	1 (2%)	0.169
Temporary pacemaker, n	35 (70%)	30 (60%)	0.295

Note: ВЭКС — temporary pacemaker, ОНМК — acute cerebrovascular accident, ОССН — acute cardiovascular failure, СПОН — multiple organ failure syndrome.

Примечание: ВЭКС — временный электрокардиостимулятор, ОНМК — острые нарушения мозгового кровообращения, ОССН — острая сердечно — сосудистая недостаточность, СПОН — синдром полиорганной недостаточности.

Table 4. Preoperative echocardiography comparison between cohorts.

Таблица 4. Сравнение данных эхокардиографии у пациентов обеих групп до операции.

Parameter	Cohort 1 (n = 50)	Cohort 2 (n = 50)	p-value
LA EDV, Me, mL <sup>3</sup>	131 (50–450)	143 (55–560)	0.231
LA size in apical view, mm	60 (34–113)	61 (34–120)	0.407
RA size in apical view, Me, mm	60 (34–97)	63 (37–93)	0.117
RA size in parasternal short axis view, Me, mm	45 (29–73)	47 (35–72)	0.099
RA area in apical 4-chamber view, Me, cm <sup>2</sup>	27 (9.86–70.8)	29 (13–69.8)	0.199
LV EF, Me, %	45 (29–73)	48 (35–72)	0.762

Примечание: ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Note: LA — left atrium; RA — right atrium; LF EF — left ventricular ejection fraction

Table 5. Long-term postoperative echocardiography comparison between cohorts

Таблица 5. Сравнение данных эхокардиографии у пациентов обеих групп после операции в отдаленные сроки наблюдения

Parameter	Cohort 1 (n = 50)	Cohort 2 (n = 50)	p-value
LA volume, Me, mL <sup>3</sup>	120 (50–230)	125 (60–380)	<b>0.011</b>
LA size in apical view, mm	52 (34–96)	53 (34–113)	<b>0.023</b>
RA size in apical view, Me, mm	58 (35–77)	62 (42–95)	<b>0.004</b>
RA size in parasternal short axis view, Me, mm	43 (29–65)	45 (31–72)	<b>0.004</b>
RA area in apical 4-chamber view, Me, cm <sup>2</sup>	25 (10–54.8)	28 (13–68.4)	<b>0.007</b>
LV EF, Me, %	43 (29–65)	45 (31–72)	0.527

Note: LA — left atrium; RA — right atrium; LF EF — left ventricular ejection fraction

Примечание: ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

### Complementary findings

The complementary findings include the statistically significant variations in myocardial ischaemia time ( $p = 0.015$ ), the need for early postoperative inotropic support ( $p = 0.046$ ) and greater drainage losses in the first 24 h post-surgery ( $p = 0.005$ ) in the maze-3 cohort.

### Adverse events

Not registered

## DISCUSSION

### Key findings summary

Our study reveals the remodelling processes developing in both atria after maze-3 as well as cryo-

maze procedure. However, changes are more pronounced following maze-3 surgery due to the atrial incisions specifically enabling surgical remodelling (atrioplasty for large and giant LA sizes, including auto-transplantation) [27]. Nevertheless, the maintained atrial pacing patients had positive systolic atrial function recovery rates (E/A ratio increased to average 1.5) in the long term in both comparison cohorts at no statistical difference.

Inter-cohort comparison uncovered certain negative aspects of the maze-3 procedure, including statistically significant variations in myocardial ischaemia time ( $p = 0.015$ ), the need for early postoperative inotropic support ( $p = 0.046$ ) and greater drainage losses in the first 24 h post-surgery ( $p = 0.005$ ). Novel less invasive maze application techniques are emerging to compensate for the disadvantages of classic maze-3. Furthermore, in an earlier study we showed the importance of opting for the biatrial maze surgery due to the significant difference observed in the time to permanent pacemaker implantation compared to the isolated left-atrial technique [28]. These findings supported the conclusion that a right-atrial intervention facilitates preserved spontaneous heart rhythm regulation before permanent pacemaker is needed [28]. In our opinion, this constitutes a decisive factor to warrant an intervention of some type on both atria.

In our study, we investigated the remodelling of both atria following two variants of biatrial interventions. Since atrial contractility recovery requires regular atrial rhythm improvements to be preserved over a long period of time, it is necessary to carry out long-term monitoring of the patient's atrial rhythm and clinical status. Importantly, the regular atrial rhythm control determines the terms of withdrawal in anticoagulant and antiarrhythmic therapies.

Since LA contractility probably has a secondary nature and generally follows SR restoration, it can be seen as contributing to SR preservation, whereas earlier SR may constitute a temporary event that does not necessarily imply rhythm stability. In this case, the extent of structural atrial remodelling in the form of fibrotic stranding in the atrial myocardium appears a major factor. The stranding reduces the likelihood of atrial transport recovery.

### Limitations of the study

A significant limitation is the limited sample size, which precludes definitive conclusions. Therefore, we believe that our preliminary results require confirmation from broader studies in order to better describe the negative impact of longstanding arrhythmias on the efficacy of surgical AF treatment.

### Discussion of key findings

The surgical AF treatment has gone through a series of modifications over the past decades, and the maze-3 procedure has become its current gold standard, despite the longer myocardial ischaemia time and significant risks of bleeding [7, 21, 22]. This situation warrants research into alternative ablation techniques (like cryoablation and radiofrequency ablation) towards simplifying the whole procedure [23–25]. All maze modifications pursue the common major goal of eliminating arrhythmias in order to restore atrial contractility and improve the atrial transport function. Positive atrial remodelling at preserved sinus rhythm increases stroke volume and affects thrombus formation, thus minimising the occurrence thromboembolic events [6, 24, 26,].

The left atrium contributes to the left ventricle filling via three phases: reservoir during systole, conduit in early diastasis and active contraction in late diastole [7]. The booster function of enlarged LA is among the mechanisms that compensate for the earlier reduced filling, while the loss of atrial contribution reduces cardiac output by 15–20% [2, 3, 7].

### Conclusion

Based on the notion that SR recovery and LA contractility comprise integral parts of one process, we have attempted an in-depth study of plausible predictors of the atrial transport function recovery and long-term maintenance. We believe that further research into the predictors of sinus rhythm maintenance and atrial transport function recovery will help to personalise patient screening. Future endeavours will focus on interpreting the atrial malformation and spatial contractility using the promising approach of speckle-tracking ultrasound imaging of cardiac cavities, possibly combined with genetic and neurohumoral approaches, in order to obtain preoperative indications for a particular surgical AF treatment corresponding to excellence in terms of outcomes [3].

### COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

No expert evaluation of the trial protocol has been requested. The research compliance with ethical standards has been approved by the Committee for Ethics of the Federal Centre for High Medicine Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation (Kaliningrad) (Kaliningradskoe Shosse str., 4), Minutes No. 4 of 01.11.2021.

### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Этическая экспертиза протокола исследования не проводилась. Соответствие выполненного исследования этическим принципам под-

тверждено на заседании этического комитета федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Калининград) (ул. Калининградское шоссе, д. 4) протокол №4 от 01.11.2021 года.

## FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

## REFERENCES

1. Bockeria L.A., Klimchuk I.Y. Mitral regurgitation in patients with atrial fibrillation. Current state of the problem, approaches to diagnosis and complex surgical treatment. *Annaly Aritmologii*. 2015; 12(4): 201–214 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15275/annaritm.2015.4.2
2. Cox J.L., Malaisrie S.C., Kislitsina O.N., McCarthy P.M. The electrophysiologic basis for lesions of the contemporary Maze operation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019; 157(2): 584–590. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.007
3. Kislitsina O.N., Cox J.L., Shah S.J., Malaisrie S.C., Kruse J., Liu M., Andrei A.C., McCarthy P.M. Preoperative left atrial strain abnormalities are associated with the development of postoperative atrial fibrillation following isolated coronary artery bypass surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2020; S0022-5223(20)32812-9. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.09.130
4. Abu-Omar Y., Thorpe B.S., Freeman C., Mills C., Stoneman V.E.A., Gopalan D., Rana B., Spyt T.J., Sharples L.D., Nashef S.A.M. Recovery of Left Atrial Contractile Function After Maze Surgery in Persistent Longstanding Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70(18): 2309–2311. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.073
5. Nitta T., Ishii Y., Fujii M., Miyagi Y., Sakamoto S., Hiramoto A., Imura H. Restoration of sinus rhythm and atrial transport function after the maze procedure: U lesion set versus box lesion set. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2016; 151(4): 1062–1069. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.10.108
6. Loardi C., Alamanni F., Galli C., Naliato M., Veglia F., Zanobini M., Pepi M. Surgical treatment of concomitant atrial fibrillation: focus onto atrial contractility. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 274817. DOI: 10.1155/2015/274817
7. Bockeria L.A., Turdubaev A.K., Makarenko V.N., Melikulov A.Kh., Mironenko M.Yu., Sergeev A.V. Evaluation of atrial remodeling in patients after maze procedure. *Annaly Aritmologii*. 2017; 14(3): 136–141 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15275/annaritm.2017.3.2
8. Ünlü S., Yamak B.A., Sezenöz B., Şahinarslan A., Arınsoy S.T. Left atrial contractile longitudinal strain determines intrinsic left atrial function regardless of load status and left ventricular deformation. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2021; 37(11): 3245–3253. DOI: 10.1007/s10554-021-02324-x
9. Buber J., Luria D., Sternik L., Kuperstein R., Grupper A., Goldenberg I., Raanani E., Feinberg M.S., Nof E., Eldar M., Glikson M. Morphological features of the P-waves at surface electrocardiogram as surrogate to mechanical function of the left atrium following a successful modified maze procedure. *Europace*. 2014; 16(4): 578–586. DOI: 10.1093/europace/eut248
10. Jeong D.S., Sung K., Kim W.S., Keumhee Cho C., Park P.W. Randomized Trial of Concomitant Maze Procedure Using Nitrous Oxide- Versus Argon-Based Cryoablation. *Ann. Thorac. Surg.* 2019; 108(1): 30–36. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.01.005
11. Barmano N., Charitakis E., Karlsson J.E., Nystrom F.H., Walfridsson H., Walfridsson U. Predictors of improvement in arrhythmia-specific symptoms and health-related quality of life after catheter ablation of atrial fibrillation. *Clin. Cardiol.* 2019; 42(2): 247–255. DOI: 10.1002/clc.23134
12. Goldenthal I.L., Sciacca R.R., Riga T., Bakken S., Baumeister M., Biviano A.B., Dizon J.M., Wang D., Wang K.C., Whang W., Hickey K.T., Garan H. Recurrent atrial fibrillation/flutter detection after ablation or cardioversion using the AliveCor KardiaMobile device: iHEART results. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2019; 30(11): 2220–2228. DOI: 10.1111/jce.14160
13. Tian X., Zhang X.J., Yuan Y.F., Li C.Y., Zhou L.X., Gao B.L. Morphological and functional parameters of left atrial appendage play a greater role in atrial fibrillation relapse after radiofrequency ablation. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 8072. DOI: 10.1038/s41598-020-65056-3
14. Morris D.A., Belyavskiy E., Aravind-Kumar R., Kropf M., Frydas A., Braunauer K., Marquez E., Krisper M., Lindhorst R., Osmanoglou E., Boldt L.H., Blaschke F., Haverkamp W., Tschöpe C., Edelmann F., Pieske B., Pieske-Kraigher E. Potential usefulness and clinical relevance of adding left atrial strain to left atrial volume index in the detection of left ventricular diastolic dysfunction. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2018; 11(10): 1405–1415. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.07.029
15. Bandera F., Mollo A., Frigelli M., Guglielmi G., Ventrella N., Pastore M.C., Cameli M., Guazzi M. Cardiac imaging for the assessment of left atrial mechanics across heart failure stages. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022 Jan 13;8:750139. DOI: 10.3389/fcvm.2021.750139. PMID: 35096989. PMCID: PMC8792604
16. Nishimura R.A., Borlaug B.A. Diastology for the clinician. *J. Cardiol.* 2019; 73(6): 445–452. DOI: 10.1016/j.jcc.2019.03.002

17. Luis S.A., Pellikka P.A. Is Speckle Tracking Imaging Ready for Prime Time in Current Echo Clinical Practice? *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2018; 61(5–6): 437–445. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.11.001
18. Mandoli G.E., Pastore M.C., Vasilijevaite K., Cameli P., D'Ascenzi F., Focardi M., Mondillo S., Cameli M. Speckle tracking stress echocardiography: A valuable diagnostic technique or a burden for everyday practice? *Echocardiography.* 2020; 37(12): 2123–2129. DOI: 10.1111/echo.14894
19. Cameli M., Mandoli G.E., Loiacono F., Sparla S., Iardino E., Mondillo S. Left atrial strain: A useful index in atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2016; 220: 208–213. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.197
20. January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr, Ellinor P.T., Ezekowitz M.D., Field M.E., Furie K.L., Heidenreich P.A., Murray K.T., Shea J.B., Tracy C.M., Yancy C.W. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2019; 140(2): e125–e151. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665
21. Bockeria L.A., Bockeria O.L., Fatulaev Z.F., Klimchuk I.Ya., Mironenko M.Yu., Diasamidze K.E., Sanakoev M.K., Shvartz V.A. Maze IIB method in surgery for atrial fibrillation complicated by arrhythmogenic mitral regurgitation. *Annaly Aritmologii.* 2020; 17(2): 68–83 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15275/annaritmol.2020.2.1
22. Cox J.L., Churyla A., Malaisrie S.C., Pham D.T., Kruse J., Kislitsina O.N., McCarthy P.M. A hybrid maze procedure for long-standing persistent atrial fibrillation. *Ann. Thorac. Surg.* 2019; 107(2): 610–618. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.06.064
23. Kim J.H., Choi J.B., Kuh J.H. Right atrial reduction plasty associated with the cox-maze procedure. *J. Card. Surg.* 2015; 30(6): 544–546. DOI: 10.1111/jocs.12542
24. Jin Y., Wang H.S., Han J.S., Zhang J., Zhang Y.J., Xin F.R., Yu Y., Zhao Y. Recovery of atrial contractile function after cut-and-sew maze for long-standing persistent valvular atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2021; 324: 84–89. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.09.010
25. Soucek F., Starek Z. Use of bipolar radiofrequency catheter ablation in the treatment of cardiac arrhythmias. *Curr. Cardiol. Rev.* 2018; 14(3): 185–191. DOI: 10.2174/1573403X14666180524100608
26. Zheng Z., Yao Y., Li H., Zheng L., Liu S., Lin H., Duan F. Simultaneous hybrid maze procedure for long-standing persistent atrial fibrillation with dilated atrium. *JTCVS Tech.* 2020; 5: 34–42. DOI: 10.1016/j.xjtc.2020.10.015
27. Barbukhatti K.O., Boldyrev S.Y., Antipov G.N., Porhanov V.A. First experience of cardiac autotransplantation for giant left atrium treatment. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2009; 8(1): 173–175. DOI: 10.1510/ictvs.2008.186718
28. Antipov G.N., Postol A.S., Kotov S.N., Makarova M.O., Schneider Yu.A. Analysis of the causes and frequency of permanent pacemaker implantation after different variants of surgical treatment of atrial fibrillation with combined cardiac surgery. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal.* 2021; 9 (4): 48–56 (In Russ., English abstract). DOI: 10.33029/2308-1198-2021-9-4-48-56

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А., Климчук И.Я. Недостаточность митрального клапана у пациентов с фибрилляцией предсердий. Современное состояние проблемы, подход к диагностике и комплексному хирургическому лечению. *Анналы аритмологии.* 2015; 12(4): 201–214. DOI: 10.15275/annaritmol.2015.4.2
2. Cox J.L., Malaisrie S.C., Kislitsina O.N., McCarthy P.M. The electrophysiologic basis for lesions of the contemporary Maze operation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019; 157(2): 584–590. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.007
3. Kislitsina O.N., Cox J.L., Shah S.J., Malaisrie S.C., Kruse J., Liu M., Andrei A.C., McCarthy P.M. Preoperative left atrial strain abnormalities are associated with the development of postoperative atrial fibrillation following isolated coronary artery bypass surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2020; S0022-5223(20)32812-9. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.09.130
4. Abu-Omar Y., Thorpe B.S., Freeman C., Mills C., Stoneman V.E.A., Gopalan D., Rana B., Spyt T.J., Sharples L.D., Nashef S.A.M. Recovery of Left Atrial Contractile Function After Maze Surgery in Persistent Longstanding Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70(18): 2309–2311. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.073
5. Nitta T., Ishii Y., Fujii M., Miyagi Y., Sakamoto S., Hiromoto A., Imura H. Restoration of sinus rhythm and atrial transport function after the maze procedure: U lesion set versus box lesion set. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2016; 151(4): 1062–1069. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.10.108
6. Loardi C., Alamanni F., Galli C., Naliato M., Veglia F., Zanobini M., Pepi M. Surgical treatment of concomitant atrial fibrillation: focus onto atrial contractility. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 274817. DOI: 10.1155/2015/274817
7. Бокерия Л.А., Турдубаев А.К., Макаренко В.Н., Меликулов А.Х., Мироненко М.Ю., Сергеев А.В. Оценка ремоделирования предсердий у пациентов после операции «лабиринт». *Анналы аритмологии.* 2017; 14(3): 136–141. DOI: 10.15275/annaritmol.2017.3.2

8. Ünlü S., Yamak B.A., Sezenöz B., Şahinarslan A., Arınsay S.T. Left atrial contractile longitudinal strain determines intrinsic left atrial function regardless of load status and left ventricular deformation. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2021; 37(11): 3245–3253. DOI: 10.1007/s10554-021-02324-x
9. Buber J., Luria D., Sternik L., Kuperstein R., Grupper A., Goldenberg I., Raanani E., Feinberg M.S., Nof E., Eldar M., Glikson M. Morphological features of the P-waves at surface electrocardiogram as surrogate to mechanical function of the left atrium following a successful modified maze procedure. *Europace*. 2014; 16(4): 578–586. DOI: 10.1093/europace/eut248
10. Jeong D.S., Sung K., Kim W.S., Keumhee Cho C., Park P.W. Randomized Trial of Concomitant Maze Procedure Using Nitrous Oxide- Versus Argon-Based Cryoablation. *Ann. Thorac. Surg.* 2019; 108(1): 30–36. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.01.005
11. Barmano N., Charitakis E., Karlsson J.E., Nystrom F.H., Walfridsson H., Walfridsson U. Predictors of improvement in arrhythmia-specific symptoms and health-related quality of life after catheter ablation of atrial fibrillation. *Clin. Cardiol.* 2019; 42(2): 247–255. DOI: 10.1002/clc.23134
12. Goldenthal I.L., Sciacca R.R., Riga T., Bakken S., Baumeister M., Biviano A.B., Dizon J.M., Wang D., Wang K.C., Whang W., Hickey K.T., Garan H. Recurrent atrial fibrillation/flutter detection after ablation or cardioversion using the AliveCor KardiaMobile device: iHEART results. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2019; 30(11): 2220–2228. DOI: 10.1111/jce.14160
13. Tian X., Zhang X.J., Yuan Y.F., Li C.Y., Zhou L.X., Gao B.L. Morphological and functional parameters of left atrial appendage play a greater role in atrial fibrillation relapse after radiofrequency ablation. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 8072. DOI: 10.1038/s41598-020-65056-3
14. Morris D.A., Belyavskiy E., Aravind-Kumar R., Kropf M., Frydas A., Braunauer K., Marquez E., Krisper M., Lindhorst R., Osmanoglou E., Boldt L.H., Blaschke F., Haverkamp W., Tschöpe C., Edelman F., Pieske B., Pieske-Kraigher E. Potential usefulness and clinical relevance of adding left atrial strain to left atrial volume index in the detection of left ventricular diastolic dysfunction. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2018; 11(10): 1405–1415. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.07.029
15. Bandera F., Mollo A., Frigelli M., Guglielmi G., Ventrella N., Pastore M.C., Cameli M., Guazzi M. Cardiac imaging for the assessment of left atrial mechanics across heart failure stages. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022 Jan 13; 8: 750139. DOI: 10.3389/fcvm.2021.750139. PMID: 35096989. PMCID: PMC8792604
16. Nishimura R.A., Borlaug B.A. Diastology for the clinician. *J. Cardiol.* 2019; 73(6): 445–452. DOI: 10.1016/j.jcc.2019.03.002
17. Luis S.A., Pellikka P.A. Is Speckle Tracking Imaging Ready for Prime Time in Current Echo Clinical Practice? *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2018; 61(5–6): 437–445. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.11.001
18. Mandoli G.E., Pastore M.C., Vasilijevaite K., Cameli P., D'Ascenzi F., Focardi M., Mondillo S., Cameli M. Speckle tracking stress echocardiography: A valuable diagnostic technique or a burden for everyday practice? *Echocardiography*. 2020; 37(12): 2123–2129. DOI: 10.1111/echo.14894
19. Cameli M., Mandoli G.E., Loiacono F., Sparla S., Iardino E., Mondillo S. Left atrial strain: A useful index in atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2016; 220: 208–213. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.197
20. January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr, Ellinor P.T., Ezekowitz M.D., Field M.E., Furie K.L., Heidenreich P.A., Murray K.T., Shea J.B., Tracy C.M., Yancy C.W. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019; 140(2): e125–e151. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665.
21. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Фатулаев З.Ф., Климчук И.Я., Мироненко М.Ю., Диасамидзе К.Э., Санакоев М.К., Шварц В.А. Методика операции «лабиринт IIIб» в хирургии фибрилляции предсердий, осложненной аритмогенной митральной недостаточностью. *Анналы аритмологии*. 2020; 17(2): 68–83. DOI: 10.15275/annaritmol.2020.2.1
22. Cox J.L., Churyla A., Malaisrie S.C., Pham D.T., Kruse J., Kislitsina O.N., McCarthy P.M. A hybrid maze procedure for long-standing persistent atrial fibrillation. *Ann. Thorac. Surg.* 2019; 107(2): 610–618. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.06.064
23. Kim J.H., Choi J.B., Kuh J.H. Right atrial reduction plasty associated with the cox-maze procedure. *J. Card. Surg.* 2015; 30(6): 544–546. DOI: 10.1111/jocs.12542
24. Jin Y., Wang H.S., Han J.S., Zhang J., Zhang Y.J., Xin F.R., Yu Y., Zhao Y. Recovery of atrial contractile function after cut-and-sew maze for long-standing persistent valvular atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2021; 324: 84–89. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.09.010
25. Soucek F., Starek Z. Use of bipolar radiofrequency catheter ablation in the treatment of cardiac arrhythmias. *Curr. Cardiol. Rev.* 2018; 14(3): 185–191. DOI: 10.2174/1573403X14666180524100608
26. Zheng Z., Yao Y., Li H., Zheng L., Liu S., Lin H., Duan F. Simultaneous hybrid maze procedure for long-standing persistent atrial fibrillation with dilated atrium. *JTCVS Tech.* 2020; 5: 34–42. DOI: 10.1016/j.jtc.2020.10.015
27. Barbukhatti K.O., Boldyrev S.Y., Antipov G.N., Porhanov V.A. First experience of cardiac autotransplantation for giant left atrium treatment. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2009; 8(1): 173–175. DOI: 10.1510/icvts.2008.186718
28. Антипов Г.Н., Постол А.С., Котов С.Н., Макарова М.О., Шнейдер Ю.А. Анализ причин и частоты имплантации кардиостимуляторов после различ-

ных вариантов хирургического лечения фибрилляции предсердий при сочетанных операциях на сердце. *Клиническая и экспериментальная хи-*

*рургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского.* 2021; 9(4): 48–56. DOI: 10.33029/2308-1198-2021-9-4-48-56

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

### Antipov G.N.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout; creation of final manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

### Postol A.S.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

### Kotov S.N.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

### Makarova M.O.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout; creation of final manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

### Shneider Yu.A.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

## ВКЛАД АВТОРОВ

### Антипов Г.Н.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; создание окончательного варианта рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

### Постол А.С.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы,

целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

#### **Котов С.Н.**

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

#### **Макарова М.О.**

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного

замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; создание окончательного варианта рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

#### **Шнейдер Ю.А.**

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Georgy N. Antipov\*** — Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Cardiac Surgery No. 2, Federal Centre for High Medicine Technologies.

Contact information: e-mail: enzo17@mail.ru, tel. +7(981) 461-69-17;

Kaliningradskoe Shosse, 4, Rodniki stlmt., 238312, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-7704-2669>

**Anzhelika S. Postol** — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Complex Heart Rhythm Disturbance and Pacing Surgery, Federal Centre for High Medicine Technologies.

<https://orcid.org/0000-0003-0983-3773>

**Sergey N. Kotov** — Head of the Department of Functional Diagnostics, Federal Centre for High Medicine Technologies.

<https://orcid.org/0000-0002-4027-4159>

**Антипов Георгий Николаевич\*** — кандидат медицинских наук, заведующий кардиохирургическим отделением № 2 федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: enzo17@mail.ru, тел. +7(981) 461-69-17;

Калининградское шоссе, д. 4, п. Родники, Калининградская область, 238312, Россия.

<https://orcid.org/0000-0002-7704-2669>

**Постол Анжелика Сергеевна** — кандидат медицинских наук, врач отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0983-3773>

**Котов Сергей Николаевич** — заведующий отделением функциональной диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4027-4159>

**Marina O. Makarova** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Therapy, Immanuel Kant Baltic Federal University.

<https://orcid.org/0000-0001-9007-5273>

**Yuriy A. Shneider** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief Physician, Federal Centre for High Medicine Technologies.

<https://orcid.org/0000-0002-5572-3076>

**Макарова Марина Осеевна** — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры терапии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта».

<https://orcid.org/0000-0001-9007-5273>

**Шнейдер Юрий Александрович** — доктор медицинских наук, профессор; главный врач федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5572-3076>

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

# СРАВНЕНИЕ ШКАЛ REMS, NEWS, QSOFA И КРИТЕРИЕВ SIRS В ПРОГНОЗИРОВАНИИ СЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ SARS-COV-2, ВИРУС НЕ ИДЕНТИФИЦИРОВАН: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

К.Д. Зыбин<sup>1</sup>, А.А. Носков<sup>1</sup>, Е.О. Астахова<sup>1</sup>, Т.С. Мусаева<sup>1</sup>, Н.В. Трембач<sup>1,\*</sup>,  
А.Ю. Муратова<sup>2</sup>, Е.Ю. Лобурь<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Мира, д. 310, г. Ставрополь, 355017, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению особенностей течения и лечения коронавирусной инфекции, частота неблагоприятного исхода остается крайне высокой. Среди причин летального исхода не последнее место занимает сепсис, значительно осложняющий лечение и увеличивающий риск смерти. Своевременное выявление пациентов с высоким риском сепсиса является краеугольным камнем эффективной его профилактики.

**Цель исследования** — сравнение прогностической ценности шкалы экспресс-оценки органной дисфункции (qSOFA), национальной системы ранней оценки (NEWS), экспресс-оценки неотложной медицинской помощи (REMS) и критериев системной воспалительной реакции (SIRS) в обнаружении сепсиса у пациентов в отделении анестезиологии-реанимации с диагнозом SARS-CoV-2, вирус не идентифицирован.

**Методы.** Проведено ретроспективное наблюдательное исследование, в него было включено 166 пациентов старше 18 лет с не подтвержденной инфекцией (код по дополненной МКБ-10 U07.2). У каждого пациента производили расчет по шкалам qSOFA, NEWS, REMS и количество критериев SIRS. Ретроспективно пациентов разделили на две группы по наличию сепсиса (критерии Сепсис-3) для определения прогностической значимости экспресс-шкал в риске его развития (оценивали площадь под ROC-кривой (AUROC)).

**Результаты.** В итоговый анализ включены данные 102 пациентов. Летальный исход наступил у 58 (57%) пациентов, у 55 (54%) развился сепсис. AUROC составил для шкалы NEWS 0,848 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,764–0,912], чувствительность — 76,4% [95% ДИ 63,0–86,8], специфичность — 83,0% [95% ДИ 69,2–92,4], оптимальный «порог отсечения» > 5 баллов; для шкалы qSOFA 0,700 [95% ДИ 0,602–0,787], чувствительность — 76,4% [95% ДИ 63,0–86,8], специфичность — 61,7% [95% ДИ 46,4–75,5], оптимальный «порог отсечения» > 0 баллов; для шкалы REMS 0,739 [95% ДИ 0,643 — 0,821], чувствительность — 69,1% [95% ДИ 55,2–80,9], специфичность — 66,0% [95% ДИ 50,7–79,1], оптимальный «порог отсечения» > 5 баллов; для критериев SIRS 0,723 [95% ДИ 0,626–0,807], чувствительность — 98,2% [95% ДИ 90,3–100,0], специфичность — 31,9% [95% ДИ 19,1–47,1]), оптимальный «порог отсечения» > 0 баллов.

**Заключение.** Шкала NEWS показала хорошую прогностическую способность в оценке риска возникновения сепсиса у пациентов с подозрением на новую коронавирусную инфекцию COVID-19. У шкалы qSOFA, шкалы REMS и критериев SIRS отмечена хорошая калибровка, но недостаточная разрешающая способность, и их прогностические возможности ограничены.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, сепсис, прогноз

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Зыбин К.Д., Носков А.А., Астахова Е.О., Мусаева Т.С., Трэмбач Н.В., Муратова А.Ю., Лобурь Е.Ю. Сравнение шкал REMS, NEWS, QSOFA и критериев SIRS в прогнозировании сепсиса у пациентов с диагнозом SARS-COV-2, вирус не идентифицирован: ретроспективное наблюдательное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(2): 28–44. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-2-28-44>

Поступила 24.10.2021

Принята после доработки 14.01.2022

Опубликована 28.04.2022

## COMPARISON OF REMS, NEWS, QSOFA AND SIRS CRITERIA SCALES FOR SEPSIS PREDICTION IN PATIENTS WITH DIAGNOSIS “SARS-COV-2, VIRUS UNIDENTIFIED”: A RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

Konstantin D. Zybin<sup>1</sup>, Aleksei A. Noskov<sup>1</sup>, Elena O. Astakhova<sup>1</sup>, Tat'yana S. Musaeva<sup>1</sup>, Nikita V. Trembach<sup>1,\*</sup>, Anna Yu. Muratova<sup>2</sup>, Elizaveta I. Lobur'<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Kuban State Medical University*

*Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia*

<sup>2</sup> *Stavropol State Medical University*

*Mira str., 310, Stavropol, 355017, Russia*

### ABSTRACT

**Background.** Despite ample research on the coronavirus infection sequence and therapy, the incidence of adverse outcomes remains very high. Sepsis stands among the major factors greatly complicating treatment and increasing the risk of death. A timely identification of high-risk sepsis patients is a cornerstone of effective sepsis prevention.

**Objectives.** A comparative prognostic power assessment between the quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) scale, National Early Warning Score (NEWS), Initial Prehospital Rapid Emergency Medicine Score (REMS) and the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) criteria for sepsis detection in anaesthetic intensive care patients with a diagnosis: SARS-CoV-2, virus unidentified.

**Methods.** A retrospective observational study included 166 patients over 18-year age with unconfirmed infection (ICD-10 code U07.2). The qSOFA, NEWS, REMS and SIRS point estimates were obtained from each patient. The patients were retrospectively divided in two cohorts by sepsis presence (Sepsis-3 criteria) to determine the express scales power in evaluating the risk of sepsis (estimated as area under ROC curve, AUROC).

**Results.** Data on 102 patients were included in the final analysis. Fifty-eight (57%) patients were terminal, and 55 (54%) developed sepsis. The estimates are as follows: NEWS — AUROC 0.848 [95% confidence interval (CI) 0.764–0.912], sensitivity 76.36% [95% CI 63.0–86.8], specificity 82.98% [95% CI 69.2–92.4], optimal cut-off threshold >5 points; qSOFA — AUROC 0.700 [95% CI 0.602–0.787], sensitivity 76.36% [95% CI 63.0–86.8], specificity 61.70% [95% CI

46.4–75.5], optimal cut-off threshold >0 points; REMS — AUROC 0.739 [95% CI 0.643–0.821], sensitivity 69.09% [95% CI 55.2–80.9], specificity 65.96% [95% CI 50.7–79.1], optimal cut-off threshold >5 points; SIRS criteria — AUROC 0.723 [95% CI 0.626–0.807], sensitivity 98.18% [95% CI 90.3–100.0], specificity 31.91% [95% CI 19.1–47.1], optimal cut-off threshold >0 points.

**Conclusion.** The NEWS scale revealed a good prognostic power to estimate the risk of sepsis in patients with suspected COVID-19 disease. The qSOFA, REMS scales and SIRS criteria possess a good calibration capacity, albeit insufficient resolution, which limits their prognostic value.

**Keywords:** new coronavirus infection, sepsis, prognosis

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Zybin K.D., Noskov A.A., Astakhova E.O., Musaeva T.S., Trembach N.V., Muratova A.Yu., Lobur E.I. Comparison of REMS, NEWS, qsofa and sirs criteria scales for sepsis prediction in patients with diagnosis “sars-cov-2, virus unidentified”: a retrospective observational study. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022; 29(2): 28–44. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-2-28-44>

Поступила 24.10.2021

Принята после доработки 14.01.2022

Опубликована 28.04.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2), был впервые зарегистрирован в Ухани, провинция Хубэй (Китай) [1]. 11 марта 2020 года на фоне быстрого распространения инфекции по всему миру Всемирная организация здравоохранения объявила новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) пандемией [2], которая стала, вне всяких сомнений, беспрецедентным вызовом для систем здравоохранения во всех странах. С момента первых зарегистрированных случаев и по настоящее время вопрос лечения пациентов с COVID-19 не теряет своей актуальности. Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению особенностей течения и лечения коронавирусной инфекции, частота неблагоприятного исхода остается крайне высокой. Среди причин летального исхода не последнее место занимает сепсис, значительно осложняющий лечение и увеличивающий риск смерти. Внезапное появление инфекции, основным клиническим проявлением которой является тяжелая пневмония, представляет собой огромную проблему для обеспечения надлежащей респираторной поддержки всех пациентов во время госпитализации.

Сепсис — это угрожающее жизни состояние, вызванное нарушением регуляции реакции человека на инфекционный процесс [3]. Он может сопровождаться тяжелой дисфункцией органов и недостаточностью кровообращения, что связано с более высоким уровнем смертности. Несмотря на успехи в лечении сепсиса, он явля-

ется причиной 5,3 миллиона смертей во всем мире в год [4]. Общая госпитальная смертность пациентов с сепсисом варьируется в зависимости от тяжести заболевания и составляет от 20 до 50 % [5–7]. Однако эти смертельные случаи можно предотвратить, если своевременно обеспечить надлежащее лечение. В этом контексте представляется необходимым иметь надежные инструменты, которые могли бы как можно скорее определить, кто из пациентов, страдающих новой коронавирусной инфекцией, подвергается повышенному риску сепсиса и смерти.

Рабочая группа Сепсис-3 рекомендует применять шкалу qSOFA (quick Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment) для выявления пациентов с подозрением на инфекцию [8], которые подвергаются повышенному риску неблагоприятного течения заболевания [9]. В более поздних исследованиях было установлено, что некоторые инструменты прогнозирования, такие как шкала NEWS (National Early Warning Score), были более точными, чем оценка qSOFA, в оценке риска клинического ухудшения [10, 11]. Учитывая хорошие прогностические свойства указанной шкалы, некоторые авторы предложили использовать упрощенную модификацию шкалы под названием qNEWS (quick NEWS) [6], что позволяет упростить применение ее в рутинной клинической практике.

Еще одна недавно представленная прогностическая модель — это экспресс-оценка неотложной медицинской помощи (REMS) [12]. Эта модель содержит шесть переменных, включая оценку параметров гемодинамики, дыхания,

сознания, уровень насыщения крови кислородом и возраст пациентов. Модель REMS первоначально была предложена для прогнозирования смертности у нехирургических пациентов, поступивших в больницу в экстренном порядке [13]. Поскольку модель REMS включает в себя ограниченное число достаточно простых переменных, оценка и расчет баллов на ее основе легко осуществимы у пациентов с COVID-19.

Одним из основных признаков тяжелой инфекции COVID-19 является выраженная системная воспалительная реакция (SIRS) [14]. Учитывая указанный факт, критерии SIRS также часто применяются для начальной оценки пациентов с коронавирусной инфекцией, и она может обладать прогностическим потенциалом в оценке риска сепсиса.

**Цель исследования** — сравнение прогностической ценности шкал qSOFA, NEWS, REMS и критериев SIRS в обнаружении сепсиса у пациентов в отделении анестезиологии-реанимации с диагнозом SARS-CoV-2, вирус не идентифицирован.

## **МЕТОДЫ**

### **Дизайн исследования**

Для реализации поставленной цели проведено ретроспективное наблюдательное когортное исследование.

### **Условия проведения исследования**

Исследования проводили на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ККБ № 2»). Анализировались медицинские карты пациентов, находившихся на лечении в госпитале, перепрофилированном под оказание помощи пациентам с COVID-19, с мая 2021 по июнь 2021 года.

### **Критерии соответствия**

#### **Критерии включения**

Пациенты старше 18 лет с не подтвержденной инфекцией (U07.2 по классификации МКБ-10).

#### **Критерии невключения**

Пациенты с подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2, пациенты с хирургической патологией, пациенты, находящиеся на ИВЛ на момент поступления в АПО.

#### **Критерии исключения**

Пациенты, в медицинских картах которых отсутствовала необходимая для анализа информация.

### **Описание критериев соответствия**

В базу данных исследования были внесены демографические данные (пол и возраст) и клинические показатели (параметры гемодинамики, температура тела, измеряемая в подмышечной впадине; потребность в оксигенотерапии; уровень сознания, оцениваемый по шкале ком Глазго), а также сведения о неподтвержденной инфекции SARS-CoV-2 у пациента (основанные на ПЦР тесте) и исход госпитализации (выписка из ОПИТ и стационара или летальный исход), зафиксированные в медицинской документации.

### **Подбор участников в группы**

Основная когорта была ретроспективно разделена по принципу возникновения или невозникновения регистрируемого исхода, то есть сепсиса по критериям Сепсис-3.

### **Целевые показатели исследования**

#### **Основной показатель исследования**

Вероятность развития сепсиса по критериям Сепсис-3 у пациентов в отделении анестезиологии-реанимации с диагнозом SARS-CoV-2, вирус не идентифицирован, с различной суммой баллов по шкалам qSOFA, NEWS, REMS и различным количеством критериев SIRS, прогностическая значимость моделей по данным ROC-анализа.

#### **Дополнительные показатели исследования**

Летальность и параметры гемодинамики у пациентов с диагнозом SARS-CoV-2, вирус не идентифицирован, в зависимости от наличия или отсутствия сепсиса.

#### **Методы измерения целевых показателей**

У каждого пациента производили расчет по шкалам qSOFA, NEWS, REMS и количество критериев SIRS. Лечение проводилось на основании рекомендаций ФАР [15]. Исходы регистрировались ретроспективно на основании анализа медицинской документации.

#### **Переменные (предикторы)**

Параметры, входящие в структуру прогностических моделей qSOFA, NEWS, REMS и критерии SIRS.

#### **Статистические процедуры**

#### **Принципы расчета размера выборки**

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

#### **Статистические методы**

Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Использовали кри-

терий Манна — Уитни и тест Фишера (критерий хи-квадрат) для количественных и качественных переменных соответственно.

Для оценки и сравнения прогностической значимости шкал экспресс-оценки выполняли ROC-анализ с расчетом площади под ROC-кривой (AUROC) и точек отсечения. Обработку полученных данных проводили с помощью программного обеспечения MedCalc, Microsoft Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Формирование выборки исследования

Согласно протоколу, критериям включения соответствовали 166 пациентов, которые были изначально включены в исследование, в окончательный анализ включены данные 102 пациентов госпиталя (рис. 1).

### Характеристика выборки исследования

Летальный исход наступил у 58 (57%) пациентов, у 55 (54%) развился сепсис по критериям Сепсис-3.

### Основные результаты исследования

Средние значения всех изучаемых шкал были достоверно выше в группе пациентов с сепсисом по сравнению с группой без сепсиса (табл. 1), при этом показатели в группе с сепсисом были практически в два раза выше.

Проведенный ROC-анализ показал удовлетворительную прогностическую значимость шкалы REMS в оценке риска сепсиса (рис. 1А), площадь под кривой составила 0,739 [95% ДИ 0,643 — 0,821],  $p < 0,0001$ , точка отсечения  $> 5$  баллов с индексом Youden 0,3505. Чувствительность



Рис. 1. Схема протокола проведения исследования.

Fig. 1. Experimental design flowchart.

Таблица 1. Значения шкал REMS, NEWS, qSOFA и критериев SIRS у пациентов при поступлении в АПО  
Table 1. REMS, NEWS, qSOFA and SIRS criteria point estimates on ICU admission

Шкала	Сепсис (n = 55)	Без сепсиса (n = 47)	p
REMS, (Me, IQR)	6,33 (6;5;8)	4,13 (5;3;6)	0,0001*
NEWS, (Me, IQR)	7,31 (7;6;9)	3,91 (4;3;5)	0,0001*
qSOFA, (Me, IQR)	1,05 (1;1;2)	0,49 (0;0;1)	0,0001*
SIRS, (Me, IQR)	1,56 (1;1;2)	0,87 (1;0;1)	0,0001*

Примечание: Me — медиана; IQR — межквартильный размах; \*  $p < 0,05$  по критерию хи-квадрат.

Note: Me — median; IQR — interquartile range; \* —  $p < 0.05$  in chi-square test

и специфичность шкалы REMS представлены в таблице 2.

Наибольшую прогностическую значимость в оценке риска сепсиса продемонстрировала шкала NEWS (рис. 2B) (площадь под ROC-кривой 0,848 [95% ДИ 0,764–0,912],  $p < 0,0001$ , оптимальный «порог отсечения» составил  $>5$  баллов с индексом Youden 0,5934). Чувствительность шкалы NEWS в прогнозе возникновения сепсиса у пациентов для данного значения составила 76,4% [95% ДИ 63,0–86,8], специфичность — 83,0% [95% ДИ 69,2–92,4] (табл. 3).

Площадь под ROC-кривой шкалы qSOFA (рис. 2C) в прогнозе возникновения сепсиса составила 0,700 [95% ДИ 0,602–0,787],  $p < 0,0001$ , оптимальный «порог отсечения» составил  $> 0$  баллов с индексом Youden 0,3807. Чувствительность шкалы qSOFA в прогнозе возникновения сепсиса у пациентов для данного значения со-

ставила 76,4% [95% ДИ 63,0–86,8], специфичность — 61,7% [95% ДИ 46,4–75,5] (табл. 4).

Площадь под ROC-кривой критериев SIRS (рис. 2D) в прогнозе возникновения сепсиса составила 0,723 [95% ДИ 0,626–0,807],  $p < 0,0001$ , оптимальный «порог отсечения» составил  $> 0$  баллов с индексом Youden 0,3010. Чувствительность шкалы qSOFA в прогнозе возникновения сепсиса у пациентов для данного значения составила 98,2% [95% ДИ 90,3–100,0], специфичность — 31,9% [95% ДИ 19,1–47,1] (табл. 5, рис. 2).

Критерий  $\chi^2$  составил 4,9979 для шкалы REMS; 10,41 для шкалы NEWS; 15,936 для шкалы qSOFA и 5,5565 для критериев SIRS;  $p = 0,5441$ ; 0,1084, 0,0012 и 0,0621 соответственно (табл. 6). Таким образом, все изучаемые инструменты оценки показали хорошую калибровку и реальные значения статистически не отличаются от предсказанных.

Таблица 2. Характеристики шкалы REMS в прогнозе возникновения сепсиса у пациентов, поступающих в АПО

Table 2. REMS properties for sepsis prediction in ICU patients

Баллы	Чувствительность	95% ДИ	Специфичность	95% ДИ	+LR	95% ДИ	-LR	95% ДИ
≥0	100,00	93,5–100,0	0,00	0,0–7,5	1,00		≥0	100,00
>0	96,36	87,5–99,6	17,02	7,6–30,8	1,16	0,21	>0	96,36
>2	92,73	82,4–98,0	25,53	13,9–40,3	1,25	0,28	>2	92,73
>3	85,45	73,3–93,5	34,04	20,9–49,3	1,30	0,43	>3	85,45
>4	83,64	71,2–92,2	48,94	34,1–63,9	1,64	0,33	>4	83,64
>5*	69,09	55,2–80,9	65,96	50,7–79,1	2,03	0,47	>5	69,09
>6	43,64	30,3–57,7	89,36	76,9–96,5	4,1	0,63	>6	43,64
>7	29,09	17,6–42,9	93,62	82,5–98,7	4,56	0,76	>7	29,09
>8	20	10,4–33,0	97,87	88,7–99,9	9,4	0,82	>8	20,00

Примечание: Здесь и в далее в таблицах 4–6: +LR (likelihood ratio for positive result) — отношение правдоподобия положительного результата; LR (likelihood ratio for negative result) — отношение правдоподобия отрицательного результата. \* — точка с наибольшим индексом Youden.

Note: Here and forth in Tables 4–6: +LR — likelihood ratio for positive result; -LR — likelihood ratio for negative result; \* — point with maximum Youden index.

Таблица 3. Характеристики шкалы NEWS в прогнозе возникновения сепсиса у пациентов, поступающих в АПО

Table 3. NEWS properties for sepsis prediction in ICU patients

Баллы	Чувствительность	95% ДИ	Специфичность	95% ДИ	+LR	95% ДИ	-LR	95% ДИ
≥0	100,00	93,5–100,0	0,00	0,0–7,5	1,00		≥0	100,00
>2	100,00	93,5–100,0	25,53	13,9–40,3	1,34	0,00	>2	100,00
>3	94,55	84,9–98,9	42,55	28,3–57,8	1,65	0,13	>3	94,55
>4	81,82	69,1–90,9	57,45	42,2–71,7	1,92	0,32	>4	81,82
>5*	76,36	63,0–86,8	82,98	69,2–92,4	4,49	0,28	>5	76,36
>6	63,64	49,6–76,2	87,23	74,3–95,2	4,98	0,42	>6	63,64
>7	49,09	35,4–62,9	95,74	85,5–99,5	11,54	0,53	>7	49,09
>8	27,27	16,1–41,0	100,00	92,5–100,0		0,73	>8	27,27
>14	0,00	0,0–6,5	100,00	92,5–100,0		1,00	>14	0,00
≥0	100,00	93,5–100,0	0,00	0,0–7,5	1,00		≥0	100,00
>2	100,00	93,5–100,0	25,53	13,9–40,3	1,34	0,00	>2	100,00

Таблица 4. Характеристики шкалы qSOFA в прогнозе возникновения сепсиса у пациентов, поступающих в АПО

Table 4. qSOFA properties for sepsis prediction in ICU patients

Баллы	Чувствительность	95% ДИ	Специфичность	95% ДИ	+LR	95% ДИ	-LR	95% ДИ
≥0	100,00	93,5–100,0	0,00	0,0–7,5	1,00		≥0	100,00
>0*	76,36	63,0–86,8	61,70	46,4–75,5	1,99	0,38	>0	76,36
>1	25,45	14,7–39,0	89,36	76,9–96,5	2,39	0,83	>1	25,45
>2	3,64	0,4–12,5	100,00	92,5–100,0		0,96	>2	3,64
>3	0,00	0,0–6,5	100,00	92,5–100,0		1,00	>3	0,00
≥0	100,00	93,5–100,0	0,00	0,0–7,5	1,00		≥0	100,00

Таблица 5. Характеристики критериев SIRS в прогнозе возникновения сепсиса у пациентов, поступающих в АПО

Table 5. SIRS criteria properties for sepsis prediction in ICU patients

Баллы	Чувствительность	95% ДИ	Специфичность	95% ДИ	+LR	95% ДИ	-LR	95% ДИ
≥0	100,00	93,5–100,0	0,00	0,0–7,5	1,00		≥0	100,00
>0*	76,36	63,0–86,8	61,70	46,4–75,5	1,99	0,38	>0	76,36
>1	25,45	14,7–39,0	89,36	76,9–96,5	2,39	0,83	>1	25,45
>2	3,64	0,4–12,5	100,00	92,5–100,0		0,96	>2	3,64
>3	0,00	0,0–6,5	100,00	92,5–100,0		1,00	>3	0,00

Таблица 6. Калибровка и площадь под ROC-кривой прогностических шкал REMS, NEWS, qSOFA и критериев SIRS

Table 6. Calibration and area under ROC curve for REMS, NEWS, qSOFA and SIRS criteria prognostic scales

Шкала	Число пациентов	AUROC	Калибровка	
			$\chi^2$	p
NEWS	102	0,848	10,41	0,1084*
REMS	102	0,739	4,9979	0,5441*
qSOFA	102	0,700	15,936	0,0012
SIRS	102	0,723	5,5565	0,0621

Примечание: AUROC — площадь под ROC-кривой;  $\chi^2$  — значение хи-квадрат проверки согласия Хосмера — Лемешова, \*  $p > 0,05$ .

Note: AUROC — area under ROC curve;  $\chi^2$  — Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit chi-square statistic, \* —  $p > 0.05$

При сравнении между отдельными шкалами шкала REMS показала наибольшую прогностическую ценность и по площади под ROC-кривой достоверно превосходила шкалу qSOFA ( $p = 0,0563$ ) и SIRS ( $p=0,0824$ ).

#### Дополнительные результаты исследования

Данные показателей по исследуемым экспресс-шкалам пациентов с сепсисом и без сепсиса отражены в таблице 7.

Анализируя представленные выше данные, мы заметили значительную разницу в возрасте, частоте сердечных сокращений в группах с сепсисом и без сепсиса. Показатели систолического артериального давления, диастолического артериального давления, а следовательно, среднего артериального давления преобладали в группе больных без септических проявлений,

а вот число пациентов с нарушением сознания и частота дыхательных движений преобладали в группе с сепсисом. Необходимость в оксигенотерапии была достоверно выше у пациентов с сепсисом, а показатель насыщения крови кислородом был ниже. В группе с септическими проявлениями частота летального исхода значительно преобладала.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

##### Резюме основного результата исследования

Целью нашего исследования была оценка шкал NEWS, REMS, qSOFA и критериев SIRS в оценке риска сепсиса. Несмотря на то что у всех шкал хорошая калибровка, только у шкалы NEWS оказалась разрешающая способность достаточная для использования в клинической практике врача.

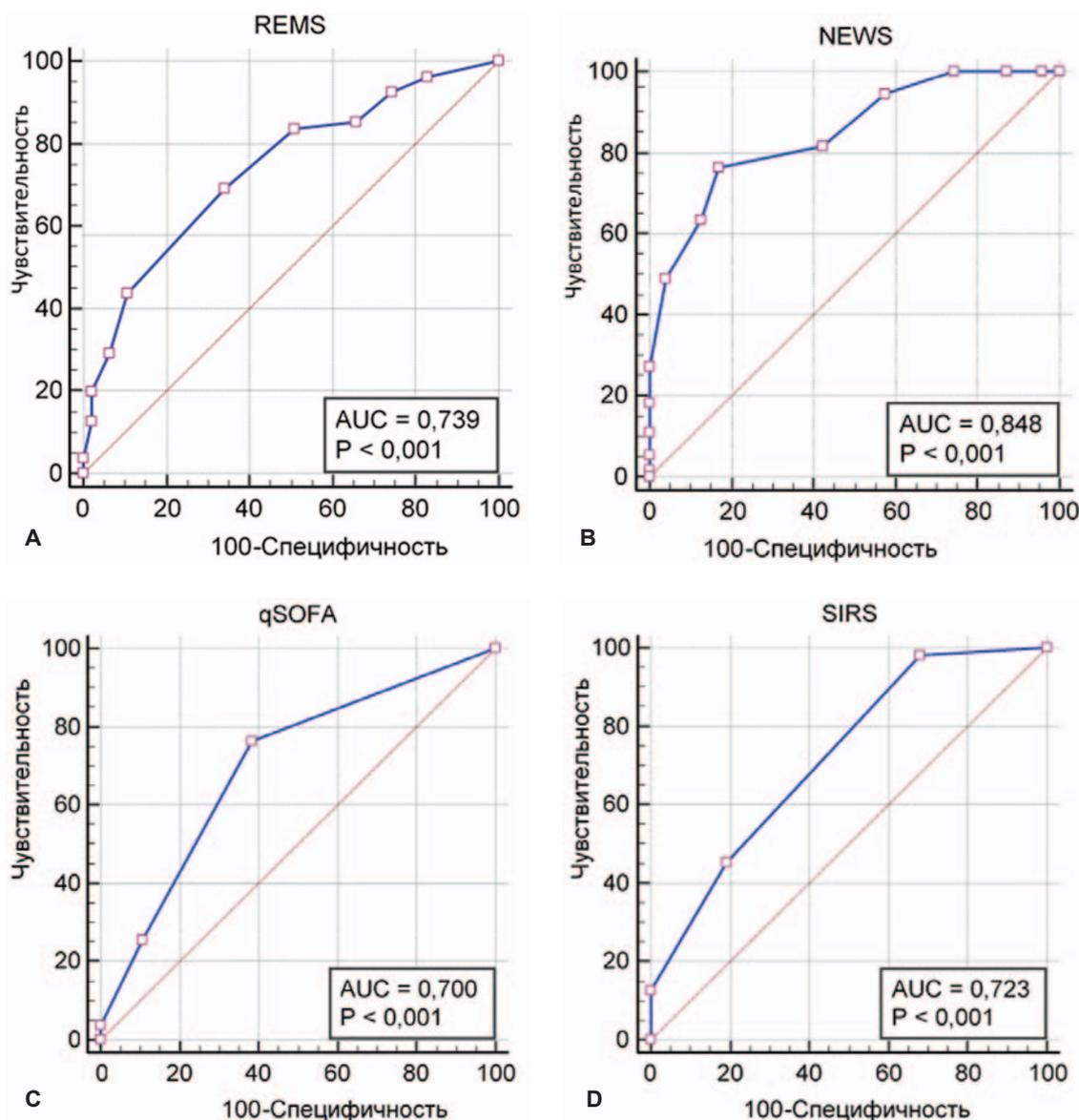


Рис. 2. А — ROC-кривая шкалы REMS в прогнозе возникновения сепсиса; В — ROC-кривая шкалы NEWS в прогнозе возникновения сепсиса; С — ROC-кривая шкалы qSOFA в прогнозе возникновения сепсиса; D — ROC-кривая критериев SIRS в прогнозе возникновения сепсиса. Ось Y — Sensitivity — чувствительность, Ось X — 100-Specificity — специфичность, AUC — площадь под ROC-кривой

Fig. 2. (A) REMS scale ROC curve in sepsis prediction; (B) NEWS scale ROC curve in sepsis prediction; (C) qSOFA scale ROC curve in sepsis prediction; (D) SIRS criteria ROC curve in sepsis prediction. (Y axis) Чувствительность — sensitivity, (X axis) 100-Специфичность — specificity, AUC — area under ROC curve

### Ограничения исследования

Исследование имеет некоторые ограничения. Это одноцентровое исследование с небольшим количеством пациентов, что может влиять на результаты и ограничивает возможность распространять полученные данные на большую выборку. Исследование проводилось на ранней стадии пандемии, и в течение периода исследования, возможно, произошли изменения в клинической практике и процеду-

рах, что, однако, не могло повлиять на сбор данных.

### Интерпретация результатов исследования

R. Goulden et al. (2018) в своем исследовании изучал эффективность шкал в qSOFA и NEWS и критериев SIRS в прогнозе летальности у пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии [16]. В исследование были включены 1818 пациентов, из которых 265 (15%) умерли в ста-

Таблица 7. Исходные характеристики пациентов при поступлении в АПО  
Table 7. Baseline patient values on ICU admission

Показатель	Сепсис (n = 55)	Без сепсиса (n = 47)	p
Возраст, лет, средний (Me, IQR)	70,20 (71;64;81)	57,72 (62;45;71)	0,0026*
Летальность, n (%)	46 (84)	12 (26)	0,0001*
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст., среднее (Me; IQR)	124,02 (120;107;135)	133,68 (134;125;142)	0,0067*
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст., среднее (Me; IQR)	72,8 (70;65;80)	74,87 (75;70;80)	0,25
Среднее артериальное давление, мм рт. ст., среднее (Me; IQR)	89,87 (88;80;97)	94,55 (95;87;100)	0,0252*
ЧСС, в минуту, средняя (Me; IQR)	94,76 (92;87;105)	87,11 (87;80;90)	0,0043*
ЧДД, в минуту, средняя (Me; IQR)	19,93 (19;18;22)	18,34 (18;18;20)	0,0118*
SpO <sub>2</sub> , %, средняя (Me; IQR)	92,25 (94;91;96)	94,43 (95;94;91)	0,0046*
Температура тела, °C, средняя (Me; IQR)	36,8 (36,8;37;37)	37,13 (36,9;37;38)	0,1349
ШКГ, баллы, средние (Me; IQR)	13,76 (14;13;15)	14,47 (15;14;15)	0,0051*
Оксигенотерапия, n (%)	48 (87)	35 (74)	0,0974

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧДД — частота дыхательных движений; SpO<sub>2</sub> — насыщение артериальной крови кислородом; ШКГ — шкала комы Глазго; Me — медиана; IQR — межквартильный размах; \* p < 0,05 по критерию хи-квадрат для ШКГ, смертности и количества пациентов с потребностью в оксигенотерапии и по критерию Манна — Уитни для остальных показателей.

Note: ЧСС — heart rate; ЧДД — respiratory rate; SpO<sub>2</sub> — blood oxygen saturation; ШКГ — Glasgow Coma Scale; Me — median; IQR — interquartile range; \* — p < 0.05 chi-square significance for GCS, mortality, number of patients needing oxygen therapy or Mann–Whitney significance otherwise.

ционаре. Шкала NEWS показала хорошую прогностическую способность — 74% [95% ДИ от 68 до 79%], была аналогична SIRS (80% [95% ДИ от 74 до 84%]) и выше, чем qSOFA (37% [95% ДИ от 31 до 43%]). Специфичность NEWS ≥ 5 (43% [95% ДИ от 41 до 46%]) была выше, чем SIRS ≥ 2 (21% [95% ДИ от 19 до 23%]), и ниже, чем qSOFA ≥ 2 (79% [95% ДИ от 77 до 81%]). Шкала NEWS имеет более высокие характеристики по сравнению с SIRS и qSOFA, что аналогично полученным нами результатам.

В недавнем исследовании авторы сравнивали прогностическую ценность шкал NEWS, REMS и qSOFA в оценке риска летального исхода у пациентов с COVID-19 (вирус не идентифицирован) [17]. Полученные результаты показали, что площадь под ROC-кривой шкалы NEWS (0,887 [95% ДИ 0,805–0,942]) статистически значимо превосходила площадь под ROC-кривыми шкал qSOFA (0,802 [95% ДИ 0,708–0,877]) и REMS (0,836 [95% ДИ 0,746–0,904]). Примечательно, что аналогичная работа, но в когорте пациентов с идентифицированным вирусом, показала иные результаты: шкала REMS продемонстрировала высокую разрешающую способность и не уступала по этой характеристике шкале NEWS [18]. Таким образом, совершенно правильным, на наш взгляд, является разделъ-

ное изучение этих когорт, поскольку в них наблюдаются различные закономерности и экстраполяция данных может привести к ложным выводам. Так, в работе, изучавшей прогностическую значимость шкал в оценке риска сепсиса, но у пациентов с идентифицированным вирусом SARS-CoV-2, только шкала NEWS 0,819 (95% ДИ 0,738–0,884) показала достаточную разрешающую способность, при этом точкой отсечения было > 2 баллов [19], в нашем же исследовании у пациентов с не идентифицированным вирусом точка отсечения для прогнозирования сепсиса была определена как > 5.

Возможность применения шкал qSOFA, NEWS и критериев SIRS для прогнозирования сепсиса также исследовалась в работе Omar et al. [20]. Выборка пациентов в исследовании составляла 115734 пациентов приемного отделения. Данные, полученные нами, схожи с результатами этого исследования: возраст, необходимость оксигенотерапии, смертность в группе пациентов с сепсисом превалировали над группой без сепсиса. В сравнении с нашей работой шкала NEWS также показала хорошую разрешающую способность (0,91 [95% ДИ 0,81–0,88]), превзойдя шкалу qSOFA (0,81 [95% ДИ 0,780–0,839], p < 0,001) и критерии SIRS (0,88 [95% ДИ 0,867–0,897], p < 0,001).

В исследовании Brink A. et al. (2019) сравнивали прогностическую эффективность шкал qSOFA, NEWS и критериев SIRS в прогнозе смертности у пациентов с подозрением на сепсис [21]. Дизайн данного исследования имеет отличие от нашей работы, заключающееся в признаках, по которым разделяли группы пациентов и конечной точке. Исследовались 10-дневная и 30-дневная летальность среди 8204 пациентов, которая составила 286 (3,5%) и 490 (6,0%) соответственно. При сравнении показателей данного исследования и нашей работы значимых отличий не было выявлено. Шкала NEWS (0,837 [95% ДИ 0,812–0,861]) в сравнении со шкалой qSOFA (0,744 [95% ДИ 0,708–0,780]) и критериями SIRS (0,646 [95% ДИ 0,613–0,679]) показала наилучший результат, в то время как в нашей работе критерии SIRS незначительно превосходили qSOFA. Хорошая калибровка была отмечена у шкалы NEWS ( $\chi^2 = 10,743$ ,  $p = 0,217$ ); шкала qSOFA ( $\chi^2 = 6,915$ ,  $p = 0,032$ ) и критерии SIRS ( $\chi^2 = 22,827$ ,  $p = 0,004$ ) достаточной степенью калибровки не обладали. В нашем исследовании хорошая калибровка была присуща шкалам NEWS, REMS и критериям SIRS в отличие от qSOFA.

Совсем недавно были опубликованы результаты исследования, проведенного для оценки точности различных шкал в определении сепсиса у пациентов в отделении неотложной помощи [22]. В общей сложности 652 (83,9 %) из 777 включенных в исследование пациентов были классифицированы как пациенты с сепсисом, при этом наибольшей точностью в определении сепсиса обладала шкала NEWS (AUROC 0,800 (0,753–0,846)), за ней следовали шкалы MEDS (AUROC 0,608 (0,551–0,665)) и qSOFA (AUROC 0,657 (0,609–0,706)).

В работе P. Pairattanakorn et al. (2020) [23] количество баллов SIRS  $\geq 2$  имело самую высокую чувствительность (93,2 %) и самую низкую специфичность (35,5 %) выявления сепсиса. Напротив, qSOFA  $\geq 2$  имела более низкую чувствительность (56,8%), но обладала самой высокой специфичностью (81,3 %) по сравнению с SIRS  $\geq 2$ , SOFA  $\geq 2$ , MEWS  $\geq 4$  и NEWS  $\geq 5$ . У qSOFA была самая низкая частота ложноположительных результатов (18,7 %) по сравнению с другими показателями (для NEWS, MEWS, SOFA и SIRS он составил 26,6, 51,7, 55,7 и 64,5 % соответственно). Все системы с рекомендуемыми точками отсечения, включая SIRS  $\geq 2$ , qSOFA  $\geq 2$ , SOFA  $\geq 2$ , MEWS  $\geq 4$  и NEWS  $\geq 5$ , имели умеренную точность для выявления сепсиса с оценками, которые варьировались от 63,8 % для SIRS до 72,6% для NEWS. Дискриминационная способность всех оцененных баллов для выявления

сепсиса была проанализирована по площади под кривой ROC (AUROC). Этот анализ выявил самый высокий показатель AUROC для MEWS (AUROC 0,79; 95% ДИ 0,74–0,83), за которым следовали NEWS (AUROC 0,78; 95% ДИ 0,74–0,83), SIRS (AUROC 0,75; 95% ДИ 0,70–0,79), qSOFA (AUROC 0,72; 95% ДИ 0,67–0,77) и SOFA (AUROC 0,71; 95% ДИ 0,66–0,76).

Еще одно исследование, посвященное прогнозированию сепсиса с применением шкал, было опубликовано в этом году [24]. Соавторы показали, что количество баллов по NEWS2, равное 5 или более, позволяет выявить трех из четырех пациентов с сепсисом и девять из десяти пациентов, у которых развился септический шок. Королевский колледж врачей рекомендует рассматривать оценку по NEWS2, равную 5 или выше, как подозрение на сепсис у пациентов с клиническими признаками инфекционного процесса [25]. В настоящее время обсуждается [22] применение порогового значения по шкале NEWS2 7 и выше для выявления наиболее тяжелых пациентов с сепсисом. Это ограничение подтверждается результатами текущего исследования, показывающими, что были выявлены восемь из десяти пациентов, у которых развился септический шок.

В отличие от сепсиса, который обычно сопровождается полиорганной недостаточностью, COVID-19 часто характеризуется одиночной дыхательной недостаточностью [26, 27]. В отличие от других инструментов оценки сепсиса три из семи параметров в шкале NEWS относятся к степени дыхательной недостаточности, и это может объяснить его относительно высокую эффективность по сравнению с другими оцениваемыми нами инструментами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Шкала NEWS показала хорошую калибровку и разрешающую способность (0,848 [95% ДИ 0,764–0,912]), чувствительность (76,4% [95% ДИ 63,0–86,8]), специфичность (83,0% [95% ДИ 69,2–92,4]), оптимальный «порог отсечения»  $> 5$  баллов и может использоваться в прогнозе возникновения сепсиса у пациентов с подозрением на инфекцию COVID-19. Шкала qSOFA, шкала REMS и критерии SIRS показали хорошую калибровку, но недостаточную разрешающую способность и не могут использоваться в прогнозе возникновения сепсиса у пациентов с подозрением на инфекцию COVID-19.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Представляемые данные являются вторичным анализом регистра, созданного в результате проведения международного наблюдательного мно-

гоцентрового исследования «Вирусная инфекция и респираторные заболевания. Универсальное исследование [VIRUS]: COVID-19 registry и валидизация C2D2 (словарь данных по интенсивной терапии): проспективное многоцентровое когортное исследование» одобренного Независимым Этическим Комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 88 от 20.05.2020 г.

#### COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The data presented are a re-analysis of a registry generated during the international observational

multicentre Viral Infection and Respiratory Illness Universal Study [VIRUS]: COVID-19 Registry and Validation of C2D2 (Critical Care Data Dictionary). This prospective cohort study complies with the standards approved by the Independent Committee for Ethical of Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 88 of 20.05.2020.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

#### FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Lithander F.E., Neumann S., Tenison E., Lloyd K., Welsh T.J., Rodrigues J.C.L., Higgins J.P.T., Scourfield L., Christensen H., Haunton V.J., Henderson E.J. COVID-19 in older people: a rapid clinical review. *Age. Ageing*. 2020; 49(4): 501–515. DOI: 10.1093/ageing/afaa093
- Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
- Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N.K., Hartog C.S., Tsaganos T., Schlattmann P., Angus D.C., Reinhart K.; International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2016; 193(3): 259–272. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC
- Khwannimit B., Bhurayanontachai R. The epidemiology of, and risk factors for, mortality from severe sepsis and septic shock in a tertiary-care university hospital setting. *Epidemiol. Infect.* 2009; 137(9): 1333–1341. DOI: 10.1017/S0950268809002027
- Khwannimit B., Bhurayanontachai R., Vattanavanit V. Comparison of the accuracy of three early warning scores with SOFA score for predicting mortality in adult sepsis and septic shock patients admitted to intensive care unit. *Heart. Lung*. 2019; 48(3): 240–244. DOI: 10.1016/j.hrtng.2019.02.005
- Rudd K.E., Seymour C.W., Aluisio A.R., Augustin M.E., Bagenda D.S., Beane A., Byiringiro J.C., Chang C.H., Colas L.N., Day N.P.J., De Silva A.P., Dondorp A.M., Dünser M.W., Faiz M.A., Grant D.S., Haniffa R., Van Hao N., Kennedy J.N., Levine A.C., Limmathurotsakul D., Mohanty S., Nosten F., Pappali A., Patterson A.J., Schieffelin J.S., Shaffer J.G., Thuy D.B., Thwaites C.L., Urayeneza O., White N.J., West T.E., Angus D.C.; Sepsis Assessment and Identification in Low Resource Settings (SAILORS) Collaboration. Association of the Quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment (qSOFA) Score With Excess Hospital Mortality in Adults With Suspected Infection in Low- and Middle-Income Countries. *JAMA*. 2018; 319(21): 2202–2211. DOI: 10.1001/jama.2018.6229
- Руднов В.А., Кулабухов В.В. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016; 13(4): 4–11. DOI 10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

11. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323(13): 1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
12. Olsson T., Terent A., Lind L. Rapid Emergency Medicine score: a new prognostic tool for in-hospital mortality in nonsurgical emergency department patients. *J. Intern. Med*. 2004; 255(5): 579–587. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2004.01321.x
13. Kuo S.H., Tsai C.F., Li C.R., Tsai S.J., Chao W.N., Chan K.S., Lee Y.T., Wong R.H., Chen C.C., Chen S.C. Rapid Emergency Medicine Score as a main predictor of mortality in *Vibrio vulnificus*-related patients. *Am. J. Emerg. Med*. 2013; 31(7): 1037–1041. DOI: 10.1016/j.ajem.2013.03.030
14. Tanne J.H., Hayasaki E., Zastrow M., Pulla P., Smith P., Rada A.G. Covid-19: how doctors and healthcare systems are tackling coronavirus worldwide. *BMJ*. 2020; 368:m1090. DOI: 10.1136/bmj.m1090
15. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Лебединский К.М., Проценко Д.Н., Авдеев С.Н., Андреев А.А., Арсентьев Л.В., Афончиков В.С., Афуков И.И., Белкин А.А., Боева Е.А., Буланов А.Ю., Васильев Я.И., Власенко А.В., Горбачев В.И., Григорьев Е.В., Григорьев С.В., Грицан А.И., Еременко А.А., Ершов Е.Н., Замятин М.Н., Иванова Г.Е., Кузовлев А.Н., Куликов А.В., Лахин Р.Е., Лейдерман И.Н., Ленкин А.И., Мазурок В.А., Мусаева Т.С., Николаенко Э.М., Орлов Ю.П., Петриков С.С., Ройтман Е.В., Роненсон А.М., Сметкин А.А., Соколов А.А., Степаненко С.М., Субботин В.В., Ушакова Н.Д., Хороненко В.Э., Царенко С.В., Шифман Е.М., Шукевич Д.Л., Щеголев А.В., Ярошецкий А.И., Ярустовский М.Б. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2022; 1: 5–140. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-1-5-140
16. Goulden R., Hoyle M.C., Monis J., Railton D., Riley V., Martin P., Martina R., Nsutebu E. qSOFA, SIRS and NEWS for predicting inhospital mortality and ICU admission in emergency admissions treated as sepsis. *Emerg. Med. J*. 2018; 35(6): 345–349. DOI: 10.1136/emermed-2017-207120
17. Мусаева Т.С., Мирцхулава Н.Г., Зыбин К.Д., Синьков С.В., Астахова Е.О., Лобурь Е.И., Носков А.А., Заболотских И.Б. Валидность экспресс-шкал qSOFA, NEWS и REMS у пациентов с COVID-19, вирус не идентифицирован: результаты ретроспективного наблюдательного исследования. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; 6-2: 27–32. DOI: 10.17116/anaesthesiology202006227
18. Заболотских И.Б., Зыбин К.Д., Носков А.А., Кузнецова М.П., Мусаева Т.С., Синьков С.В. Сравнение шкал REMS, NEWS и QSOFA в прогнозе летального исхода у пациентов с COVID-19, вирус идентифицирован: результаты ретроспективно-наблюдательного исследования. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; 6-2: 20–26. DOI: 10.17116/anaesthesiology202006220
19. Зыбин К.Д., Носков А.А., Мусаева Т.С., Кузнецова М.П., Гончаренко С.И., Высоцкий О.В., Данилюк П.И., Петрущенко Е.С., Веселенко М.И., Потапова А.А., Синьков С.В., Дурлештер В.М. Сравнение шкал REMS, NEWS, qSOFA и критериев SIRS в прогнозе возникновения сепсиса у пациентов с подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2: результаты ретроспективного наблюдательного исследования. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2021; 1: 48–56. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-48-56
20. Ruangsomboon O., Boonmee P., Limsuwat C., Chakorn T., Monsomboon A. The utility of the rapid emergency medicine score (REMS) compared with SIRS, qSOFA and NEWS for Predicting in-hospital Mortality among Patients with suspicion of Sepsis in an emergency department. *BMC Emerg. Med*. 2021; 21(1): 2. DOI: 10.1186/s12873-020-00396-x
21. Brink A., Alisma J., Verdonshot R.J.C.G., Rood P.P.M., Zietse R., Lingsma H.F., Schuit S.C.E. Predicting mortality in patients with suspected sepsis at the Emergency Department; A retrospective cohort study comparing qSOFA, SIRS and National Early Warning Score. *PLoS One*. 2019; 14(1): e0211133. DOI: 10.1371/journal.pone.0211133
22. Wattanasit P., Khwannimit B. Comparison the accuracy of early warning scores with qSOFA and SIRS for predicting sepsis in the emergency department. *Am. J. Emerg. Med*. 2021; 46: 284–288. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.07
23. Pairattanakorn P., Angkasekwina N., Sirijatuphat R., Wangchinda W., Tancharoen L., Thamlikitkul V. Diagnostic and prognostic utility compared among different sepsis scoring systems in adult patients with sepsis in thailand: a prospective cohort study. *Open. Forum. Infect. Dis*. 2020; 8(1): ofaa573. DOI: 10.1093/ofid/ofaa573
24. Myrstad M., Ihle-Hansen H., Tveita A.A., Andersen E.L., Nygård S., Tveit A., Berge T. National Early Warning Score 2 (NEWS2) on admission predicts severe disease and in-hospital mortality from Covid-19 — a prospective cohort study. *Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med*. 2020; 28(1): 66. DOI: 10.1186/s13049-020-00764-3
25. Wallgren U.M., Sjölin J., Järnbert-Pettersson H., Kurland L. Performance of NEWS2, RETTS, clinical judgment and the Predict Sepsis screening tools with respect to identification of sepsis among ambulance patients with suspected infection: a prospective cohort study. *Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med*. 2021; 29(1): 144. DOI: 10.1186/s13049-021-00958-3
26. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W.; the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby D.P., Becker L.B., Chelico J.D., Cohen

S.L., Cookingham J., Coppa K., Diefenbach M.A., Dominello A.J., Duer-Hefe J., Falzon L., Gitlin J., Hajizadeh N., Harvin T.G., Hirschwerk D.A., Kim E.J., Kozel Z.M., Marrast L.M., Mogavero J.N., Osorio G.A., Qiu M., Zanos T.P. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA*. 2020; 323(20): 2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775

27. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., Huang H., Zhang L., Zhou X., Du C., Zhang Y., Song J., Wang S., Chao Y., Yang Z., Xu J., Zhou X., Chen D., Xiong W., Xu L., Zhou F., Jiang J., Bai C., Zheng J., Song Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020; 180(7): 934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994

## REFERENCES

- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Lithander F.E., Neumann S., Tenison E., Lloyd K., Welsh T.J., Rodrigues J.C.L., Higgins J.P.T., Scourfield L., Christensen H., Haunton V.J., Henderson E.J. COVID-19 in older people: a rapid clinical review. *Age Ageing*. 2020; 49(4): 501–515. DOI: 10.1093/ageing/afaa093
- Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
- Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N.K., Hartog C.S., Tsaganos T., Schlattmann P., Angus D.C., Reinhart K.; International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193(3): 259–272. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC
- Khwannimit B., Bhurayanontachai R. The epidemiology of, and risk factors for, mortality from severe sepsis and septic shock in a tertiary-care university hospital setting. *Epidemiol. Infect.* 2009; 137(9): 1333–1341. DOI: 10.1017/S0950268809002027
- Khwannimit B., Bhurayanontachai R., Vattanavanit V. Comparison of the accuracy of three early warning scores with SOFA score for predicting mortality in adult sepsis and septic shock patients admitted to intensive care unit. *Heart Lung*. 2019; 48(3): 240–244. DOI: 10.1016/j.hrtlung.2019.02.005
- Rudd K.E., Seymour C.W., Aluisio A.R., Augustin M.E., Bagenda D.S., Beane A., Byiringiro J.C., Chang C.H., Colas L.N., Day N.P.J., De Silva A.P., Dondorp A.M., Dünser M.W., Faiz M.A., Grant D.S., Haniffa R., Van Hao N., Kennedy J.N., Levine A.C., Limmathurotsakul D., Mohanty S., Nosten F., Pappali A., Patterson A.J., Schieffelin J.S., Shaffer J.G., Thuy D.B., Thwaites C.L., Urayeneza O., White N.J., West T.E., Angus D.C.; Sepsis Assessment and Identification in Low Resource Settings (SAILORS) Collaboration. Association of the Quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment (qSOFA) Score With Excess Hospital Mortality in Adults With Suspected Infection in Low- and Middle-Income Countries. *JAMA*. 2018; 319(21): 2202–2211. DOI: 10.1001/jama.2018.6229
- Rudnov V.A., Kulabukhov V.V. Sepsis-3: updated main definitions, potential problems and next practical steps. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2016; 13(4): 4–11 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJ-Moa2002032
- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323(13): 1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
- Olsson T., Terent A., Lind L. Rapid Emergency Medicine score: a new prognostic tool for in-hospital mortality in nonsurgical emergency department patients. *J. Intern. Med.* 2004; 255(5): 579–587. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2004.01321.x
- Kuo S.H., Tsai C.F., Li C.R., Tsai S.J., Chao W.N., Chan K.S., Lee Y.T., Wong R.H., Chen C.C., Chen S.C. Rapid Emergency Medicine Score as a main predictor of mortality in Vibrio vulnificus-related patients. *Am. J. Emerg. Med.* 2013; 31(7): 1037–1041. DOI: 10.1016/j.ajem.2013.03.030

14. Tanne J.H., Hayasaki E., Zastrow M., Pulla P., Smith P., Rada A.G. Covid-19: how doctors and healthcare systems are tackling coronavirus worldwide. *BMJ*. 2020; 368:m1090. DOI: 10.1136/bmj.m1090
15. Zabolotskikh I.B., Kirov M. Yu., Lebedinskii K.M., Protsenko D.N., Avdeev S.N., Andreenko A.A., Arsentyev L.V., Afonchikov V.S., Afukov I.I., Belkin A.A., Boeva E.A., Bulanov A. Yu., Vasiliev Ya.I., Vlasenko A.V., Gorbachev V.I., Grigoryev E.V., Grigoryev S.V., Gritsan A.I., Eremenko A.A., Ershov E.N., Zamyatin M.N., Ivanova G.E., Kuzovlev A.N., Kulikov A.V., Lakhin R.E., Leiderman I.N., Lenkin A.I., Mazurok V.A., Mусаeva T.S., Nikolaenko E.M., Orlov Yu.P., Petrikov S.S., Roitman E.V., Ronenson A.M., Smetkin A.A., Sokolov A.A., Stepanenko S.M., Subbotin V.V., Ushakova N.D., Khoronenko V.E., Tsarenko S.V., Shifman E.M., Shukevich D.L., Shchegolev A.V., Yaroshetskiy A.I., Yarustovsky M.B. Anesthesia and intensive care for patients with COVID-19. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. *Annals of Critical Care*. 2022; 1: 5–140 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21320/1818-474X-2022-1-5-140
16. Goulden R., Hoyle M.C., Monis J., Railton D., Riley V., Martin P., Martina R., Nsutebu E. qSOFA, SIRS and NEWS for predicting inhospital mortality and ICU admission in emergency admissions treated as sepsis. *Emerg. Med. J.* 2018; 35(6): 345–349. DOI: 10.1136/emermed-2017-207120
17. Mусаeva T.S., Mirtskhulava N.G., Zybin K.D., Sinkov S.V., Astakhova E.O., Lobur E.I., Noskov A.A., Zabolotskikh I.B. Validity of qsofa, news and remс express-scales in patients with COVID-19 (virus not identified): a retrospective observational study. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2020; 6-2: 27–32 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/anaesthesiology202006227
18. Zabolotskikh I.B., Zybin K.D., Noskov A.A., Kuznetsova M.P., Mусаeva T.S., Sinkov S.V. Comparison of REMS, NEWS and qSOFA scales in mortality prediction for patients with confirmed SARS-CoV-2 infection upon admission to ICU: a retrospective observational trial. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2020; 6-2: 20–26 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/anaesthesiology202006220
19. Zybin K.D., Noskov A.A., Mусаeva T.S., Kuznetsova M.P., Goncharenko S.I., Vysotsky O.V., Danilyuk P.I., Petrushenko E.S., Veselenko M.I., Potapova A.A., Sinkov S.V., Dureshter V.M.. Comparison of REMS, NEWS, qSOFA scales and SIRS criteria in sepsis prediction for patients with confirmed SARS-CoV-2 infection: retrospective observational study. *Annals of Critical Care*. 2021; 1: 48–56 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-48-56
20. Ruangsomboon O., Boonmee P., Limsuwat C., Chakorn T., Monsomboon A. The utility of the rapid emergency medicine score (REMS) compared with SIRS, qSOFA and NEWS for Predicting in-hospital Mortality among Patients with suspicion of Sepsis in an emergency department. *BMC Emerg. Med.* 2021; 21(1): 2. DOI: 10.1186/s12873-020-00396-x
21. Brink A., Alsmā J., Verdonсhot R.J.C.G., Rood P.P.M., Zietse R., Lingsma H.F., Schuit S.C.E. Predicting mortality in patients with suspected sepsis at the Emergency Department; A retrospective cohort study comparing qSOFA, SIRS and National Early Warning Score. *PLoS One*. 2019; 14(1): e0211133. DOI: 10.1371/journal.pone.0211133
22. Wattanasit P., Khwannimit B. Comparison the accuracy of early warning scores with qSOFA and SIRS for predicting sepsis in the emergency department. *Am. J. Emerg. Med.* 2021; 46: 284–288. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.07
23. Pairattanakorn P., Angkasekwina N., Sirijatuphat R., Wangchinda W., Tancharoen L., Thamlikittul V. Diagnostic and prognostic utility compared among different sepsis scoring systems in adult patients with sepsis in thailand: a prospective cohort study. *Open. Forum. Infect. Dis.* 2020; 8(1): ofaa573. DOI: 10.1093/ofid/ofaa573
24. Myrstad M., Ihle-Hansen H., Tveita A.A., Andersen E.L., Nygård S., Tveit A., Berge T. National Early Warning Score 2 (NEWS2) on admission predicts severe disease and in-hospital mortality from Covid-19 — a prospective cohort study. *Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med.* 2020; 28(1): 66. DOI: 10.1186/s13049-020-00764-3
25. Wallgren U.M., Sjölin J., Järnbert-Petterссon H., Kurland L. Performance of NEWS2, RETTS, clinical judgment and the Predict Sepsis screening tools with respect to identification of sepsis among ambulance patients with suspected infection: a prospective cohort study. *Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med.* 2021; 29(1): 144. DOI: 10.1186/s13049-021-00958-3
26. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W.; the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby D.P., Becker L.B., Chelico J.D., Cohen S.L., Cookingham J., Coppa K., Diefenbach M.A., Dominello A.J., Duer-Hefele J., Falzon L., Gitlin J., Hajizadeh N., Harvin T.G., Hirschwerk D.A., Kim E.J., Kozel Z.M., Marast L.M., Mogavero J.N., Osorio G.A., Qiu M., Zanos T.P. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA*. 2020; 323(20): 2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
27. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., Huang H., Zhang L., Zhou X., Du C., Zhang Y., Song J., Wang S., Chao Y., Yang Z., Xu J., Zhou X., Chen D., Xiong W., Xu L., Zhou F., Jiang J., Bai C., Zheng J., Song Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020; 180(7): 934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994

**ВКЛАД АВТОРОВ****Зыбин К. Д.**

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; создание окончательного варианта рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

**Носков А. А.**

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

**Астахова Е. О.**

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

**Мусаева Т. С.**

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; создание окончательного варианта рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

**Трембач Н. В.**

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; создание окончательного варианта рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

**Муратова А. Ю.**

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

**Лобурь Е. Ю.**

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ данных, интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; создание окончательного варианта рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

### **Zybin K.D.**

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout; creation of final manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

### **Noskov A.A.**

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

### **Astakhova E.O.**

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

### **Musaeva T.S.**

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout; creation of final manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

### **Trembach N.V.**

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout; creation of final manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

### **Muratova A.Yu.**

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

### **Lobur' E.Yu.**

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout; creation of final manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Зыбин Константин Дмитриевич** — кандидат медицинских наук; ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-3571-986X>

**Konstantin D. Zybin** — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of Anaesthesiology and Resuscitation, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-3571-986X>

**Носков Алексей Андреевич** — клинический ординатор кафедры анестезиологии, реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0662-9358>

**Астахова Елена Олеговна** — клинический ординатор кафедры анестезиологии, реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8494-4153>

**Мусаева Татьяна Сергеевна** — кандидат медицинских наук; доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9285-852X>

**Трембач Никита Владимирович\*** — кандидат медицинских наук; ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<http://orcid.org/0000-0002-0061-0496>

Контактная информация: e-mail: [nikitkax@mail.ru](mailto:nikitkax@mail.ru); тел.: +7 (962) 858-92-99;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

**Муратова Анна Юрьевна** — доктор медицинских наук; профессор кафедры клинической биохимии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7213-679X>

**Лобурь Елизавета Игоревна** — клинический ординатор кафедры анестезиологии, реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8463-0031>

**Aleksei A. Noskov** — Resident Physician, Chair of Anaesthesiology and Resuscitation, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-0662-9358>

**Elena O. Astakhova** — Resident Physician, Chair of Anaesthesiology and Resuscitation, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8494-4153>

**Tat'yana S. Musaeva** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Anaesthesiology and Resuscitation, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9285-852X>

**Nikita V. Trembach\*** — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of Anaesthesiology, Resuscitation and Transfusiology, School of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<http://orcid.org/0000-0002-0061-0496>

Contact information: e-mail: [nikitkax@mail.ru](mailto:nikitkax@mail.ru); tel.: +7 (962) 858-92-99;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

**Anna Yu. Muratova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Clinical Biochemistry, Stavropol State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7213-679X>

**Elizaveta I. Lobur'** — Resident Physician, Chair of Anaesthesiology and Resuscitation, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8463-0031>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-2-45-57>

© Коллектив авторов, 2022

# ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С КОМБИНАЦИЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА: ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ

О.В. Котолупова\*, О.Н. Крючкова

*Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» бульвар Ленина, д. 5/7, г. Симферополь, 295051, Россия*

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** На сегодняшний день в реальной клинической практике все чаще встречается коморбидная патология артериальной гипертензии (АГ) и синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). Однако до сих пор не определен выбор приоритетной стратегии антигипертензивной терапии для пациентов данной группы. При определении тактики контроля артериального давления важное значение имеют показатели суточного мониторирования артериального давления.

**Цель** исследования — изучить особенности показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД) у пациентов с сочетанием АГ и СОАС.

**Методы.** Были обследованы 130 больных с АГ. Основную группу — группа 1 — составили пациенты с комбинацией АГ и СОАС ( $n = 90$ ) (средний возраст  $54,93 \pm 1,04$  года), группу контроля — группа 2 ( $n = 40$ ) — пациенты с АГ без СОАС (средний возраст  $57,92 \pm 1,29$  года). Всем больным было выполнено общеклиническое обследование, проведено СМАД. Верификация диагноза СОАС проведена методом респираторной полиграфии сна диагностическим устройством Alice PDx (USA).

**Результаты.** У больных с коморбидной патологией были определены следующие особенности суточных показателей артериального давления (АД): статистически значимое увеличение средних значений суточных показателей систолического и среднего артериального давления; а также средних показателей систолического, диастолического и среднего артериального давления в ночной период; статистически значимое повышение среднесуточного индекса нагрузки систолического, диастолического и среднего артериального давления. Также у пациентов с сочетанием АГ и СОАС статистически значимо выше были выявлены показатели пульсового давления и вариабельности систолического и среднего артериального давления, и у них регистрировалось статистически значимое повышение скорости утреннего подъема артериального давления. Суточная динамика артериального давления у пациентов с СОАС характеризовалась преобладанием патологических профилей суточной динамики артериального давления, более высокой частотой профиля «non-dipper» и «night-peaker» по сравнению с больными группы контроля.

**Заключение.** Выявленные особенности отражают высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с сочетанием АГ и СОАС, раннее поражение органов-мишеней и негативный прогноз изучаемой коморбидной патологии, что диктует необходимость последующего анализа специфических характеристик клинического течения АГ у таких пациентов и разработки для них индивидуальных подходов к контролю артериального давления.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, артериальное давление, суточное мониторирование, синдром обструктивного апноэ сна, СОАС

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Котолупова О.В., Крючкова О.Н. Особенности показателей суточного мониторирования артериального давления у пациентов с комбинацией артериальной гипертензии и синдрома обструктивного апноэ сна: исследование случай-контроль. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(2): 45–57. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-2-45-57>

Поступила 07.02.2022

Принята после доработки 14.03.2022

Опубликована 28.04.2022

# SPECIFIC FEATURES OF 24-HOUR BLOOD PRESSURE MONITORING IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA: A CASE-CONTROL STUDY

Olga V. Kotolupova\*, Olga N. Kryuchkova

*Georgievsky Medical Academy, Vernadsky Crimean Federal University  
Lenina blvd., 5/7, Simferopol, 295051, Russia*

## ABSTRACT

**Background.** The comorbidity of arterial hypertension (AH) and obstructive sleep apnea syndrome (OSA) is becoming increasingly common in clinical practice. However, the priority strategy for selecting antihypertensive therapy in such patients is yet to be defined. 24-hour blood pressure monitoring is important for determining an approach to controlling hypertension.

**Objectives.** To study specific features of 24-hour blood pressure monitoring in comorbid AH–OSA patients.

**Methods.** A total of 130 AH patients were surveyed. The main cohort (1) included AH–OSA patients ( $n = 90$ , mean age  $54.93 \pm 1.04$  years), control cohort (2) — non-OSA AH patients ( $n = 40$ , mean age  $57.92 \pm 1.29$  years). All patients had a general clinical examination with 24-hour blood pressure monitoring. OSA was verified in overnight respiratory polygraphy using an Alice PDx diagnostic appliance (USA).

**Results.** The following specific features of 24-hour blood pressure monitoring were identified in the comorbid patients: a statistically significant growth of mean 24-hour systolic and average BP, as well as mean nocturnal systolic, diastolic and average BP; a statistically significant growth of mean 24-hour systolic, diastolic and average BP load indices. In addition, the AH–OSA patients had the statistically higher pulse pressure, systolic and average BP variability, as well as morning BP surge rate. The 24-hour BP dynamics in OSA patients had predominant morbid profiles and higher non-dipper and night-peaker rates compared to the control cohort.

**Conclusion.** The identified specific features reflect a high risk of adverse cardiovascular events in AH–OSA comorbid patients, an earlier damage of target organs and negative prognosis of comorbidity, which warrants a further analysis of AH-specific clinical picture and personalisation of blood pressure control measures in such patients.

**Keywords:** arterial hypertension, blood pressure, 24-hour monitoring, obstructive sleep apnea syndrome, OSA.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Kotolupova O.V., Kryuchkova O.N. Specifics of daily blood pressure monitoring in patients with systemic hypertension and obstructive sleep apnoea: A case-control study.

*Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022; 29(2): 45–57. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-2-45-57>

Submitted 07.02.2022

Revised 14.03.2022

Published 28.04.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Лидирующие позиции в системе сердечно-сосудистой патологии среди взрослого населения на сегодняшний день занимает артериальная гипертензия (АГ) и ассоциированные с этим заболеванием осложнения [1–3]. Высокая распространенность АГ, являющейся одним из центральных модифицируемых факторов риска таких болезней сердечно-сосудистой системы, как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, мозговой инсульт, транзиторная ишемическая атака [4], обуславливает высокую смертность населения в Российской Федерации [5]. А комбинация АГ с другими сердечно-сосудистыми факторами риска демонстрирует взаимоухудшающий эффект на прогноз [6].

Несмотря на значительные достижения современной науки и медицины, непрерывно модифицирующиеся протоколы и рекомендации по лечению АГ, распространенность данного заболевания продолжает расти во всем мире, а процент больных, которые достигают целевых значений артериального давления (АД), остается низким. Помимо этого, значительная часть пациентов не осведомлена о наличии у себя данного заболевания, а следовательно, не получают должной терапии и не знают о его последствиях [7].

Ситуация ухудшается тем, что в большинстве случаев АГ сопровождается коморбидной патологией. Многие авторы описывают такие особенности АГ при полиморбидности, как преобладание патологических профилей суточной динамики АД, рефрактерность к проводимой терапии, раннее поражение органов-мишеней и более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [8, 9]. Учитывая это, для достижения эффективного контроля АД у коморбидных пациентов важным является оценка особенностей суточных параметров АД, что позволит определить оптимальные подходы в лечении таких пациентов.

На сегодняшний день в кардиологической практике часто встречается сочетание АГ и синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) [10], причина этого — высокая распространенность обеих патологий [11–13]. Согласно данным различных исследователей, частота встречаемости данной коморбидной патологии составляет 30–83 % [10,

14, 15]. Тем не менее длительное время данная проблема не получала должного внимания в формате медицинских исследований. Особенности клинического течения АГ и ее лечения у пациентов с СОАС сегодня остаются недостаточно изученными.

Определение индивидуальных особенностей суточного профиля и других параметров суточного мониторирования АД (СМАД) у больных с АГ на фоне СОАС представляет большой интерес и необходимо для выбора стратегии антигипертензивной терапии. Несмотря на наличие научных работ, посвященных этому вопросу, крупные клинические исследования на больших выборках не проводились, не существует конкретных клинических рекомендаций по тактике достижения контроля АД у пациентов с СОАС на основании полученных результатов СМАД.

**Цель исследования** — изучить особенности показателей СМАД у пациентов с сочетанием АГ и СОАС.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено открытое исследование случай-контроль.

### Условия проведения исследования

Набор и обследование пациентов осуществлялись в кардиологическом отделении государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Симферопольская городская клиническая больница № 7» (ГБУЗ РК «Симферопольская ГКБ № 7»). Исследование проводилось на базе кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Обследование исследуемых лиц проводилось с декабря 2018 по ноябрь 2019 года.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения

Пациенты с отсутствием контроля АД, АГ I и II стадии, 2-й степени, высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, от 40 до 70 лет, пребывающие на стационарном лечении в усло-

виях кардиологического отделения, верифицированный СОАС любой степени тяжести.

### **Критерии не включения**

Вторичные АГ; АГ III стадии; клинические ситуации, которые ассоциируются с АГ и требуют в назначении особых стратегий антигипертензивной терапии; верифицированная патология респираторной системы (бронхиальная астма, ХОБЛ и др.), а также с другими сопутствующими заболеваниями внутренних органов, требующими дополнительной терапии.

### **Критерии исключения**

Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

### **Описание критериев соответствия**

Диагноз АГ (код по МКБ I11.9) у всех исследуемых лиц был верифицирован ранее, до данной госпитализации в кардиологическое отделение, подтвержден предоставленной пациентом медицинской документацией (амбулаторные карты, выписки из стационара). Диагноз СОАС (код по МКБ G47.3) подтверждался на основании клинических критериев и результатов респираторной полиграфии сна диагностическим устройством Alice PDx (USA), где показатель индекса апноэ-гипопноэ определялся выше 5 указанных событий в час<sup>1</sup> [16, 17].

### **Подбор участников в группы**

Было исследовано 134 больных. 4 пациента были исключены из исследования по причине отказа от дальнейшего участия по личным причинам. Оставшиеся 130 пациентов были распределены на две группы: 1 — случай и 2 — контроль. Основную группу — группу 1 составляли 90 исследуемых человек с комбинацией АГ и СОАС. В группу контроля — группу 2 вошли 40 пациентов с АГ без СОАС.

### **Целевые показатели исследования**

#### **Основной показатель исследования**

Основной конечной точкой исследования являлось определение статистически значимого повышения суточных, дневных и ночных показателей СМАД у пациентов с комбинацией АГ и СОАС в сравнении с больными АГ без СОАС.

#### **Дополнительные показатели исследования**

Оценка дополнительных показателей не предусмотрена в данном исследовании в связи с тем,

что верификация диагноза АГ у пациентов была проведена до начала их включения в исследование.

### **Методы измерения целевых показателей**

Данные целевых показателей были получены в ходе выполнения СМАД с использованием комплекса суточного мониторинга электрокардиографии (ЭКГ) и артериального давления (АД) «Медиком-комби» КР-05 (регистрационное удостоверение № РЗН 2015/2451 от 2 марта 2015 г.) с измерением и расчетом средних суточных, дневных и ночных параметров систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), среднего АД (СрАД), вариабельности АД (StD АД), индексов нагрузки давления (ИНД), пульсового АД (PsАД) а также скорости утреннего подъема (СУП) АД и суточных профилей АД.

### **Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)**

Для коррекции результатов исследования путем стратификации до начала исследования был использован показатель тяжести заболевания АГ. Анализировались параметры пациентов с АГ II степени (САД — 160–179 мм рт. ст., ДАД — 100–109 мм рт. ст.). Такой выбор обусловлен высокой частотой встречаемости, неконтролируемым течением и частотой обращения пациентов за медицинской помощью с данной степенью тяжести АГ.

### **Статистические процедуры**

#### **Принципы расчета размера выборки**

Предварительный расчет выборки не проводился.

#### **Статистические методы**

Используя пакет программ Statistica 10 (StatSoft, Inc. (2011). Statistica (data analysis software system), version 10. www.statsoft.com, США), была проведена статистическая обработка полученных данных. Проверка признака на нормальность распределения значений выполнялась с помощью  $\chi^2$  и *W*-теста Шапиро — Уилка. В случае нормального распределения представление данных было в виде среднего арифметического  $\pm$  ошибка среднего ( $M \pm m$ ), при распределении, отличающемся от нормального, — в виде  $Me$  ( $Q1-Q3$ ), где  $Me$  — медиана,  $Q1$  и  $Q3$  — верхний (25 %) и нижний (25 %) квартили соответственно. Для сравнения количественных признаков между двумя независимыми группами применялись *t*-критерий Стьюдента и непараметрический кри-

<sup>1</sup> Бузунов Р.В., Пальман А.Д., Мельников А.Ю., Авербух В.М., Мадаева И.М., Куликов А.Н. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов. *Эффективная фармакотерапия*. 2018; 35; 34–45.

терий  $U$  Манна — Уитни. При анализе данных, представленных в абсолютных частотах, в независимых выборках применяли угловое преобразование Фишера. В каждом случае статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Формирование выборки исследования

Принципы формирования выборки исследования представлены на рисунке.

### Характеристики групп исследования

Изучаемые больные в обеих группах были соизмеримы по полу, возрасту, исходным показателям САД и ЧСС. Основные параметры характеристик исследуемых групп сопоставлены в таблице 1.

### Основные результаты исследования

Для сравнения ЧСС у пациентов двух групп, учитывая альтернативное распределение данного признака, рассчитывались медиана и квартили. В группе 1 они составили 78,5 (76,0; 82,0) удара в минуту, а в группе 2—71,0 (68,5; 78,0) удара в минуту ( $p < 0,001$ ).

На момент включения в исследование обе группы были сопоставимы по степени тяжести АГ, а измерение и анализ среднего офисного САД также не показали статистически значимых различий ( $p = 0,752$ ), однако средние показатели офисного ДАД были статистически выше в группе 1 и составили 95 (90; 100) мм рт. ст. против 92,5 (90; 95) мм рт. ст. в группе 2 ( $p = 0,014$ ).

Анализируя параметры СМАД, рассчитали среднесуточные, дневные и ночные показатели АД, StD АД, ИНД, пульсовое АД (PsAD) (табл. 2), а также скорость утреннего подъема (СУП) АД и суточный профиль АД.

Оценка среднесуточных показателей ИНД САД, ДАД и СрАД у больных с комбинацией АГ и СОАС зафиксировала статистически значимые различия в сравнении с пациентами, страдающими только АГ ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,042$  и  $p = 0,001$  соответственно): в группе 1 среднесуточные медианы САД, ДАД и СрАД составили 54,5 (34,0; 69,0), 30,0 (15,0; 52,0) и 37,0 (23,0; 61,0) % соответственно при значениях этих же показателей в группе 2 34,0 (25,5; 45,0), 20,0 (11,0; 38,0) и 25,0 (14,0; 38,5) % соответственно. Кроме того, ИНД в разное время суток у пациентов с СОАС оказался статистически значимо выше, чем в группе с АГ: дневной и ночной ИНД САД ( $p = 0,019$  и  $p < 0,001$  соответственно) и СрАД ( $p < 0,001$  и  $p = 0,007$  соответственно). Так, в группе 1 ИНД САД за день составил 41 (21; 60) %, а ИНД СрАД 30 (12; 58) % при значениях данных показателей 21,5 (10; 43) и 17 (9; 34) % в группе 2. Также у исследуемых лиц с комбинацией АГ и СОАС были получены следующие средненочные показатели: ИНД САД — 83,5 (60,0; 100,0) % и ИНД СрАД — 51,5 (32,0; 80,0) % против 50,5 (33,0; 75,5) и 33,0 (13,5; 52,0) % тех же параметров СМАД у пациентов с АГ. При этом показатели ИНД ДАД за день и за ночь были статистически сопоставимы у больных двух ис-

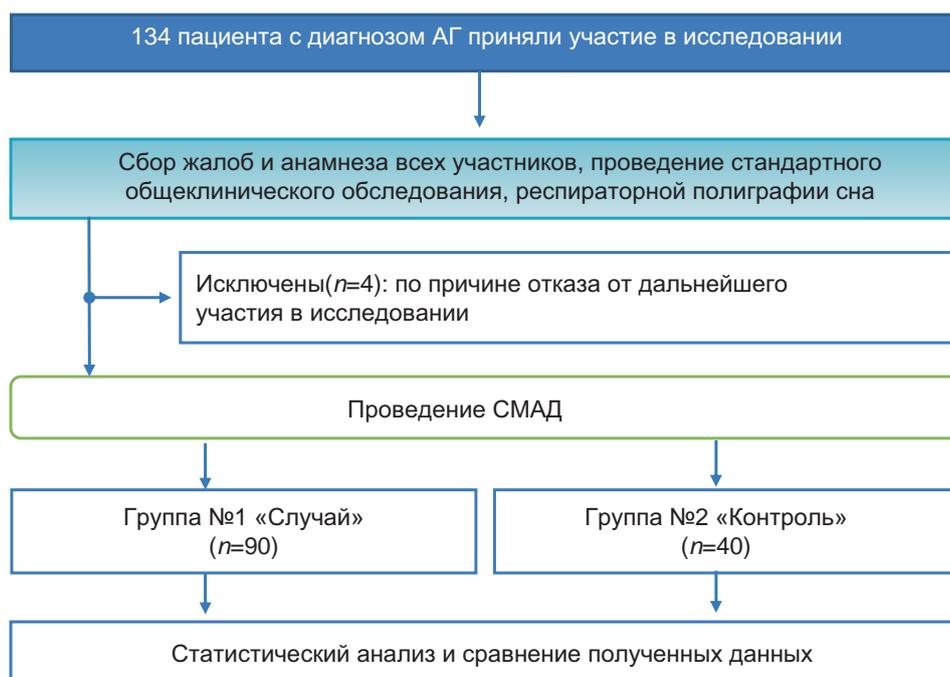


Рис. Блок-схема дизайна проведенного исследования  
Figure. Study design flowchart.

следуемых групп ( $p > 0,05$ ): в группе 1 медиана дневного ИНД ДАД составила 26 (7; 45)%, а ночного — 37 (11; 58)%; у больных группы 2 показатели были следующими: 20 (10; 34)% ( $p > 0,05$ ) и 25,5 (8; 50)% ( $p > 0,05$ ) соответственно.

Расчет СУП САД у пациентов с комбинацией АГ и СОАС показал ее статистически значимое повышение в сравнении с СУП САД у больных с АГ

без СОАС, которая составила 25,4 (13,7; 36,6) мм рт. ст./ч в группе 1 и 11,7 (7,0; 25,0) мм рт. ст./ч в группе 2 ( $p = 0,001$ ). СУП ДАД у пациентов группы 1 была также статистически выше — 14,9 (8,7; 22,6) мм рт. ст./ч, в группе 2—9,6 (5,8; 16,6) мм рт. ст./ч ( $p = 0,011$ ).

Нормальный уровень ночного снижения САД, который соответствует профилю «dipper», был выявлен только в 14,4% случаев (13 больных)

Таблица 1. Характеристика пациентов исследуемых групп  
Table 1. Patient cohorts profile

Параметры	Группа 1, $n = 90^*$	Группа 2, $n = 40^*$	Статистическая значимость
Возраст (лет)	54,93 ± 1,04	57,92 ± 1,29	$p = 0,096$
Мужчины	44 (48,9%)	18 (45%)	$p = 0,826$
Женщины	46 (51,1%)	22 (55%)	
ИМТ	30,6 (29,1; 32,7)	29,6 (25,4; 33,2)	$p = 0,063$
Исходное офисное САД	160 (160; 165)	160 (160; 165)	$p = 0,492$
Исходное офисное ДАД	95 (90; 100)	92,5 (90; 95)	$p = 0,009^{**}$

Примечание: \* в случае нормального распределения данные указаны в виде  $M \pm m$ , в случае распределения, отличного от нормального, — в виде  $Me (Q_1; Q_3)$ ; \*\* статистически значимые различия по сравнению с исходными данными ( $p \leq 0,01$ ).

Note: <sup>1</sup> — data presented as  $M \pm m$  if normally distributed,  $Me (Q1; Q3)$  otherwise; \*\* — statistical significance vs. baseline values ( $p \leq 0,01$ ).

Таблица 2. Показатели СМАД у пациентов исследуемых групп  
Table 2. DBPM values in study cohorts

Показатели СМАД, мм рт. ст.		Группа 1, $n = 90^1$	Группа 2, $n = 40^1$	Статистическая значимость
САД	сутки	136,0 (130,0; 144,0)	130,0 (123,5; 134,0)	$p < 0,001^{***}$
	день	137,66 ± 1,22	134,12 ± 1,72	$p = 0,105$
	ночь	132,5 (125,0; 141,0)	123,0 (117,5; 129,0)	$p < 0,001^{***}$
ДАД	сутки	81,53 ± 0,87	79,47 ± 1,14	$p = 0,178$
	день	83,23 ± 0,95	82,05 ± 1,20	$p = 0,473$
	ночь	77,63 ± 1,01	72,87 ± 1,07	$p = 0,005^{**}$
СрАД	сутки	99,65 ± 0,89	96,22 ± 1,07	$p = 0,025^*$
	день	101,45 ± 0,98	99,16 ± 1,11	$p = 0,164$
	ночь	95,0 (90,0; 101,0)	89,5 (85,0; 94,0)	$p < 0,001^{***}$
StD САД	сутки	16,13 ± 0,50	13,20 ± 0,71	$p < 0,001^{***}$
	день	15,0 (11,1; 19,0)	11,0 (9,0; 14,5)	$p < 0,001^{***}$
	ночь	12,0 (10,0; 16,0)	11,0 (6,5; 15,5)	$p = 0,017^*$
StD ДАД	сутки	11,74 ± 0,40	9,03 ± 0,48	$p < 0,001^{***}$
	день	11,33 ± 0,47	8,21 ± 0,45	$p < 0,001^{***}$
	ночь	9,23 ± 0,51	7,63 ± 0,69	$p = 0,070$
StD СрАД	сутки	12,6 (10,2; 15,0)	9,0 (7,5; 12,0)	$p < 0,001^{***}$
	день	11,6 (9,0; 15,0)	8,5 (6,5; 11,0)	$p < 0,001^{***}$
	ночь	9,8 (6,4; 12)	7,0 (5,0; 10,5)	$p = 0,060$
PсАД	сутки	54,5 (48,5; 60,0)	48,5 (43,5; 53,5)	$p = 0,003^{**}$
	день	53,5 (48,0; 60,0)	49,5 (44,5; 55,0)	$p = 0,037^*$
	ночь	56,5 (47,0; 64,0)	46,5 (42,5; 55,0)	$p < 0,001^{***}$

Примечание: <sup>1</sup> в случае нормального распределения данные указаны в виде  $M \pm m$ , в случае распределения, отличного от нормального, — в виде  $Me (Q_1; Q_3)$ ; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  по отношению к группе сравнения.

Note: <sup>1</sup> — data presented as  $M \pm m$  if normally distributed,  $Me (Q1; Q3)$  otherwise; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  vs. comparison cohort.

в группе 1 и у 42,5% (17 пациентов) в группе 2 ( $p = 0,002$ ).

В группе пациентов с коморбидной патологией АГ и СОАС, как и в группе с АГ без СОАС, преобладали больные с профилем «non-dipper», у которых наблюдается недостаточное ночное снижение САД: в группе 1 выявлено у 44 (48,9%) пациентов, в группе 2 — у 17 (42,5%) больных ( $p = 0,922$ ). Количество больных с профилем «night-peaker», у которых регистрируется повышение САД в ночное время суток, было почти в три раза больше в группе 1: 35,6% (32 пациента) против 12,5% (5 пациентов) в группе 2 ( $p = 0,009$ ). Также среди пациентов с сочетанием АГ и СОАС суммарно зарегистрировано больше случаев ночной гипертензии — 83% (75 пациентов) с профилями «non-dipper» и «night-peaker». В группе, где исследуемые страдали только АГ, регистрировалось 57,5% (23 больных) с соответствующими профилями ( $p = 0,005$ ). Процентный показатель случаев чрезмерного ночного снижения САД профиля «over-dipper» статистически не различался в двух группах ( $p = 0,857$ ).

Следующим был проанализирован уровень ночного снижения ДАД. В группе 1 было определено только 24,5% (22 больных) с профилем «dipper», одновременно с этим в группе 2 зарегистрировано снижение ночного ДАД у 50% (20 пациентов) ( $p = 0,010$ ). Профиль «non-dipper» выявлен у 37 (41,1%) больных в группе 1 и у 18 (45%) пациентов в группе 2 ( $p = 0,826$ ). А количество исследуемых лиц с профилем «night-peaker» среди пациентов с коморбидной патологией АГ и СОАС наблюдалось в четыре раза больше: 23,3% (21 больной) по сравнению с 5% (2 пациента) в группе больных АГ ( $p = 0,011$ ). Чрезмерное снижение ДАД в ночное время и профиль «over-dipper» было выявлено только в группе 1 у 10 (11,1%) ( $p = 0,023$ ).

### Дополнительные результаты исследования

Данная работа не предусматривает дополнительных результатов исследования.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

В настоящее время у пациентов с АГ наблюдается увеличение частоты встречаемости сочетанной патологии, в том числе СОАС. При этом контроль АД у данной категории больных остается серьезной проблемой, так как четкие алгоритмы лечения окончательно не разработаны [2,

4, 18]. Среди больных АГ в комбинации с СОАС выявлены статистически значимые особенности параметров СМАД в сравнении с пациентами из группы контроля, что, предполагаемо, имеет большое значение для выбора тактики антигипертензивной терапии.

### Ограничения исследования

Данное исследование имеет ограничения в виде небольшой статистической мощности из-за ограниченного числа больных, отсутствия дифференцировки пациентов по степени тяжести СОАС.

### Интерпретация результатов исследования

Анализируя показатели ЧСС в двух группах, мы предположили, что полученная статистически значимая разница по данному признаку ( $p < 0,001$ ) у пациентов обеих групп указывает на влияние СОАС в развитии нарушений ритма сердца [19], к тому же способствует развитию дополнительного фактора риска развития АГ — увеличение ЧСС больше 80 ударов в минуту [2, 4]. Данное заключение сходно с выводами авторов недавней работы исследователей Гарвардской медицинской школы, которые демонстрируют, что пациенты с СОАС из-за его влияния на учащение ЧСС подвержены повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [20].

Несмотря на то что изучаемые группы были предварительно сопоставимы по степени АГ и показателям офисного АД, сравнительный анализ СМАД демонстрирует у больных с сочетанием АГ и СОАС ряд особенностей: в основной группе исследования статистически чаще отмечался патологический профиль суточной кривой АД, выявлены более высокие среднесуточные значения АД, прежде всего за счет средненочных показателей, а также более высокие ИНД, вариабельности АД и СУП АД ( $p < 0,05$ ). Так, у пациентов с сочетанием АГ и СОАС по сравнению с группой контроля регистрировалось статистически значимое повышение следующих показателей: суточное и ночное САД ( $p < 0,001$  в обоих случаях), ночное ДАД ( $p = 0,005$ ), суточное и ночное СрАД ( $p = 0,025$  и  $p < 0,001$  соответственно). При этом дневные показатели САД, ДАД и СрАД, а также среднего ДАД за сутки не отличались в обеих группах ( $p > 0,05$ ). Похожие результаты были получены в исследованиях М.Е. Стаценко и С.В. Талагаева<sup>2</sup>. Статистически значимое увеличение среднесуточных показателей АД у больных с коморбидной пато-

<sup>2</sup> Стаценко М.Е., Талагаев С.В. Суточное мониторирование артериального давления и функция почек у больных артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ сна. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2014; 1 (49): 120–124.

логией по сравнению с пациентами, не имеющими СОАС, при условии сопоставимых уровней «офисного» АД, говорит о прогностически неблагоприятном развитии сердечно-сосудистой патологии и летальности от нее среди пациентов с комбинацией АГ и СОАС.

Увеличение средних показателей АД по данным СМАД у пациентов группы 1 сопровождалось статистически значимым повышением ИНД (суточных, дневных и ночных ИНД САД и ИНД СрАД, а также суточного ИНД ДАД ( $p < 0,05$  для всех параметров)). Данные показатели отображают степень нагрузки на органы-мишени более информативно, чем средние показатели АД.

Сравнительный анализ показателей PsАД обеих групп, которое отображает уровень нагрузки на сосудистую стенку и миокард, выявил увеличение среднесуточного, среднедневного и средненочного PsАД ( $p = 0,03$ ,  $p = 0,037$  и  $p < 0,01$  соответственно) у пациентов группы 1. Кроме того, у пациентов с СОАС определялась более высокая суточная ( $p < 0,001$ ) и дневная ( $p < 0,001$ ) вариабельность PsАД. Установлено, что увеличение PsАД, характерное в большей степени для пациентов старших возрастных групп, является отрицательным прогностическим фактором [21–23].

Проведенное исследование показало, что особенностью суточной динамики у пациентов с сочетанием АГ и СОАС является также достоверно более высокая вариабельность (StD) АД, что должно расцениваться как дополнительный фактор риска поражения органов-мишеней и развития кардиоваскулярных осложнений. Высокая вариабельность АД, по данным ряда исследований, является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [24].

Учитывая, что в ранние утренние часы значительно возрастает вероятность неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как мозговой инсульт, острый коронарный синдром, потенциально опасные и злокачественные нарушения ритма сердца, нами проведен сравнительный анализ СУП САД и ДАД у изучаемых лиц обеих групп. При этом у больных с сочетанной патологией АГ и СОАС удалось выявить статистически значимое увеличение данных показателей ( $p < 0,01$  для СУП САД и ДАД), что резко увеличивает риск возникновения вышеописанных кардиоваскулярных осложнений у больных с СОАС.

При оценке суточной динамики АД была изучена степень ночного снижения САД и ДАД, вы-

явлен ряд особенностей для больных с СОАС. Полученные данные свидетельствуют о частой встречаемости среди больных с сочетанием АГ и СОАС прогностически более неблагоприятных суточных профилей АД «night-peaker» и «non-dipper» ( $p = 0,005$ ), увеличивающих риск поражения органов-мишеней и ухудшающих прогноз больных.

Патологические типы суточной кривой, высокие средние показатели АД, вариабельности АД, ИНД и СУП АД у пациентов с коморбидностью также описаны в исследованиях М. В. Горбуновой и работах других авторов [25–27], что свидетельствует о воспроизводимости результатов и подчеркивает необходимость более тщательного наблюдения за такими пациентами, индивидуального подхода в назначении антигипертензивной терапии с учетом суточной динамики АД и строгого контроля за состоянием органов-мишеней. Результаты проведенного исследования демонстрируют актуальность выполнения СМАД всем больным с АГ, которые страдают СОАС или имеют высокий риск его развития, для своевременного выявления и контроля рисков развития сердечно-сосудистых осложнений<sup>3</sup> [28].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с комбинацией АГ и СОАС выявлено статистически значимое повышение средних суточных и ночных показателей САД ( $p < 0,001$  в обоих случаях) и СрАД ( $p = 0,025$  и  $p < 0,001$  соответственно), ночного ДАД ( $p = 0,005$ ); суточного, дневного и ночного ИНД для САД ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,019$  и  $p < 0,001$  соответственно), СрАД ( $p = 0,001$ ,  $p < 0,001$  и  $p = 0,007$ ) и среднесуточного ИНД для ДАД ( $p = 0,001$ ) при сравнении с пациентами, не имеющими СОАС.

У больных основной группы исследования, по сравнению с группой контроля, наблюдались статистически значимо более высокие средние значения суточного, дневного и ночного PsАД ( $p = 0,003$ ,  $p = 0,037$ ,  $p < 0,001$ ), более высокие средние показатели суточной, дневной и ночной вариабельности САД ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,017$  соответственно) и дневной и ночной вариабельности ДАД ( $p < 0,001$  в обоих случаях) и СрАД ( $p < 0,001$  в обоих случаях), увеличение СУП САД ( $p = 0,001$ ) и СУП ДАД ( $p = 0,011$ ).

Суточная динамика АД у пациентов с СОАС характеризовалась преимущественно патологическими типами суточной кривой АД, более высокой частотой профилей «night-peaker» для САД

<sup>3</sup> Сочетание обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензии: клинические рекомендации Европейского респираторного общества и Европейского общества по изучению артериальной гипертензии. *Пульмонология*. 2013; 2: 11–25.

( $p = 0,009$ ) и для ДАД ( $p = 0,011$ ) по сравнению с пациентами с АГ, не имеющими проявлений СОАС.

### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», структурное подразделение «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» (бульвар Ленина, 5/7, г. Симферополь, Россия), протокол № 9 от 11.09.2018 г. Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019; 16(1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
2. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018; 39(33): 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
3. Вялова М.О., Шварц Ю.Г. Артериальная гипертензия и показатели кардиоваскулярного риска у лиц среднего и пожилого возраста, занимающихся спортом. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019; 7(2): 36–44. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-12004
4. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогада С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллевалде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Кисляк О.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиеридзе Д.В., Недошивин А.О., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(3): 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
5. Баздырев Е.Д., Герасимова Е.Б., Поликутина О.М., Савельева И.А., Смакотина С.А., Барбараш О.Л. Сердечно-сосудистые факторы риска у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Клиницист*. 2014; 8(1): 22–27. DOI: 10.17650/1818-8338-2014-1-22-27
6. И.В. Самородская, Е.Д. Баздырев, Барбараш О.Л. «Парадокс» факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Фокус на курение. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019; 8(1): 90–99. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-1-90-997
7. Костюченко Г.И., Вьюн О.Г., Костюченко Л.А. Анализ эффективности гипотензивной терапии в группе пациентов молодого возраста в связи с полиморфизмом генов, ассоциированных с артериальной гипертензией. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2018; 20(2): 46–49. DOI: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-2-46-49
8. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдуева С.А., Барбараш О.Н., Гарганеева Н.П., Дощицин В.Л., Драпкина О.М., Дудинская Е.Н., Котовская Ю.В., Лиля А.М., Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Миллер О.Н., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Рунихина Н.К., Сайганов С.А., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Уринский А.М., Шальнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017; 16(6): 5–56. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56
9. Тарловская Е.И. Коморбидность и полиморбидность — современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом. *Кардиология*. 2018; 58(S9): 29–38. DOI: 10.18087/cardio.2562
10. Konecny T., Kara T., Somers V.K. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertension*. 2014; 63(2): 203–209. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00613

### COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study complies with the standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the Independent Committee for Ethics of Vernadsky Crimean Federal University, structural subdivision Georgievsky Medical Academy (Lenina blvd., 5/7, Simferopol, Russia), Minutes No. 9 of 11.09.2018. All persons enrolled in the study provided a free written informed consent.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

### FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

11. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков А.В., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Чазова И.Е., Шляхто Е.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Константинов В.В., Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., Баранова Е.И., Назарова О.А., Шутемова О.А., Фурменко Г.И., Бабенко Н.И., Азарин О.Г., Бондарцов Л.В., Хвостикова А.Е., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Исаева Е.Н., Басырова И.Р., Кондратенко В.Ю., Лопина Е.А., Сафонова Д.В., Скрипченко А.Е., Индукаева Е.В., Черкасс Н.В., Максимов С.А., Данильченко Я.В., Мулерова Т.А., Шалаев С.В., Медведева И.В., Шава В.П., Сторожок М.А., Толпаров Г.В., Астахова З.Т., Тогузова З.А., Кавешников В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. по материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13(4): 4–14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
12. Khattak H.K., Hayat F., Pamboukian S.V., Hahn H.S., Schwartz V.P., Stein P.K. Obstructive sleep apnea in heart failure: review of prevalence, treatment with continuous positive airway pressure, and prognosis. *Tex. Heart. Inst. J.* 2018; 45(3): 151–161. DOI: 10.14503/THIJ-15-5678
13. Heinzer R., Vat S., Marques-Vidal P., Marti-Soler H., Andries D., Tobback N., Mooser V., Preisig M., Malhotra A., Waeber G., Vollenweider P., Tafti M., Haba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet. Respir. Med.* 2015; 3(4): 310–318. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00043-0
14. Drager L.F., Genta P.R., Pedrosa R.P., Nerbas F.B., Gonzaga C.C., Krieger E.M., Lorenzi-Filho G. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2010; 105(8): 1135–1139. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.12.017
15. Torres G., Sánchez-de-la-Torre M., Martínez-Alonso M., Gómez S., Sacristán O., Cabau J., Barbé F. Use of ambulatory blood pressure monitoring for the screening of obstructive sleep apnea. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2015; 17(10): 802–809. DOI: 10.1111/jch.12619
16. Мадаева И.М., Бердина О.Н., Семенова Н.В., Колесникова Л.И. Оценка особенностей структурной организации сна при синдроме обструктивного апноэ с позиции современной патофизиологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120(9): 80. DOI: 10.17116/jnevro202012009280
17. Sateia M.J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014; 146(5): 1387–1394. DOI: 10.1378/chest.14-0970
18. Ziegler M.G., Milic M., Sun P. Antihypertensive therapy for patients with obstructive sleep apnea. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2011; 20(1): 50–55. DOI: 10.1097/MNH.0b013e3283402eb5
19. Azarbarzin A., Ostrowski M., Moussavi Z., Hanly P., Younes M. Contribution of arousal from sleep to postevent tachycardia in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2013; 36(6): 881–889. DOI: 10.5665/sleep.2716
20. Azarbarzin A., Sands S.A., Younes M., Taranto-Montemurro L., Sofer T., Vena D., Alex R.M., Kim S.W., Gottlieb D.J., White D.P., Redline S., Wellman A. The sleep apnea-specific pulse-rate response predicts cardiovascular morbidity and mortality. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2021; 203(12): 1546–1555. DOI: 10.1164/rccm.202010-3900OC
21. de la Sierra A. Valor de la presión de pulso como marcador de riesgo cardiovascular [Value of pulse pressure as a cardiovascular risk marker]. *Med Clin (Barc)*. 2006; 126(10): 384–388. Spanish. DOI: 10.1157/13086050
22. Domanski M., Mitchell G., Pfeffer M., Neaton J.D., Norman J., Svendsen K., Grimm R., Cohen J., Stamler J.; MRFIT Research Group. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 2002; 287(20): 2677–2683. DOI: 10.1001/jama.287.20.2677
23. Franklin S.S., Lopez V.A., Wong N.D., Mitchell G.F., Larson M.G., Vasan R.S., Levy D. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009; 119(2): 243–250. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797936
24. Lawes C.M., Bennett D.A., Feigin V.L., Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*. 2004; 35(3): 776–785. DOI: 10.1161/01.STR.0000116869.64771.5A
25. Горбунова М.В., Бабак С.Л., Адашева Т.В., Малявин А.Г. Динамика артериального давления и сосудистой жесткости в зависимости от длительности ночных сеансов срап-терапии у пациентов с тяжелым течением обструктивного апноэ сна. *Архивъ внутренней медицины*. 2019; 9(4): 280–289. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-280-289
26. Marrone O., Bonsignore M.R. Blood-pressure variability in patients with obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nat. Sci. Sleep*. 2018; 10: 229–242. DOI: 10.2147/NSS.S148543
27. Cuspidi C., Tadic M., Sala C., Gherbesi E., Grassi G., Mancia G. Blood pressure non-dipping and obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis. *J. Clin. Med.* 2019; 8(9): 1367. DOI: 10.3390/jcm8091367
28. Parati G., Lombardi C., Hedner J., Bonsignore M.R., Grote L., Tkacova R., Lévy P., Riha R., Bassetti C., Narkiewicz K., Mancia G., McNicholas W.T.; EU COST Action B26 members. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur. Respir. J.* 2013; 41(3): 523–538. DOI: 10.1183/09031936.00226711

## REFERENCES

- Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16(1): 6–31 (In Russ.). DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
- Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018; 39(33): 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Vyalova M.O., Shvarts Yu.G. Arterial hypertension and cardiovascular risk score in people in their middle and late adulthood during sports and physical training. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2019; 7(2): 36–44 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24411/2309-1908-2019-12004
- Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L., Boitsov S.A., Vavilova T.V., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G., Grineva E.N., Grinstein Yu.I., Drapkina O.M., Zhernakova Yu.V., Zvartau N.E., Kislyak O.A., Koziolova N.A., Kosmacheva E.D., Kotovskaya Yu.V., Libis R.A., Lopatin Yu.M., Nebiridze D.V., Nedoshivin A.O., Ostroumova O.D., Oschepkova E.V., Ratova L.G., Skibitsky V.V., Tkacheva O.N., Chazova I.E., Chesnikova A.I., Chumakova G.A., Shalnova S.A., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Yanishevsky S.N. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(3): 3786 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- Bazdyrev Y.D., Gerasimova Y.B., Polikutina O.M., Savelieva I.A., Smakotina S.A., Barbarash O.L. Cardiovascular risk factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Clinician*. 2014; 8(1): 22–27 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17650/1818-8338-2014-1-22-27
- Samorodskaya I.V., Bazdyrev E.D., Barbarash O.L. Cardiovascular risk factor paradox. A focus on smoking. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8(1): 90–99 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-1-90-99
- Kostyuchenko G.I., Vyun O.G., Kostyuchenko L.A. The analysis of the efficiency of hypotensive therapy in the group of young patients on the background of genetic polymorphism associated with arterial hypertension. *The Journal of scientific articles "Health and Education Millennium"*. 2018; 20(2): 46–49 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-2-46-49
- Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Boldueva S.A., Barbarash O.N., Garganeeva N.P., Doshchitsin V.L., Drapkina O.M., Dudinskaya E.N., Kotovskaya Yu.V., Lila A.M., Mamedov M.N., Mardanov B.U., Miller O.N., Petrova M.M., Pozdnyakov Yu.M., Runikhina N.K., Sayganov S.A., Tarasov A.V., Tkacheva O.N., Urinsky A.M., Shalnova S.A. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017; 16(6): 5–56 (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56
- Tarlovskaya E.I. Comorbidity and polymorbidity — a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. *Kardiologiya*. 2018; 58(S9): 29–38 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18087/cardio.2562
- Konechny T., Kara T., Somers V.K. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertension*. 2014; 63(2): 203–209. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00613
- Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V., Efanov A.Yu., Zhernakova Yu.V., Konradi A.O., Libis R.A., Minakov A.V., Nedogoda S.V., Oshchepkova E.V., Romanchuk S.A., Rotar O.P., Trubacheva I.A., Chazova I.E., Shlyakhto E.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E., Kapustina A.V., Konstantinov V.V., Oganov R.G., Mamedov M.N., Baranova E.I., Nazarova O.A., Shutemova O.A., Furmenko G.I., Babenko N.I., Azarin O.G., Bondartsov L.V., Khvostikova A.E., Ledyeva A.A., Chumachek E.V., Isaeva E.N., Basyrova I.R., Kondratenko V.Yu., Lopina E.A., Safonova D.V., Skripchenko A.E., Indukaeva E.V., Cherkass N.V., Maksimov S.A., Danilchenko Y.V., Mulerova T.A., Shalaev S.V., Medvedeva I.V., Shava V.G., Storozhok M.A., Tolparov G.V., Astakhova Z.T., Toguzova Z.A., Kaveshnikov V.S., Karpov R.S., Serebryakova V.N. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control by the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 13(4): 4–14 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
- Khattak H.K., Hayat F., Pamboukian S.V., Hahn H.S., Schwartz B.P., Stein P.K. obstructive sleep apnea in heart failure: review of prevalence, treatment with continuous positive airway pressure, and prognosis. *Tex. Heart. Inst. J.* 2018; 45(3): 151–161. DOI: 10.14503/THIJ-15-5678
- Heinzer R., Vat S., Marques-Vidal P., Marti-Soler H., Andries D., Tobback N., Mooser V., Preisig M., Malhotra A., Waeber G., Vollenweider P., Tafti M., Haba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet. Respir. Med.* 2015; 3(4): 310–318. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00043-0
- Drager L.F., Genta P.R., Pedrosa R.P., Nerbass F.B., Gonzaga C.C., Krieger E.M., Lorenzi-Filho G. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2010; 105(8): 1135–1139. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.12.017

15. Torres G., Sánchez-de-la-Torre M., Martínez-Alonso M., Gómez S., Sacristán O., Cabau J., Barbé F. Use of ambulatory blood pressure monitoring for the screening of obstructive sleep apnea. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2015; 17(10): 802–809. DOI: 10.1111/jch.12619
16. Madaeva I.M., Berdina O.N., Semenova N.V., Koleznikova L.I. Evaluation of the structural organization of sleep in obstructive apnea syndrome from the perspective of modern pathophysiology. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2020; 120(9): 80 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/jnevro202012009280
17. Sateia M.J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014; 146(5): 1387–1394. DOI: 10.1378/chest.14-0970
18. Ziegler M.G., Milic M., Sun P. Antihypertensive therapy for patients with obstructive sleep apnea. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2011; 20(1): 50–55. DOI: 10.1097/MNH.0b013e3283402eb5
19. Azarbarzin A., Ostrowski M., Moussavi Z., Hanly P., Younes M. Contribution of arousal from sleep to postevent tachycardia in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2013; 36(6): 881–889. DOI: 10.5665/sleep.2716
20. Azarbarzin A., Sands S.A., Younes M., Taranto-Montemurro L., Sofer T., Vena D., Alex R.M., Kim S.W., Gottlieb D.J., White D.P., Redline S., Wellman A. The sleep apnea-specific pulse-rate response predicts cardiovascular morbidity and mortality. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2021; 203(12): 1546–1555. DOI: 10.1164/rccm.202010-3900OC
21. de la Sierra A. Valor de la presión de pulso como marcador de riesgo cardiovascular [Value of pulse pressure as a cardiovascular risk marker]. *Med Clin (Barc)*. 2006; 126(10): 384–388. Spanish. DOI: 10.1157/13086050
22. Domanski M., Mitchell G., Pfeffer M., Neaton J.D., Norman J., Svendsen K., Grimm R., Cohen J., Stamler J.; MRFIT Research Group. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 2002; 287(20): 2677–2683. DOI: 10.1001/jama.287.20.2677
23. Franklin S.S., Lopez V.A., Wong N.D., Mitchell G.F., Larson M.G., Vasan R.S., Levy D. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009; 119(2): 243–250. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797936
24. Lawes C.M., Bennett D.A., Feigin V.L., Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*. 2004; 35(3): 776–785. DOI: 10.1161/01.STR.0000116869.64771.5A
25. Gorbunova M.V., Babak S.L., Adasheva T.V., Malyavin A.G. Blood pressure and arterial stiffness dynamics depending on the duration of cpap night sessions in patients with severe obstructive sleep apnea. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019; 9(4): 280–289 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-280-289
26. Marrone O., Bonsignore M.R. Blood-pressure variability in patients with obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nat. Sci. Sleep*. 2018; 10: 229–242. DOI: 10.2147/NSS.S148543
27. Cuspidi C., Tadic M., Sala C., Gherbesi E., Grassi G., Mancia G. Blood pressure non-dipping and obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis. *J. Clin. Med.* 2019; 8(9): 1367. DOI: 10.3390/jcm8091367
28. Parati G., Lombardi C., Hedner J., Bonsignore M.R., Grote L., Tkacova R., Lévy P., Riha R., Bassetti C., Narkiewicz K., Mancia G., McNicholas W.T.; EU COST Action B26 members. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur. Respir. J.* 2013; 41(3): 523–538. DOI: 10.1183/09031936.00226711

## ВКЛАД АВТОРОВ

### Котолупова О.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности сбор данных; анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление пациентов для проведения исследования.

### Крючкова О.Н.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление пациентов и оборудования для проведения исследования.

**AUTHOR CONTRIBUTIONS****Kotolupova O.V.**

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision of patients for survey.

**Kryuchkova O.N.**

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision of patients and equipment for survey.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**Котолупова Ольга Викторовна\*** — ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0002-7051-2349>

Контактная информация: тел.: +7(978)877-31-70; e-mail: dr.kotolupova@gmail.com;

б-р Ленина, д. 5/7, г. Симферополь, 295051, Россия.

**Крючкова Ольга Николаевна** — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0003-0350-6843>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Olga V. Kotolupova\*** — Research Assistant, Chair of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Practice (Family Medicine), Georgievsky Medical Academy, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0002-7051-2349>

Contact information: tel.: +7(978)877-31-70; e-mail: dr.kotolupova@gmail.com;

Lenina blvd., 5/7, Simferopol, 295051, Russia.

**Olga N. Kryuchkova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Practice (Family Medicine), Georgievsky Medical Academy, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0003-0350-6843>

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ РЕКОНСТРУКЦИИ ПОСЛЕ ГАСТРЭКТОМИИ С СОХРАНЕНИЕМ И БЕЗ СОХРАНЕНИЯ ДУОДЕНАЛЬНОГО ПАССАЖА У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЖЕЛУДКА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ

И.Б. Уваров<sup>1,2\*</sup>, О.М. Асипович<sup>2</sup>, С.Н. Дербенев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края  
ул. им. Димитрова, д. 146, Краснодар, 350040, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Вопрос об оптимальном варианте реконструкции после гастрэктомии (ГЭ) при раке желудка (РЖ) на сегодняшний день окончательно не решен, и одним из направлений поисков является применение функциональных методов, в частности сохраняющих дуоденальный пассаж, позволяющих добиться улучшения качества жизни (КЖ) и нутритивного статуса (НС) пациентов.

**Цель исследования** — анализ рандомизированных клинических исследований (РКИ), объектом которых являлись пациенты с РЖ, подвергшиеся радикальной ГЭ, в которых сравнивались методы реконструкции, сохраняющие (СДП) и не сохраняющие дуоденальный пассаж (НСДП) в плане непосредственных результатов, постгастрэктомических синдромов, НС и КЖ.

**Методы.** Проведен поиск в международных электронных базах данных PubMed, the Cochrane Library, Google Scholar, российских электронных библиотеках «КиберЛенинка», eLIBRARY.RU. Проведен метаанализ РКИ, соответствующих критериям приемлемости (15 публикаций). Различия в результатах представляли в виде отношения рисков (ОР), стандартную ошибку вычисляли из 95% ДИ, статистически значимым различие считалось при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка проводилась с использованием программы Review Manager (Computer program, Version 5.4, The Cochrane Collaboration, 2020).

**Результаты.** В анализ включили 15 РКИ (1766 пациентов, 722 — группа СДП; 1044 — НСДП). Частота осложнений и летальности не имела статистически значимых различий между группами. Метаанализ показал статистически значимое преимущество ГЭ с СДП в отношении частоты демпинг-синдрома суммарно по всем срокам после операции (ОР = 0,32 [95% ДИ: 0,22–0,48],  $p = 0,00001$ ), а также в сроки 3 и 12 мес., в срок 24 месяца различий не получено. Не выявлено статистически значимых различий между группами СДП и НСДП в отношении рефлюкса, стаз-синдрома, а также показателей НС. Обнаружена значительная гетерогенность публикаций по методикам оценки КЖ, при этом в 4 из 7 публикаций авторы сообщили о преимуществах СДП, а в 3 работах не было выявлено статистически значимых различий в КЖ между группами СДП и НСДП.

**Заключение.** Необходимы дальнейшие научные исследования в направлении обоснования оптимальных методов реконструкции, в частности восстанавливающих пассаж пищи по ДПК, после ГЭ, обеспечивающих наиболее благоприятные показатели КЖ и НС.

**Ключевые слова:** рак желудка, гастрэктомия, реконструкция по Ру, еюногастропластика, интерпозиция тонкой кишки, сохранение дуоденального пассажа, качество жизни, нутритивный статус

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Уваров И.Б., Асипович О.М., Дербенев С.Н. Сравнительная оценка методов реконструкции после гастрэктомии с сохранением и без сохранения дуоденального пассажа у пациентов с раком желудка: систематический обзор и метаанализ. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(2): 58–78. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-2-58-78>

Поступила 28.08.2021

Принята после доработки 06.02.2022

Опубликована 28.04.2022

# COMPARATIVE EVALUATION OF RECONSTRUCTIVE PROCEDURES AFTER GASTRECTOMY WITH AND WITHOUT DUODENAL PASSAGE PRESERVATION IN GASTRIC CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Ivan B. Uvarov<sup>1,2\*</sup>, Olesia M. Asipovich<sup>2</sup>, Sergey N. Derbenev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia*

<sup>2</sup> *Clinical Oncology Dispensary No. 1, Dimitrova str., 146, Krasnodar, 350040, Russia*

## ABSTRACT

**Background.** Optimal reconstruction after gastrectomy (GE) in gastric cancer (GC) is currently a pressing issue, with research continuing to advance functional methods, especially those preserving duodenal passage, to improve the patient's quality of life (QOL) and nutritional status (NS).

**Objectives.** An evaluation of randomised clinical trials (RCTs) targeting GC patients with radical GE and comparing duodenal passage-preserving (DPP) and non-preserving (NDPP) reconstruction techniques in terms of immediate outcomes, post-gastrectomy syndrome, NS and QOL.

**Methods.** Sources were mined in the PubMed, Cochrane Library, Google Scholar electronic databases, as well as CyberLeninka and eLibrary national resources. The RCTs meeting eligibility criteria (15 publications) were covered in a meta-analysis. Outcome variations were defined via odds ratio (OR), standard error estimated with 95% CI, statistical significance was assumed at  $p < 0.05$ . Review Manager (RevMan v. 5.4., the Cochrane Collaboration, 2020) was used for statistical data processing.

**Results.** A total of 15 RCTs were surveyed (1,766 patients; 722 in DPP and 1,044 in NDPP cohort). The complication and mortality rates did not differ significantly between cohorts. The meta-analysis elicited a significant advantage of DPP-GE regarding the dumping syndrome incidence at all post-surgery terms cumulatively (OR = 0.32 [95% CI: 0.22–0.48],  $p = 0.00001$ ), as well as the 3- and 12-month terms, with no difference observed for 24 months. No statistically significant DPP vs. NDPP cohort variations have been found regarding reflux, stasis syndrome or NS values. The RCTs were evidently diverse with respect to QOL assessment techniques; 4 of 7 publications reported DPP advantages, and 3 — no significant variation in QOL between the DPP and NDPP cohorts.

**Conclusion.** Further research is necessary to substantiate optimal reconstruction methods, particularly those restoring food passage through duodenum after GE, to facilitate the patient's most favourable QOL and NS.

**Keywords:** gastric cancer, gastrectomy, Roux-en-Y reconstruction, gastrojejunostomy, small bowel interposition, duodenal passage preservation, quality of life, nutritional status.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Uvarov I.B., Asipovich O.M., Derbenev S.N. Comparative evaluation of reconstructive procedures after gastrectomy with and without duodenal passage preservation in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022; 29(2): 58–78. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-2-58-78>

Submitted 28.08.2021

Revised 06.02.2022

Published 28.04.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) на сегодняшний день является одной из самых распространенных злокачественных опухолей человека, занимая 5-е место в структуре заболеваемости (более 1 млн новых случаев ежегодно) и 3 — в структуре смертности (784 000 случаев смерти за 2018 год) от злокачественных новообразований (ЗНО) в мире [1–3]. Основным методом лечения пациентов с РЖ T1b–4N любое M0 является хирургическое вмешательство [2, 4], при своевременном выполнении которого ожидаемая 5-летняя выживаемость колеблется в пределах 20–80 %, достигая при ранних стадиях уровня выше 90 % [5–9]. В соответствии с этим растут и требования как пациентов, так и онкологов к качеству жизни (КЖ) после хирургического лечения. Этот показатель после радикальных операций в значительной степени зависит от объема резекции органа и, при прочих равных условиях, от способа восстановления непрерывности пищеварительной трубки [10–13]. Особенно это актуально для операции гастрэктомии (ГЭ), выполнение которой ведет к выраженным нарушениям анатомо-физиологических взаимоотношений органов при реконструктивном этапе и к развитию у пациентов тяжелой нутритивной недостаточности [14]. Нутритивный статус (НС), так же как и КЖ, после ГЭ в значительной степени зависят от способа реконструкции ЖКТ [15–17]. Установлено, что «выключение» двенадцатиперстной кишки (ДПК) при стандартных методах реконструкции приводит к усугублению нарушений процессов пищеварения, возникающих вследствие полного удаления желудка [18–20]. В настоящее время вопрос об оптимальном варианте реконструкции после ТГЭ окончательно не решен, и одним из направлений поисков является применение функциональных и физиологических методов, в частности сохранения пассажа по ДПК, позволяющих добиться улучшения КЖ и НС у пациентов с РЖ [21–23].

**Цель исследования** — анализ рандомизированных клинических исследований, объектом которых являлись пациенты с РЖ, подвергшие-

ся радикальному вмешательству в объеме ГЭ, в которых сравнивались методы реконструкции с сохранением и без сохранения дуоденального пассажа в плане непосредственных результатов, постгастрэктомических функциональных синдромов, НС и КЖ, выявление имеющихся пробелов и противоречий в научных данных, касающихся оптимального способа реконструкции после ГЭ, и обоснование целесообразности и методологии дальнейших исследований по этой теме.

## МЕТОДЫ

**Протокол и регистрация** — не предусматривались.

### Критерии приемлемости

**Критерии включения:** в обзор были следующие: пациенты (популяция) — взрослые больные раком желудка; вмешательство — радикальная гастрэктомия; сравнение — 2 метода реконструкции, один из которых был с сохранением дуоденального пассажа (интерпозиция тонкой кишки, функциональная интерпозиция), а второй — без включения (реконструкция по Ру, анастомоз на петле с Браунским соустьем); результат — послеоперационные осложнения, летальность, постгастрэктомические синдромы, нутритивный статус и качество жизни; тип исследования — рандомизированное контролируемое исследование.

**Критерии исключения:** исследования, объектом которых были пациенты с доброкачественными заболеваниями желудка; экспериментальные исследования на животных; дизайн — нерандомизированные испытания, ретроспективные или наблюдательные исследования; дубликаты публикаций; исследования, из которых невозможно извлечь детальные данные. Рассматривались только опубликованные работы, в анализ не включали тезисы и материалы конференций. Глубину поиска не ограничивали, в связи с тем что при скрининге выявлено небольшое количество приемлемых публикаций и ограничение могло бы привести к значимому сдвигу результатов.

## Источники информации

Проведен поиск в международных электронных базах данных PubMed, the Cochrane Library, Google Scholar, а также в российских научных электронных библиотеках «КиберЛенинка», eLIBRARY.RU. Дополнительно для определения русскоязычных исследований проведен поиск в электронных архивах российских научных медицинских журналов по тематикам «клиническая хирургия» и «клиническая онкология». Последний поиск осуществлялся в июле 2021 года.

## Поиск

Стратегия поиска предусматривала поиск по ключевым словам: («stomach tumor» OR «stomach neoplasm» OR «stomach cancer» OR «gastric neoplasm» OR «gastric cancer») AND («total gastrectomy») AND («Jejunal interposition») AND («Roux-en-Y procedure» OR «Roux-Y reconstruction» OR «Roux-en-Y») AND («preservation» OR «restoration» OR «maintaining» OR «maintenance») AND («duodenal passage») NOT «animals». В русскоязычных базах использовали ключевые слова в комбинации: «рак желудка», «гастрэктомия», «реконструкция по Ру», «еюногастропластика», «тонкокишечная пластика», «тонкокишечная вставка», «редуоденизация», «включение двенадцатиперстной кишки», «сохранение дуоденального пассажа».

## Отбор исследований

Процедура отбора исследований включала: идентификацию, скрининг по заголовкам и резюме, исключение дубликатов. Исследования, прошедшие скрининг, оценивались на приемлемость по полным текстам статей, на данном этапе исключены публикации, не соответствующие критериям приемлемости. В итоге, для качественного и количественного анализа (метаанализ) были отобраны 15 публикаций.

## Процесс сбора данных

Процесс сбора данных включал извлечение доступных качественных и количественных показателей из полнотекстовых версий исследований и внесение их в промежуточную табличную форму в табличном процессоре Microsoft Excel. Дополнительного подтверждения и уточнения данных путем контакта с авторами не получали.

## Данные

Цели данного обзора предусматривали поиск и извлечение помимо общих характеристик исследований следующих данных: частоты осложнений и летальности, показателей нутритивного статуса (динамика массы тела, уровни гемоглобина, общего белка, альбумина, сывороточного же-

леза), частоты постгастрэктомических функциональных синдромов (демпинг-синдром, рефлюкс, стаз-синдром), показатели качества жизни.

## Риск предвзятости в отдельных исследованиях

Риск предвзятости и качество методологии включенных в анализ исследований оценивались с помощью разработанного организацией «Кокрановское Сотрудничество» инструмента оценки риска системной ошибки (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions) [24] в русском переводе и адаптации с дополнениями [25]. Анализировались следующие домены (источники систематической ошибки): метод рандомизации (систематическая ошибка распределения пациентов по группам); сокрытие рандомизационной последовательности (систематическая ошибка распределения по группам); «ослепление» пациентов и медперсонала (систематическая ошибка исполнения); «ослепление» лиц, оценивающих эффект вмешательств (систематическая ошибка исходов); пропуски данных об исходах (систематическая ошибка пропуска данных); предоставление результатов исследования (систематическая ошибка представления результатов); другие возможные источники систематических ошибок. Для каждого домена риск возникновения систематической ошибки (СО) определяется как низкий (0), неопределенный (1) или высокий (2). Исследования с низким риском всех рассмотренных СО или с неопределенным риском одной (любой) СО рассматривались как имеющие низкий общий риск СО (А), с неопределенным риском двух и более СО — как имеющие средний общий риск систематических ошибок (В), с высоким риском одной и более СО — как имеющие высокий общий риск систематических ошибок (С).

## Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась с использованием программы Review Manager (Computer program, Version 5.4, The Cochrane Collaboration, 2020).

## Обобщенная величина эффекта

Различия в результатах представляли в виде отношения рисков (ОР) события сравниваемых групп и 95% ДИ к данному показателю. Стандартную ошибку вычисляли из 95% ДИ. Достоверность обобщенных ОР определялась в соответствии с Z-тестом; при этом  $p < 0,05$  считалось статистически значимым. Статистический анализ включал в себя тест  $\chi^2$  для подтверждения однородности результатов включенных в анализ исследований. В отсутствие статистически зна-

чимой гетерогенности результатов исследований ( $p > 0,1$ ) метод «generic inverse variance» с фиксированным эффектом применяли для оценки отношения рисков события и построения 95 % ДИ. При гетерогенности результатов исследований применялась модель случайных эффектов.

### Синтез результатов

Степень неоднородности измерялась при помощи статистического индекса  $I^2$ . Значение  $I^2$  меньше 25 % соответствовало низкому уровню неоднородности,  $I^2$  в диапазоне от 25 до 50 % считалось показателем умеренной неоднородности, а  $I^2$  больше 50 % отражало высокую неоднородность. Достоверность обобщенных ОР определялась в соответствии с Z-тестом; при этом  $p < 0,05$  считалось статистически достоверным. Для обобщения результатов отдельных составляющих метаанализа были построены лесовидные диаграммы.

### Риск предвзятости по всем исследованиям

С целью оценки риска предвзятости (систематической ошибки), связанной с публикацией, были построены воронкообразные графики со значениями стандартной ошибки ( $\log OR$ ) по оси ординат и отношением рисков (ОР) для метаанализов, включающих более 5 исследований.

### Дополнительные анализы

Дополнительных анализов предусмотрено не было.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в анализ включили 15 рандомизированных клинических исследований, вовлекающих 1766 пациентов, из которых 722 отнесены к группе операций, сохраняющих дуоденальный пассаж (группа СДП), и 1044 — к группе операций, не сохраняющих дуоденальный пассаж (группа НСДП) (рис. 1).

### Характеристика исследований

Характеристики включенных исследований объединены в таблице 1.

### Риск предвзятости внутри исследований

Качественные показатели и риски системных ошибок включенных исследований отражены в таблице 2. Два исследования были отнесены к группе А с низким риском СО, 12 — к группе В со средним общим риском СО и только одно — к группе С, т.е. как имеющее высокий общий риск СО. В целом качественные характеристики включенных в метаанализ исследований были приемлемыми; риск систематической ошибки расценен как умеренный.

### Результаты отдельных исследований и их синтез

#### Осложнения и летальность

Сведения об осложнениях и летальности представлены в 8 исследованиях (594 участника) [27, 30, 31, 33, 34, 36, 37, 39] (рис. 2). Частота осложнений не имела статистически значимых различий между СДП и НСДП (ОР = 1,39 [95 % ДИ: 0,68–2,82],  $p = 0,37$ ). Летальность в 6 из 8 исследований [30, 31, 33, 34, 36, 37] была нулевой в обеих группах, метаанализ данных двух исследований [27, 39] (166 участников) не выявил статистически значимых различий в показателе послеоперационной летальности (ОР = 0,42 [95 % ДИ: 0,06–2,95],  $p = 0,38$ ).

#### Постгастрэктомические синдромы

Демпинг-синдром (ДС) в различные сроки после операции оценен в 12 исследованиях (1502 пациента, 589 СДП, 913 НСДП) [27–29, 31, 33–40]. Результаты метаанализа (рис. 3) свидетельствуют о статистически значимом преимуществе ГЭ с СДП в отношении частоты ДС суммарно по всем срокам (ОР = 0,32 [95 % ДИ: 0,22–0,48],  $p = 0,00001$ ). Показатель частоты ДС был статистически значимо ниже у пациентов с СДП в послеоперационные сроки 3 мес. (ОР = 0,17 [95 % ДИ: 0,07–0,45],  $p = 0,0004$ ), 6 мес. (ОР = 0,31 [95 % ДИ: 0,12–0,83],  $p = 0,02$ ), 12 мес. (ОР = 0,36 [95 % ДИ: 0,2–0,66],  $p = 0,0008$ ), через 24 месяца значимой разницы между группами получено не было (ОР = 0,34 [95 % ДИ: 0,06–1,82],  $p = 0,21$ ).

Энтеро-эзофагеальный рефлюкс и его клинические проявления в виде симптома изжоги были оценены в различные сроки после операции в 9 исследованиях (1264 пациента, 479 СДП, 785 НСДП) [28–31, 33, 35, 38–40]. Метаанализ, проведенный для сроков 3, 6, 12 мес. после операции, не выявил статистически значимых различий в отношении рефлюкса между группами СДП и НСДП (рис. 4), так же как и суммарно для всех сроков (ОР = 0,89 [95 % ДИ: 0,66–1,21],  $p = 0,46$ ).

Синдром стаза оценен в 5 исследованиях с 1084 участниками (393 с СДП, 691 с НСДП) [29, 30, 31, 35, 40]. При метаанализе данных этих исследований выявлена тенденция к преимуществу реконструкции СДП, однако разницы не достигает границ статистической значимости (ОР = 0,50 [95 % ДИ: 0,22–1,16],  $p = 0,11$ ) (рис. 5).

#### Показатели нутритивного статуса

Потеря веса, выраженная в килограммах, оценена в 4 исследованиях, включающих 1073 участника

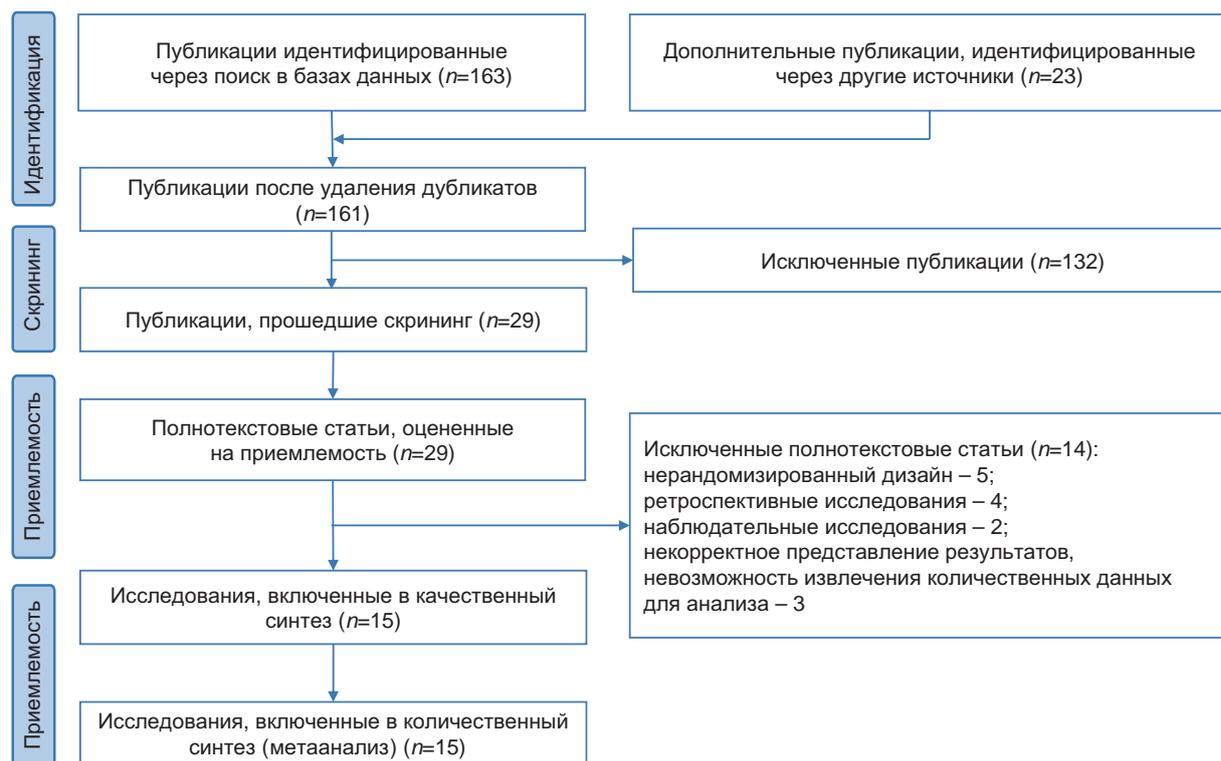


Рис. 1. Блок-схема отбора исследований для систематического обзора и метаанализа, согласно рекомендациям Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [<http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/>].

Fig. 1. Sources selection flowchart for systematic review and meta-analysis, as per recommendations by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [<http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/>].

Таблица 1. Характеристика включенных в обзор исследований

Table 1. Reviewed studies description

Исследование	Группы	Тип реконструкции	Резервуар	Кол-во	Возраст	Пол (М/Ж)	Стадия опухоли	Наблюдение
Schwarz A. et al., 1996 [26]	СДП	ИТК	Да	24	59,0 ± 3,1	13/11	I + II (14) III + IV (10)	6 мес.
	НСДП	Ру	Да	24	63,0 ± 3,5	17/7	I + II (9) III + IV (15)	
Fuchs K. et al., 1995 [27]	СДП	ИТК	Да	53	58	37/16	I + II (27) III + IV (27)	5 лет
	НСДП	Ру	Да	53	59	32/21	I + II (25) III + IV (28)	
Nakane Y. et al., 2001 [28]	СДП	ИТК	Да	14	58,9	10/4	I + II (14) III + IV (0)	6 лет
	НСДП	Ру	Да	13	53,8	11/2	I + II (10) III + IV (3)	
Ding X. et al., 2015 [29]	СДП	ФИ	Нет	71	59	40/31	I + II (13) III + IV (58)	12 мес.
	НСДП	Ру	Нет	79	58	59/20	I + II (14) III + IV (65)	
Wang H. et al., 2020 [30]	СДП	ФИ	Нет	58	61,3 ± 1,2	41/17	I + II (29) III (29)	18 мес.
	НСДП	Ру	Нет	55	58,2 ± 1,6	44/11	I + II (23) III (32)	

Продолжение табл. 1  
Table 1 (continued)

Исследование	Группы	Тип реконструкции	Резервуар	Кол-во	Возраст	Пол (М/Ж)	Стадия опухоли	Наблюдение
Yun L. et al., 2020 [31]	СДП	ФИ	Нет	15	59,3 ± 10,1	9/6	I + II (4) III (11)	16,5 мес. (12,5–22 мес.)
	НСДП	Ру	Нет	35	59,8 ± 8,1	29/6	I + II (18) III (27)	
Ishigami S. et al., 2011 [32]	СДП	ИТК	Нет	51	<80	н. д.	Ia–IIIb	3 года
	НСДП	Ру	Нет	52			Ia–IIIb	
Nakane Y. et al., 1995 [33]	СДП	ИТК	Да	10	58,1	7/3	I + II (6) III + IV (4)	5 лет
	НСДП	Ру	Да	10	53,2	6/4	I + II (7) III + IV (3)	
Adachi S. et al., 2003 [34]	СДП	ИТК	Да	10	53	9/1	I + II (8) III (2)	5 лет
	НСДП	Ру	Нет	10	59	8/2	I + II (8) III (2)	
	НСДП	Ру	Да	10	57,5	6/4	I + II (8) III (2)	
Pan Y. et al., 2008 [35]	СДП	ИТК	Да	45	58	514/ 190	I + II (141) III+IV (563)	12 мес.
	СДП	ФИ	Нет	168				
	НСДП	П+Б	Нет	48				
	НСДП	Ру	Да	87				
	НСДП	U-Ру	Нет	239				
Zherlov G. et al., 2006 [36]	СДП	ИТК	Нет	75	59	52/23	II (7) III (68)	3 года
	НСДП	Ру	Нет	80	60	62/18	II (11) IIIa (69)	
Dikic S. et al., 2012 [37]	СДП	ИТК	Да	30	64	45/15	Ib–III (60)	6 мес.
	НСДП	Ру	Нет	30				
Olesiński T. et al., 2017 [38]	СДП	ИТК	Нет	31	51	15/16	I + II (23) III + IV (8)	10 лет
	НСДП	Ру	Нет	37	63	22/15	I + II (23) III+IV (14)	
Ручкин Д. В., Ян Ц., 2015 [39]	СДП	ИТК	Нет	30	60,7 ± 10,1	15/15	I + II (18) III + IV (12)	12,9 ± 2,3 мес.
	НСДП	Ру	Нет	30	65,8 ± 9,0	17/13	I + II (23) III + IV (7)	21,1 ± 1,9 мес.
Zonča P. et al., 2016 [40]	СДП	ИТК	Да	37	62,2	23/14	I + II (12) III + IV (25)	12 мес.
	НСДП	Ру	Нет	35	63,5	26/9	I + II (16) III + IV (19)	

Примечание: н. д. — нет данных; СДП — сохраняющий дуоденальный пассаж; НСДП — не сохраняющий дуоденальный пассаж; ИТК — интерпозиция тонкой кишки; Ру — реконструкция по Ру; ФИ — функциональная интерпозиция; U-Ру — реконструкция Uncut Ру (с непересеченной петлей); П + Б — петлевой анастомоз с брауновским соустьем.

Note: 0 — low risk of systematic error; 1 — uncertain risk of systematic error; 2 — high risk of systematic error; A — study with low overall risk of systematic error; B — study with uncertain overall risk of systematic error; C — study with high overall risk of systematic error.

Таблица 2. Оценка риска предвзятости и качества методологии включенных в анализ исследований  
 Table 2. Risk of bias and methodology quality assessment of included studies

Исследования	Критерии оценки риска систематических ошибок							
	Метод рандомизации (систематическая ошибка распределения пациентов по группам)	Скрытые рандомизационной последовательности (систематическая ошибка распределения по группам)	«Ослепление» пациентов и персонала (систематическая ошибка исполнения)	«Ослепление» лиц, оценивающих эффект вмешательств (систематическая ошибка исходов)	Пропуски данных об исходах (систематическая ошибка пропуска данных)	Предоставление результатов исследования (систематическая ошибка представления результатов)	Другие возможные источники систематических ошибок	Суммарная оценка риска систематической ошибки
Schwarz A. et al., 1996 [26]	1	1	1	1	1	1	1	B
Fuchs K. et al., 1995 [27]	1	1	1	1	0	1	1	B
Nakane Y. et al., 2001 [28]	0	0	1	1	0	1	1	B
Ding X. et al., 2015 [29]	0	0	0	1	1	1	1	B
Wang H. et al., 2020 [30]	0	0	0	0	0	0	0	A
Yun L. et al., 2020 [31]	0	0	1	1	1	1	1	B
Ishigami S. et al., 2011 [32]	1	1	1	1	0	1	1	B
Nakane Y. et al., 1995 [33]	0	0	1	1	0	1	1	B
Adachi S. et al., 2003 [34]	0	0	1	1	1	1	1	B
Pan Y. et al., 2008 [35]	2	2	1	1	1	1	1	C
Zherlov G. et al., 2006 [36]	0	1	2	1	1	1	1	B
Dikic S. et al., 2012 [37]	0	1	1	1	1	1	1	B
Olesiński T. et al., 2017 [38]	0	0	1	1	1	1	1	B
Ручкин Д. В., Ян Ц., 2015 [39]	0	0	1	1	2	1	1	B
Zonča P. et al., 2016 [40]	0	0	0	0	0	0	1	A

Примечание: 0 — низкий риск систематической ошибки; 1 — неопределенный риск систематической ошибки; 2 — высокий риск систематической ошибки; А — исследование с низким общим риском систематической ошибки; В — исследование с неопределенным общим риском систематической ошибки; С — исследование с высоким общим риском систематической ошибки.

Note: 0 — low risk of systematic error; 1 — uncertain risk of systematic error; 2 — high risk of systematic error; A — study with low overall risk of systematic error; B — study with uncertain overall risk of systematic error; C — study with high overall risk of systematic error.

(395 с СДП, 678 с НСДП) [27, 29, 30, 35]. В 3 из 4 исследований отмечена тенденция к меньшей потере веса у пациентов с реконструкцией СДП, однако при метаанализе разница между группами не достигла статистической значимости (OR= -1,34 [95% ДИ: -2,71–0,03],  $p = 0,06$ ) (рис. 6).

Уровень гемоглобина через 12 мес. после операции оценен в 3 исследованиях [26, 30, 38], уровень общего белка — в 2 работах [30, 39], уровень альбумина — в 2 исследованиях [30, 38]. Метаанализ этих исследований по всем перечисленным пунктам не выявил статистически значимых различий между группами СДП и НСДП (рис. 7). В исследовании [29] авторы описали показатели относительного увеличения уровня общего белка на 3-й и 12-й мес. после операции, при этом выявлено статистически

значимое преимущество операций с СДП. Yun L et al. (2020) представили относительные показатели альбумина в виде % от исходного уровня (СДП —  $0,81 \pm 0,08$ ; НСДП —  $0,76 \pm 0,11$  через 12 мес. после операции), не подтвердив преимущество ни одной из групп [31]. В 2 исследованиях авторы доложили об уровнях сывороточного железа: A. Schwarz et al. (1996) [26] (СДП с разной длиной резервуара —  $18,40 \pm 1,36$  и  $17,80 \pm 1,27$  против  $11,30 \pm 1,29$  ммоль/л при НСДП, разница достоверна,  $p < 0,01$ ) и T. Olesiński et al. (2017) [38] (СДП —  $15,12 \pm 7,15$ ; НСДП —  $13,43 \pm 6,24$  ммоль/л через 12 мес. после операции, разница статистически не значима,  $p = 0,311$ ).

#### Качество жизни

Показатели качества жизни оценены в 7 исследованиях [26, 27, 30, 32, 38–40]. Анализ показал

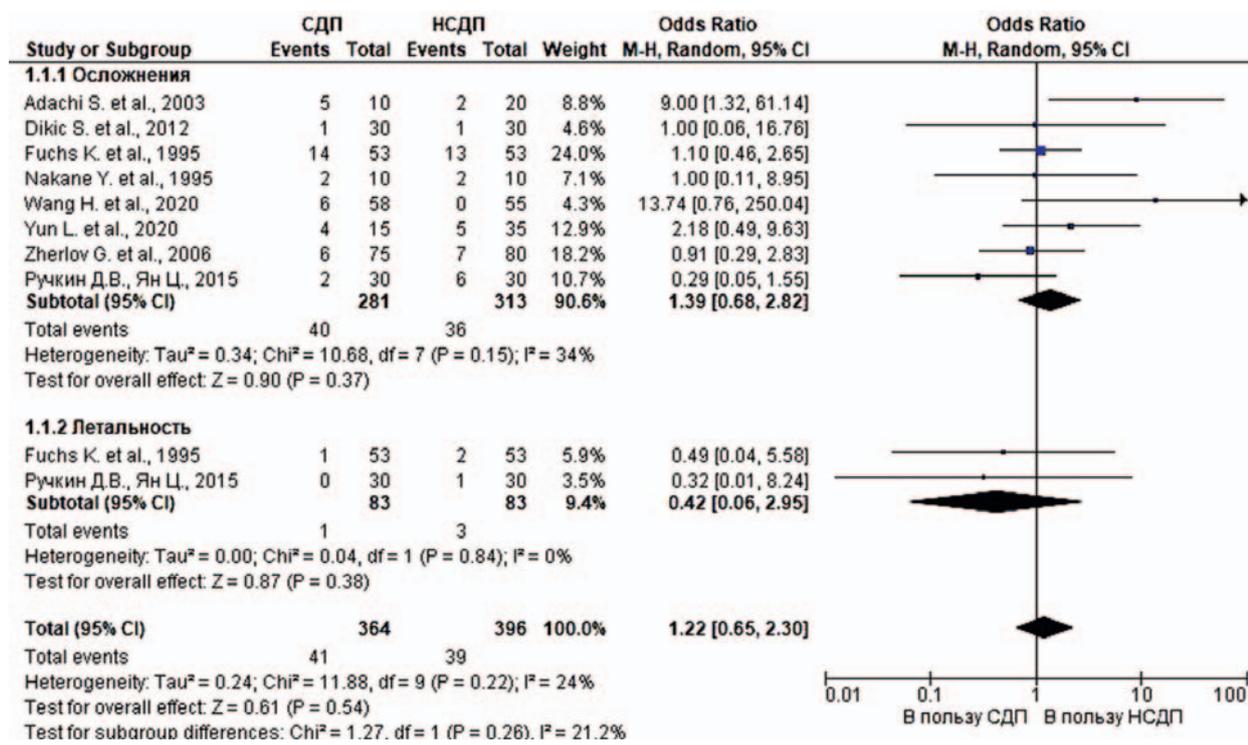


Рис. 2. Лесовидная диаграмма сравнительной оценки частоты осложнений и летальности между реконструкциями СДП и НСДП при ГЭ.  
Fig. 2. Forest plot of comparative complication and mortality rates for DPP vs. NDPP reconstructions in GE.

значительную гетерогенность публикаций по методикам оценки и представлению результатов, в связи с чем провести метаанализ оказалось невозможным. Проведен описательный анализ, результаты которого представлены в таблице 3. В 3 работах [27, 32, 38] не было выявлено статистически значимых различий в КЖ между пациентами из групп СДП и НСДП [26].

H. Wang et al. (2020) [30] показали преимущество СДП по шкале GSRS через 12 мес. после операции, но при оценке по шкалам Visick и ECOG как в ранние, так и поздние сроки после операции различий получено не было.

**Риск предвзятости по всем исследованиям**

Воронкообразные диаграммы представлены на рисунке 8. Распределение исследований было достаточно симметрично относительно оси центральной тенденции в анализе частоты рефлюкса, что указывает на то, что публикационное смещение незначительное (B). На графиках, представляющих исследование частоты осложнений (A) и демпинг-синдрома (B), наблюдается асимметричность относительно оси центральной тенденции в области больших значений оси ординат, что может свидетельствовать о наличии публикационного смещения. Что касается других оцененных параметров, то в эти анализы

были включены 5 и менее исследований, следовательно анализ воронкообразных диаграмм не проводился и возможность предвзятости публикации не исключена.

**Дополнительные анализы** данным исследованием предусмотрены не были.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Тотальная гастрэктомия при РЖ, по определению предусматривающая полное удаление желудка, ассоциируется с худшими показателями КЖ и функциональными результатами в сравнении с дистальной [41–43] и проксимальной резекцией желудка [23, 44, 45]. Функциональные результаты при этом в значительной степени зависят от варианта восстановления непрерывности пищеварительной системы [10–13, 46, 47]. Исследования, посвященные оценке КЖ и нутритивному статусу при различных вариантах реконструкции ЖКТ после ГЭ, относительно немногочисленны. Рассматривая варианты реконструкции после ГЭ, С. Naum et al. (2020) [48] выделяют следующие основные методы: реконструкции: на петле, по Ру с резервуаром и без него и интерпозицию тощей кишки с резервуаром и без него. Многие исследователи приходят к выводу, что «выключение» двенадцатиперстной кишки (ДПК) при стандартных

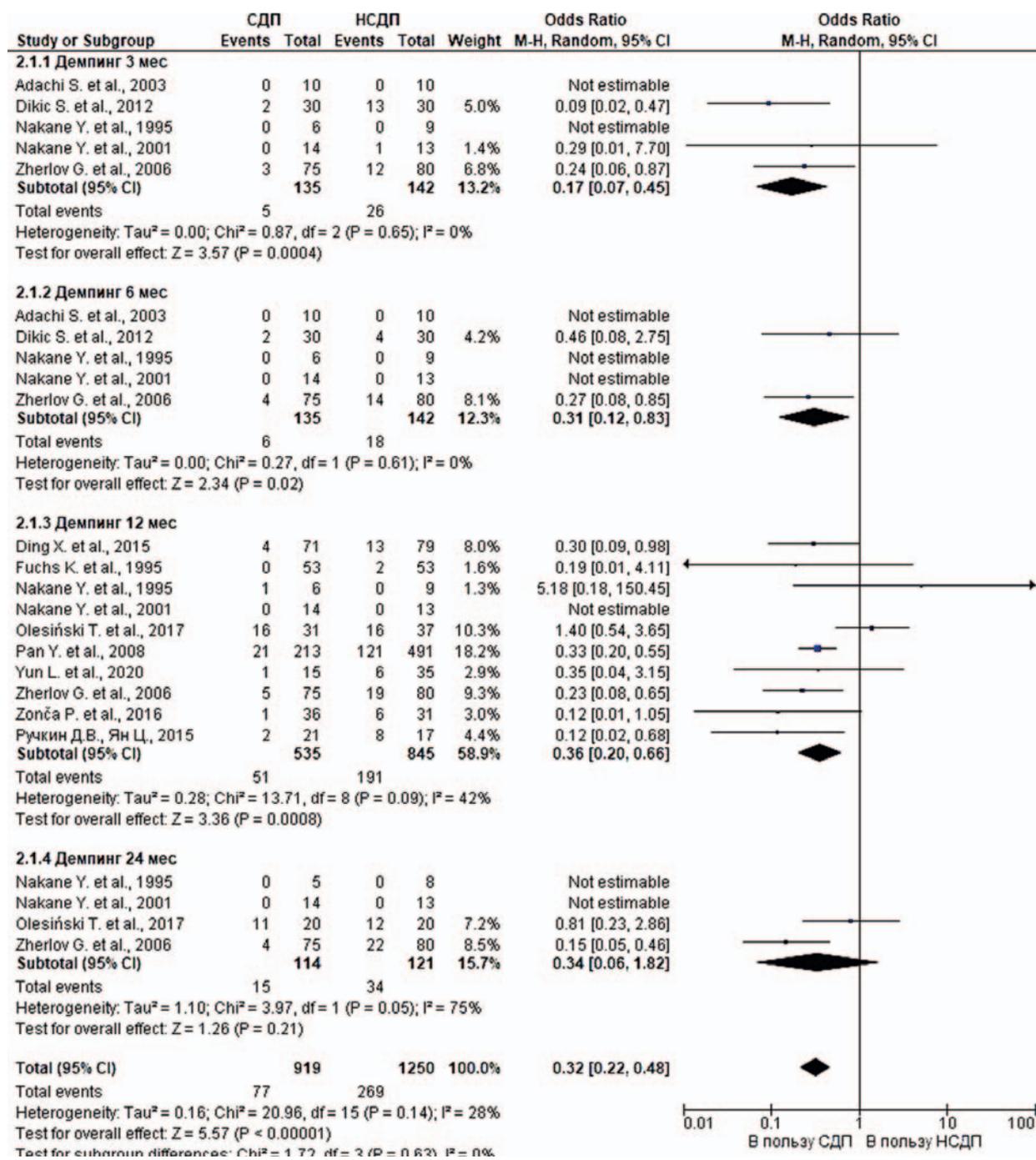


Рис. 3. Лесовидная диаграмма сравнительной оценки частоты демпинг-синдрома в различные сроки после операции между реконструкциями СДП и НСДП при ГЭ.

Fig. 3. Forest plot of comparative dumping syndrome rates at post-surgery terms for DPP vs. NDPP reconstructions in GE.

методах реконструкции приводит к усугублению нарушений процессов пищеварения, возникающих вследствие удаления желудка [18, 19, 49]. В этой связи имеются теоретические и практические предпосылки функциональных преимуществ операций, сохраняющих и восстанавливающих дуоденальный пассаж [21–23, 50–52]. Тем не менее данные имеющихся исследований

достаточно противоречивы и не дают однозначного ответа на вопрос об оптимальном способе реконструкции после тотальной ГЭ и о целесообразности восстановления дуоденального пассажа [47–49, 53, 54].

Нами выполнен систематический обзор и мета-анализ основных имеющихся на данный момент клинических рандомизированных исследований,

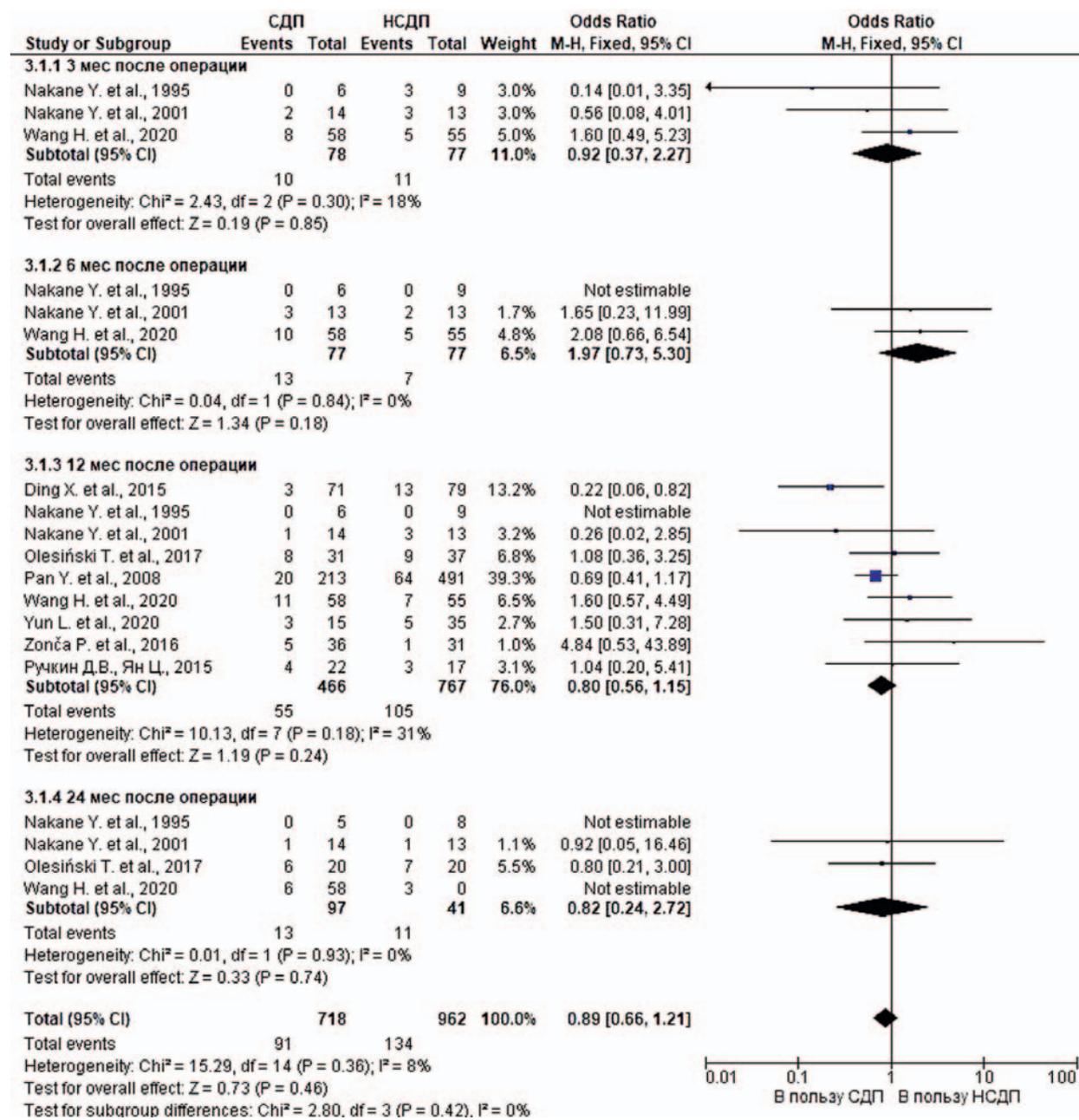


Рис. 4. Лесовидная диаграмма сравнительной оценки частоты энтеро-эзофагеального рефлюкса в различные сроки после операции между реконструкциями СДП и НСДП при ГЭ.

Fig. 4. Forest plot of comparative reflux-oesophagitis rates at post-surgery terms for DPP vs. NDPP reconstructions in GE.

в которых проводилось сравнение методов реконструкции с сохранением и без сохранения дуоденального пассажа, в плане непосредственных результатов, постгастрэктомических функциональных синдромов, нутритивного статуса и качества жизни у пациентов с раком желудка, подвергшихся радикальному хирургическому лечению в объеме радикальной тотальной ГЭ.

Наиболее полный систематический обзор, посвященный данной тематике, был представлен в 2013 году Y. Yang et al. [49]. Вопрос сохранения

дуоденального пассажа затрагивался также в обзорах и метаанализах [48, 53, 54], но не являлся предметом прицельного анализа для авторов, уделявших основное внимание другим аспектам реконструкции после ТГЭ. Y. Yang et al. [49] пришли к заключению, что сохранение дуоденального пассажа после ТГЭ не приводит к значительному увеличению частоты послеоперационных осложнений и летальности, существенно увеличивает продолжительность операции, а также имеет преимущество в плане параметров питания в краткосрочной перспективе после опе-

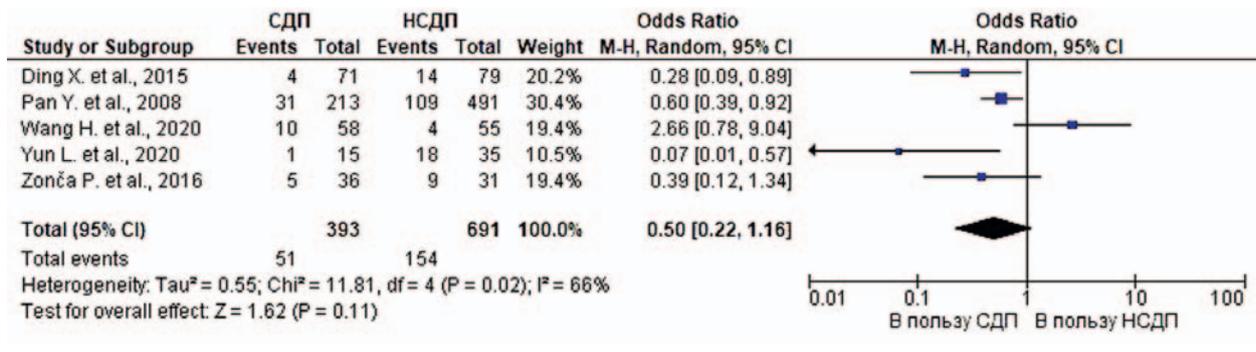


Рис. 5. Лесовидная диаграмма сравнительной оценки частоты синдрома стаза между реконструкциями СДП и НСДП при ГЭ (12 месяцев после операции).

Fig. 5. Forest plot of comparative stasis syndrome rates for DPP vs. NDPP reconstructions in GE (12 months post-surgery).

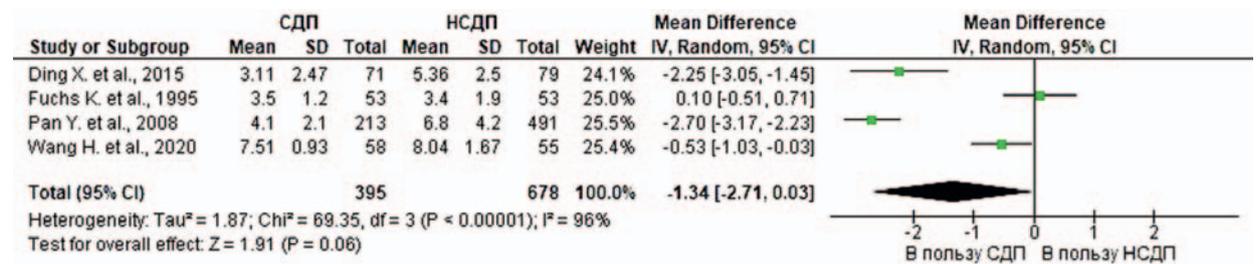


Рис. 6. Лесовидная диаграмма сравнительной оценки потери массы тела в послеоперационном периоде при ГЭ с реконструкциями СДП и НСДП (12 месяцев после операции).

Fig. 6. Forest plot of comparative post-operative weight loss for DPP vs. NDPP reconstructions in GE (12 months post-surgery).

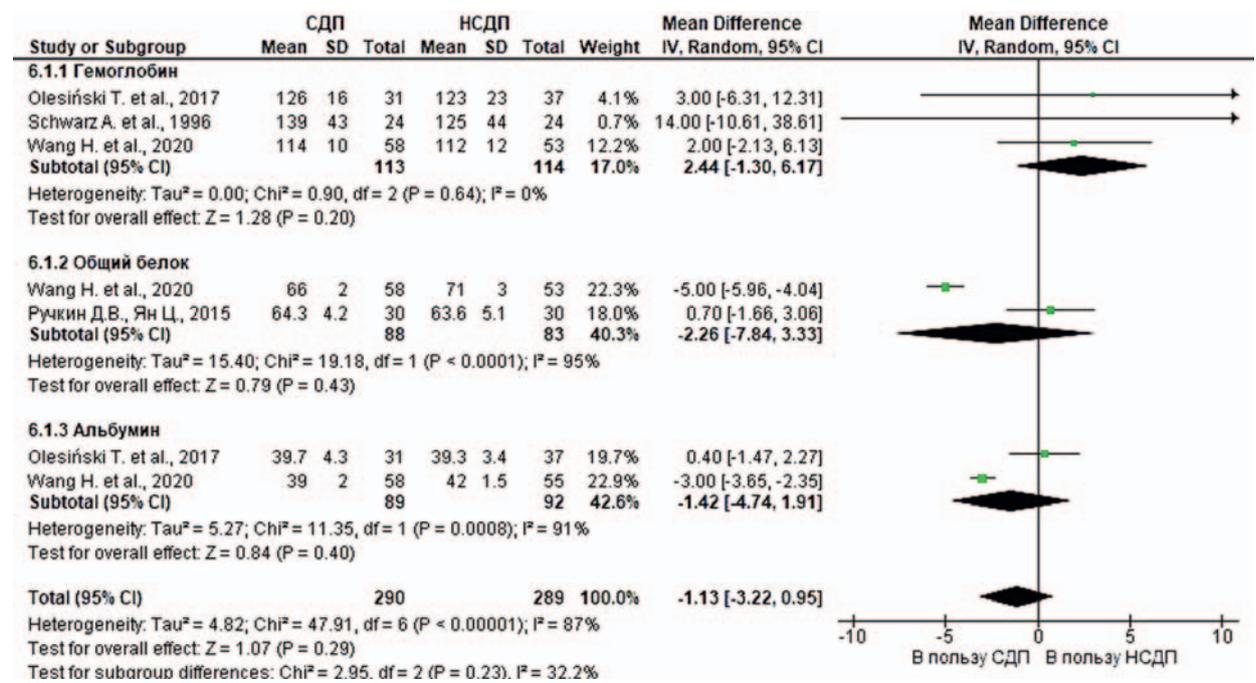


Рис. 7. Лесовидная диаграмма сравнительной оценки лабораторных показателей в послеоперационном периоде при ГЭ с реконструкциями СДП и НСДП (12 месяцев после операции).

Fig. 7. Forest plot of comparative post-operative laboratory values for DPP vs. NDPP reconstructions in GE (12 months post-surgery).

Таблица 3. Результаты оценки показателей качества жизни  
Table 3. Quality of life assessment

Исследование	Метод	Время после операции	p
Schwarz A. et al., 1996 [26]	н. у.	3 мес.	>0,05
		6 мес.	<b>&lt;0,05</b>
Fuchs K. et al., 1995 [27]	Visick	36 мес.	>0,05
Ishigami S. et al., 2011 [32]	н. у.	3 мес.	>0,05
		6 мес.	>0,05
		12 мес.	>0,05
		60 мес.	>0,05
Wang H. et al., 2020 [30]	GSRS	12 мес.	<b>0,015</b>
		3 мес.	0,365
	Visick	6 мес.	0,828
		9 мес.	0,634
		12 мес.	0,354
		18 мес.	0,786
	ECOG	3 мес.	0,234
		6 мес.	1,000
		9 мес.	0,497
		12 мес.	0,437
Olesiński T. et al., 2017 [38]	EORT QLQ-C30	12 мес.	0,479
		10 лет	0,665
Zonča P. et al., 2016 [40]	GIQLI	12 мес.	<b>0,0016</b>
Ручкин Д. В., Ян Ц., 2015 [39]	Visick	12 мес.	<b>&lt;0,05</b>

Примечание: н. у. — не установлен; Visick — шкала Visick I–IV; GSRS — опросник Gastrointestinal Symptom Rating Scale; ECOG — шкала Eastern Cooperative Oncology Group; EORT QLQ-C30 — опросник European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire QLQ-C30; GIQLI — опросник Gastrointestinal Quality of Life Index.

Note: 0 — low risk of systematic error; 1 — uncertain risk of systematic error; 2 — high risk of systematic error; A — study with low overall risk of systematic error; B — study with uncertain overall risk of systematic error; C — study with high overall risk of systematic error.

рации по сравнению с группой без сохранения дуоденального пассажа. При этом авторы не выявили благоприятного влияния «включения» ДПК на предотвращение постгастрэктомических симптомов.

Наш обзор был дополнен новыми исследованиями изучавших, в частности, новый метод восстановления дуоденального пассажа — функциональную интерпозицию тонкой кишки [29–31]. Проведенный нами анализ привел к сходным с Y. Yang et al. [49] результатам в плане послеоперационных осложнений и летальности, но в нашем обзоре выявлено также превосходство методов с сохранением дуоденального пассажа по частоте демпинг-синдрома, при отсутствии различий в нутритивных параметрах. Аналогично с Y. Yang et al. [49] нами отмечена значительная гетерогенность в методиках и результатах оценки качества жизни, что не позволило сделать однозначных выводов о влиянии сохранения дуоденального пассажа на параметры качества жизни.

## Ограничения

Следует отметить, что интерпретация полученных результатов требует определенной осторожности, учитывая некоторые ограничения данного систематического обзора и метаанализа.

Во-первых, качество исследований, включенных в обзор, нельзя назвать полностью удовлетворительным, что было показано при оценке риска предвзятости исследований. Поскольку надежность метаанализа определяется главным образом качеством включенных в него исследований, результаты настоящего метаанализа должны интерпретироваться с осторожностью. Возможно, появление новых исследований с хорошо продуманным дизайном и высоким качеством методологии может привести к коррекции полученных результатов.

Во-вторых, диагностика таких состояний, как демпинг-синдром, синдромы рефлюкса и стаза, а также оценка качества жизни, сильно зависят от субъективного мнения авторов исследований.

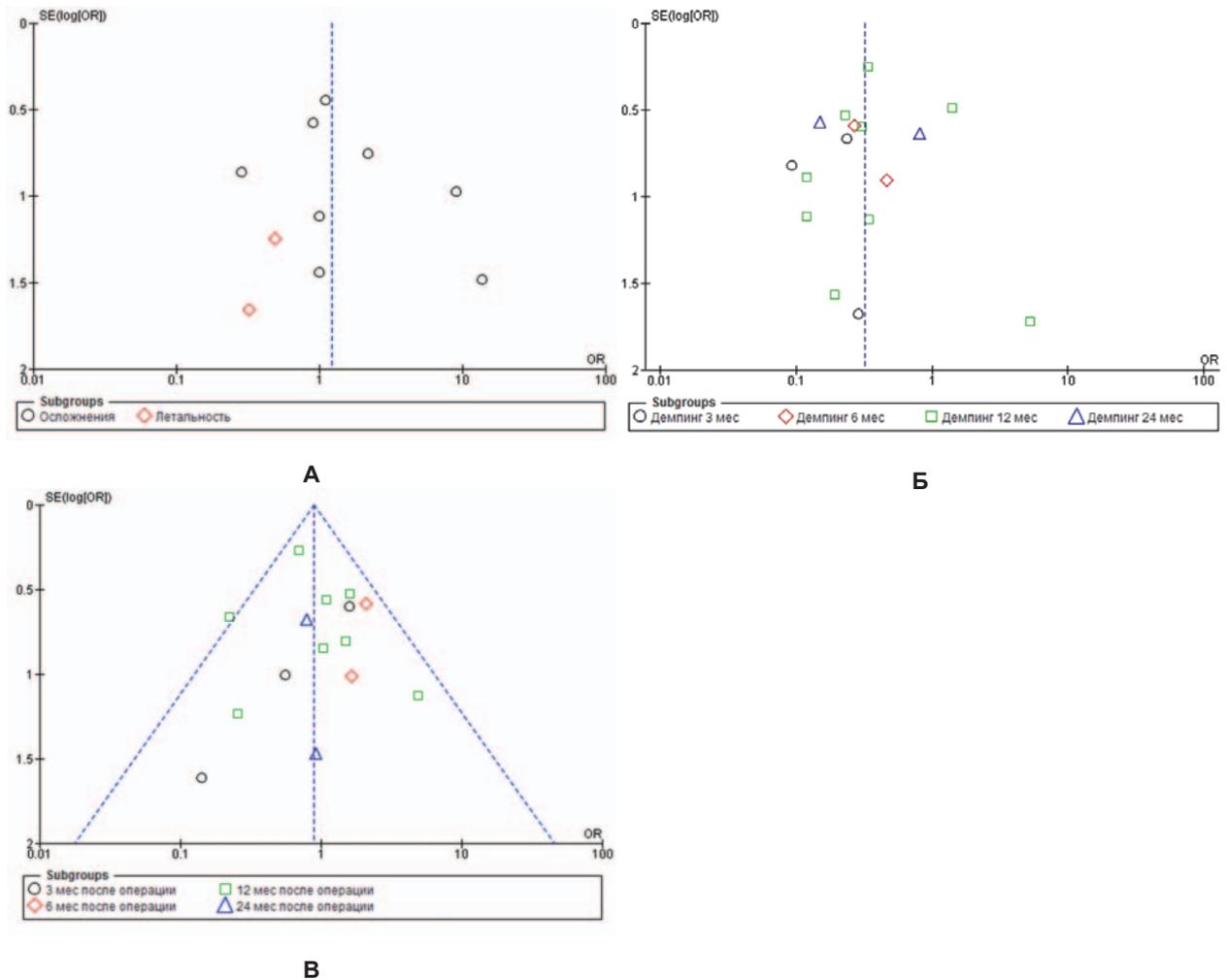


Рис. 8. Воронкообразные графики для метаанализов, включивших в себя более 5 исследований: А — осложнения и летальность; Б — демпинг-синдром; В — рефлюкс.

Fig. 8. Funnel plots for meta-analyses including >5 studies: А — complications and mortality; Б — dumping syndrome; В — reflux.

Ни в одном из включенных исследований не были четко определены критерии, на которых базировались диагнозы. В оценке КЖ во многих работах использовались субъективные шкалы. Это может служить причиной клинической неоднородности полученных результатов, поэтому нельзя исключить потенциальную системную ошибку, связанную с результатами. Неоднородность отчетности об исходах могла стать причиной потенциальной системной ошибки и исказить данные, полученные в указанных исследованиях.

В-третьих, в большинстве исследований отчеты о результатах представлены в обобщенной форме, без точной информации о пациентах и исходах, что не позволяло провести метаанализ, основанный на подробной персональной информации.

Таким образом, представленные ограничения могли привести к смещению результатов данно-

го метаанализа. Наличие выявленных пробелов в методологии и результатах включенных в обзор публикаций также дает основание для проведения дальнейших исследований, направленных на объективную оценку влияния методов реконструкции ЖКТ после ТГЭ на непосредственные результаты, нутритивный статус и качество жизни пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов после радикальной ГЭ по поводу РЖ реконструкция с СДП не повышает частоту осложнений и летальности. Реконструкция с СДП характеризуется более низкой частотой развития демпинг-синдрома в сроки от 3 до 12 месяцев после операции, при отсутствии преимуществ через 24 месяца. Показатели частоты рефлюкса, стаз-синдрома, а также показатели нутритивного статуса (динамика массы тела, уровни гемоглобина, сывороточного железа, общего белка,

альбумина) не имеют статистически значимых различий между группами с сохранением и без сохранения дуоденального пассажа.

Значительная гетерогенность в методиках и результатах оценки не позволяет сделать однозначных выводов о влиянии сохранения дуоденального пассажа на качество жизни у пациентов после ГЭ. Необходимы дальнейшие научные исследования в направлении обоснования оптимальных методов реконструкции, в частности восстанавли-

вающих пассаж пищи по ДПК, после гастрэктомии, обеспечивающих наиболее благоприятные показатели качества жизни и нутритивного статуса.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

#### FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68(6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Smyth E.C., Nilsson M., Grabsch H.I., van Grieken N.C., Lordick F. Gastric cancer. *Lancet.* 2020; 396(10251): 635–648. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5
3. Mattiuzzi C., Lippi G. Cancer statistics: a comparison between World Health Organization (WHO) and Global Burden of Disease (GBD). *Eur. J. Public Health.* 2020; 30(5): 1026–1027. DOI: 10.1093/eurpub/ckz216
4. Бесова Н.С., Болотина Л.В., Калинин А.Е., Кононец П.В., Малихова О.А., Проценко С.А., Рябов А.Б., Стилиди И.С., Тер-Ованесов М.Д., Трякин А.А., Хомяков В.М. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. Злокачественные опухоли. 2019; 9(3S2): 308–323. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-308-323
5. Лядов В.К., Пардабекова О.А., Лядова М.А. Периоперационная химиотерапия рака желудка: состояние проблемы. *Современная Онкология.* 2018; 20(2): 56–60. DOI: 10.26442/1815-1434\_2018.2.56-60
6. Asplund J., Kauppila J.H., Mattsson F., Lagergren J. Survival Trends in Gastric Adenocarcinoma: A Population-Based Study in Sweden. *Ann. Surg. Oncol.* 2018; 25(9): 2693–2702. DOI: 10.1245/s10434-018-6627-y
7. Lin C.L., Zhu G.W., Huang Y.J., Zheng W., Yang S.G., Ye J.X. Operable gastric adenocarcinoma with different histological subtypes: Cancer-specific survival in the United States. *Saudi. J. Gastroenterol.* 2020; 26(1): 46–52. DOI: 10.4103/sjg.SJG\_406\_19
8. Ghidini M., Donida B.M., Totaro L., Ratti M., Pizzo C., Benzioni I., Lomiento D., Aldighieri F., Toppo L., Ranieri V., Senti C., Tanzi G., Martinotti M., Passalacqua R., Rovatti M., Tomasello G. Prognostic factors associated with survival in a large cohort of gastric cancer patients resected over a decade at a single Italian center: the Cremona experience. *Clin. Transl. Oncol.* 2020; 22(7): 1004–1012. DOI: 10.1007/s12094-019-02220-w
9. Xue J., Yang H., Huang S., Zhou T., Zhang X., Zu G. Comparison of the overall survival of proximal and distal gastric cancer after gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. *World J. Surg. Oncol.* 2021; 19(1): 17. DOI: 10.1186/s12957-021-02126-4
10. Nomura E., Kayano H., Machida T., Uda S., Nabeshima K., Nakamura K., Lee S.W., Kawai M., Izumi H., Yamamoto S., Mukai M., Uchiyama K. Functional Evaluation for Various Methods of Gastrectomy and Reconstruction for Gastric Cancer. *Tokai J. Exp. Clin. Med.* 2019; 44(4): 108–112.
11. Hu Y., Zaydfudim V.M. Quality of Life After Curative Resection for Gastric Cancer: Survey Metrics and Implications of Surgical Technique. *J. Surg. Res.* 2020; 251: 168–179. DOI: 10.1016/j.jss.2020.02.005
12. van den Boorn H.G., Stroes C.I., Zwinderman A.H., Eshuis W.J., Hulshof M.C.C.M., van Etten-Jamaludin F.S., Sprangers M.A.G., van Laarhoven H.W.M. Health-related quality of life in curatively-treated patients with esophageal or gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2020; 154: 103069. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103069
13. Kinami S., Nakamura N., Zhiyong J., Miyata T., Fujita H., Takamura H., Ueda N., Iida Y., Kosaka T. Severity of postgastrectomy syndrome and quality of life after advanced gastric cancer radical gastrectomy. *Mol. Clin. Oncol.* 2020; 13(2): 133–140. DOI: 10.3892/mco.2020.2061
14. Lidoriki I., Schizas D., Mylonas K.S., Vergadis C., Karydakis L., Alexandrou A., Karavokyros I., Liakakos T. Postoperative Changes in Nutritional and Functional Status of Gastroesophageal Cancer Patients. *J. Am. Coll. Nutr.* 2021; 1–9. DOI: 10.1080/07315724.2021.1880986
15. Lee S.S., Yu W., Chung H.Y., Kwon O.K., Lee W.K. Using Quality of Life Scales with Nutritional Relevance after Gastrectomy: a Challenge for Providing Personalized Treatment. *J. Gastric. Cancer.* 2017; 17(4): 342–353. DOI: 10.5230/jgc.2017.17.e39
16. Kim Y.N., Choi Y.Y., An J.Y., Choi M.G., Lee J.H., Sohn T.S., Bae J.M., Noh S.H., Kim S. Comparison of Postoperative Nutritional Status after Distal Gastrectomy for Gastric Cancer Using Three Reconstructive

- Methods: a Multicenter Study of over 1300 Patients. *J. Gastrointest. Surg.* 2020; 24(7): 1482–1488. DOI: 10.1007/s11605-019-04301-1
17. Gharagozlian S., Mala T., Brekke H.K., Kolbjørnsen L.C., Ullerud Å.A., Johnson E. Nutritional status, sarcopenia, gastrointestinal symptoms and quality of life after gastrectomy for cancer — A cross-sectional pilot study. *Clin. Nutr. ESPEN.* 2020; 37: 195–201. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.03.001
  18. Олексенко В.В., Ефетов С.В., Захаров В.А., Алиев К.А., Аль-нсоур Д.М. Функциональные результаты реконструкции пищеварительного тракта после гастрэктомии (с комментарием). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2017; 1: 36–41. DOI: 10.17116/hirurgia2017136-41
  19. Du N., Chen M., Shen Z., Li S., Chen P., Khadaroo P.A., Mao D., Gu L. Comparison of Quality of Life and Nutritional Status of Between Roux-en-Y and Billroth-I Reconstruction After Distal Gastrectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutr. Cancer.* 2020; 72(5): 849–857. DOI: 10.1080/01635581.2019.1656262
  20. Samrat R., Naimish M., Samiran N. Post-Gastrectomy Complications — An Overview. *Chirurgia (Bucur).* 2020; 115(4): 423–431. DOI: 10.21614/chirurgia.115.4.423
  21. Yamashita K., Iwatsuki M., Koga Y., Toihata T., Kiyozumi Y., Kuroda D., Eto K., Hiyoshi Y., Iwagami S., Baba Y., Miyamoto Y., Yoshida N., Baba H. Preservation of physiological passage through the remnant stomach prevents postoperative malnutrition after proximal gastrectomy with double tract reconstruction. *Surg. Today.* 2019; 49(9): 748–754. DOI: 10.1007/s00595-019-01799-5
  22. Hiramatsu Y., Takeuchi H., Goto O., Kikuchi H., Kitagawa Y. Minimally Invasive Function-Preserving Gastrectomy with Sentinel Node Biopsy for Early Gastric Cancer. *Digestion.* 2019; 99(1): 14–20. DOI: 10.1159/000494407
  23. Tsujiura M., Nunobe S. Functional and nutritional outcomes after gastric cancer surgery. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5: 29. DOI: 10.21037/tgh.2019.11.10
  24. Cumpston M., Li T., Page M.J., Chandler J., Welch V.A., Higgins J.P., Thomas J. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 10: ED000142. DOI: 10.1002/14651858.ED000142
  25. Бебуришвили А.Г., Федоров А.В., Панин С.И., Постолюк М.П. Общая методология проведения и интерпретации результатов мета-анализа в хирургии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2019; 12: 60–65. DOI: 10.17116/hirurgia201912160
  26. Schwarz A., Büchler M., Usinger K., Rieger H., Glasbrenner B., Friess H., Kunz R., Beger H.G. Importance of the duodenal passage and pouch volume after total gastrectomy and reconstruction with the Ulm pouch: prospective randomized clinical study. *World J. Surg.* 1996; 20(1): 60–66; discussion 66–67. DOI: 10.1007/s002689900011
  27. Fuchs K.H., Thiede A., Engemann R., Deltz E., Stremme O., Hamelmann H. Reconstruction of the food passage after total gastrectomy: randomized trial. *World J. Surg.* 1995; 19(5): 698–705; discussion 705–706. DOI: 10.1007/BF00295908
  28. Nakane Y., Michiura T., Inoue K., Iiyama H., Okumura S., Yamamichi K., Hioki K. A randomized clinical trial of pouch reconstruction after total gastrectomy for cancer: which is the better technique, Roux-en-Y or interposition? *Hepatogastroenterology.* 2001; 48(39): 903–907.
  29. Ding X., Yan F., Liang H., Xue Q., Zhang K., Li H., Ren X., Hao X. Functional jejunal interposition, a reconstruction procedure, promotes functional outcomes after total gastrectomy. *BMC Surg.* 2015; 15: 43. DOI: 10.1186/s12893-015-0032-2
  30. Wang H., Hu X., Chen S., Xiang J., Yang Z., Zhou Z., Chen Y., Lin Y., Chen Y., Peng J. Functional jejunal interposition versus Roux-en-Y anastomosis after total gastrectomy for gastric cancer: A prospective randomized clinical trial. *Surg. Oncol.* 2020; 34: 236–244. DOI: 10.1016/j.suronc.2020.04.023
  31. Yun L., Zhiwei J., Junsheng P., Xiaobin W., Cancan X., Jieshou L. Comparison of Functional Outcomes between Functional Jejunal Interposition and Conventional Roux-en-Y Esophagojejunostomy after Total Gastrectomy for Gastric Cancer. *Dig. Surg.* 2020; 37(3): 240–248. DOI: 10.1159/000501677
  32. Ishigami S., Natsugoe S., Hokita S., Aoki T., Kashiwagi H., Hirakawa K., Sawada T., Yamamura Y., Itoh S., Hirata K., Ohta K., Mafune K., Nakane Y., Kanda T., Furukawa H., Sasaki I., Kubota T., Kitajima M., Aikou T. Postoperative long-term evaluation of interposition reconstruction compared with Roux-en-Y after total gastrectomy in gastric cancer: prospective randomized controlled trial. *Am. J. Surg.* 2011; 202(3): 247–253. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2011.04.004
  33. Nakane Y., Okumura S., Akehira K., Okamura S., Boku T., Okusa T., Tanaka K., Hioki K. Jejunal pouch reconstruction after total gastrectomy for cancer. A randomized controlled trial. *Ann. Surg.* 1995; 222(1): 27–35. DOI: 10.1097/00000658-199507000-00005
  34. Adachi S., Inagawa S., Enomoto T., Shinozaki E., Oda T., Kawamoto T. Subjective and functional results after total gastrectomy: prospective study for longterm comparison of reconstruction procedures. *Gastric. Cancer.* 2003; 6(1): 24–29. DOI: 10.1007/s101200300003
  35. Pan Y., Li Q., Wang D.C., Wang J.C., Liang H., Liu J.Z., Cui Q.H., Sun T., Zhang R.P., Kong D.L., Hao X.S. Beneficial effects of jejunal continuity and duodenal food passage after total gastrectomy: a retrospective study of 704 patients. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2008; 34(1): 17–22. DOI: 10.1016/j.ejso.2007.08.001
  36. Zherlov G., Koshel A., Orlova Y., Zykov D., Sokolov S., Rudaya N., Karpovitch A. New type of jejunal interpo-

- sition method after gastrectomy. *World J. Surg.* 2006; 30(8): 1475–1480. DOI: 10.1007/s00268-005-7980-0
37. Dikic S., Randjelovic T., Dragojevic S., Bilanovic D., Granic M., Gacic D., Zdravkovic D., Stefanovic B., Djokovic A., Pazin V. Early dumping syndrome and reflux esophagitis prevention with pouch reconstruction. *J. Surg. Res.* 2012; 175(1): 56–61. DOI: 10.1016/j.jss.2011.02.001
38. Olesiński T., Szpakowski M., Saramak P., Rutkowski A., Jeziorski K. Preservation of duodenal passage as a determinant of short- and long-term quality of life in gastric cancer patients after total gastrectomy. *Minerva. Chir.* 2017; 72(5): 368–374. DOI: 10.23736/S0026-4733.17.07364-3
39. Ручкин Д.В., Ян Ц. Еюногастропластика как альтернативный способ реконструкции пищеварительного тракта после гастрэктомии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2015; 9: 57–62. DOI: 10.17116/hirurgia2015957-62
40. Zonča P., Malý T., Ihnát P., Peteja M., Kraft O., Kuca K. J-pouch versus Roux-en-Y reconstruction after gastrectomy: functional assessment and quality of life (randomized trial). *Onco. Targets. Ther.* 2016; 10: 13–19. DOI: 10.2147/OTT.S99628
41. Park K.B., Park J.Y., Lee S.S., Chung H.Y., Kwon O.K. Chronological changes in quality of life and body composition after gastrectomy for locally advanced gastric cancer. *Ann. Surg. Treat. Res.* 2020; 98(5): 262–269. DOI: 10.4174/astr.2020.98.5.262
42. Kwon O.K., Yu B., Park K.B., Park J.Y., Lee S.S., Chung H.Y. Advantages of Distal Subtotal Gastrectomy over Total Gastrectomy in the Quality of Life of Long-Term Gastric Cancer Survivors. *J. Gastric. Cancer.* 2020; 20(2): 176–189. DOI: 10.5230/jgc.2020.20.e17
43. Brenkman H.J.F., Tegels J.J.W., Ruurda J.P., Luyer M.D.P., Kouwenhoven E.A., Draaisma W.A., van der Peet D.L., Wijnhoven B.P.L., Stoot J.H.M.B., van Hillegersberg R.; LOGICA Study Group. Factors influencing health-related quality of life after gastrectomy for cancer. *Gastric Cancer.* 2018; 21(3): 524–532. DOI: 10.1007/s10120-017-0771-0
44. Lee I., Oh Y., Park S.H., Kwon Y., Park S. Postoperative nutritional outcomes and quality of life-related complications of proximal versus total gastrectomy for upper-third early gastric cancer: a meta-analysis. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 21460. DOI: 10.1038/s41598-020-78458-0
45. Liu H., Jin P., Ma F.H., Ma S., Xie Y.B., Li Y., Li W.K., Kang W.Z., Tian Y.T. Feasibility and nutritional impact of laparoscopic assisted tailored subtotal gastrectomy for middle-third gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 2020; 26(43): 6837–6852. DOI: 10.3748/wjg.v26.i43.6837
46. Моргошья Т.Ш. Сравнительные аспекты двух модификаций резекций желудка по методикам Т. Бильрота в онкологической практике. *Российский медицинский журнал.* 2018; 24(3): 151–156. DOI: 10.18821/0869-2106-2018-24-3-151-156
47. Nakada K., Kawashima Y., Kinami S., Fukushima R., Yabusaki H., Seshimo A., Hiki N., Koeda K., Kano M., Uenosono Y., Oshio A., Kodera Y. Comparison of effects of six main gastrectomy procedures on patients' quality of life assessed by Postgastrectomy Syndrome Assessment Scale-45. *World J. Gastrointest. Surg.* 2021; 13(5): 461–475. DOI: 10.4240/wjgs.v13.i5.461
48. Naum C., Bîrlă R., Marica D.C., Constantinoiu S. In Search of the Optimal Reconstruction Method after Total Gastrectomy. Is Roux-en-Y the Best? A Review of the Randomized Clinical Trials. *Chirurgia (Bucur).* 2020; 115(1): 12–22. DOI: 10.21614/chirurgia.115.1.12
49. Yang Y.S., Chen L.Q., Yan X.X., Liu Y.L. Preservation versus non-preservation of the duodenal passage following total gastrectomy: a systematic review. *J. Gastrointest. Surg.* 2013; 17(5): 877–886. DOI: 10.1007/s11605-013-2174-9
50. Nunobe S., Hiki N. Function-preserving surgery for gastric cancer: current status and future perspectives. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 2: 77. DOI: 10.21037/tgh.2017.09.07
51. Mao X., Xu X., Zhu H., Ji C., Lu X., Wang B. A comparison between pylorus-preserving and distal gastrectomy in surgical safety and functional benefit with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J. Surg. Oncol.* 2020; 18(1): 160. DOI: 10.1186/s12957-020-01910-y
52. Stegnyy K.V., Maslyantsev E.V., Goncharuk R.A., Krekoten A.A., Kulakova T.A., Dvoynikova E.R. Double-tract reconstruction for oesofagocardial gastric cancer: A systematic review. *Ann. Med. Surg. (Lond).* 2021; 67: 102496. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102496
53. Hong J., Wang S.Y., Hao H.K. A comparative study of double-tract reconstruction and roux-en-y after gastrectomy for gastric cancer. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2019; 29(2): 82–89. DOI: 10.1097/SLE.0000000000000639
54. Syn N.L., Wee I., Shabbir A., Kim G., So J.B. Pouch versus no pouch following total gastrectomy: meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Ann. Surg.* 2019; 269(6): 1041–1053. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003082

## REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68(6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Smyth E.C., Nilsson M., Grabsch H.I., van Grieken N.C., Lordick F. Gastric cancer. *Lancet.* 2020; 396(10251): 635–648. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5
3. Mattiuzzi C., Lippi G. Cancer statistics: a comparison between World Health Organization (WHO) and Global Burden of Disease (GBD). *Eur. J. Public Health.* 2020; 30(5): 1026–1027. DOI: 10.1093/eurpub/ckz216

4. Besova N.S., Bolotina L.V., Kalinin A.E., Kononets P.V., Malikhova O.A., Protsenko S.A., Ryabov A.B., Stiliidi I.S., Ter-Ovanesov M.D., Tryakin A.A., Khomyakov V.M. Practical recommendations for drug equipment for individual packages. *Zlokachestvennyye Opukholi*. 2019; 9(3S2): 308–323. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-308-323
5. Lyadov V.K., Pardabekova O.A., Lyadova M.A. Perioperative chemotherapy for gastric cancer: the current state. *Journal of Modern Oncology*. 2018; 20(2): 56–60. DOI: 10.26442/1815-1434\_2018.2.56-60
6. Asplund J., Kauppila J.H., Mattsson F., Lagergren J. Survival Trends in Gastric Adenocarcinoma: A Population-Based Study in Sweden. *Ann. Surg. Oncol.* 2018; 25(9): 2693–2702. DOI: 10.1245/s10434-018-6627-y
7. Lin C.L., Zhu G.W., Huang Y.J., Zheng W., Yang S.G., Ye J.X. Operable gastric adenocarcinoma with different histological subtypes: Cancer-specific survival in the United States. *Saudi. J. Gastroenterol.* 2020; 26(1): 46–52. DOI: 10.4103/sjg.SJG\_406\_19
8. Ghidini M., Donida B.M., Totaro L., Ratti M., Pizzo C., Benzoni I., Lomiento D., Aldighieri F., Toppo L., Ranieri V., Senti C., Tanzi G., Martinotti M., Passalacqua R., Rovatti M., Tomasello G. Prognostic factors associated with survival in a large cohort of gastric cancer patients resected over a decade at a single Italian center: the Cremona experience. *Clin. Transl. Oncol.* 2020; 22(7): 1004–1012. DOI: 10.1007/s12094-019-02220-w
9. Xue J., Yang H., Huang S., Zhou T., Zhang X., Zu G. Comparison of the overall survival of proximal and distal gastric cancer after gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. *World J. Surg. Oncol.* 2021; 19(1): 17. DOI: 10.1186/s12957-021-02126-4
10. Nomura E., Kayano H., Machida T., Uda S., Nabeshima K., Nakamura K., Lee S.W., Kawai M., Izumi H., Yamamoto S., Mukai M., Uchiyama K. Functional Evaluation for Various Methods of Gastrectomy and Reconstruction for Gastric Cancer. *Tokai J. Exp. Clin. Med.* 2019; 44(4): 108–112.
11. Hu Y., Zaydfudim V.M. Quality of Life After Curative Resection for Gastric Cancer: Survey Metrics and Implications of Surgical Technique. *J. Surg. Res.* 2020; 251: 168–179. DOI: 10.1016/j.jss.2020.02.005
12. van den Boorn H.G., Stroes C.I., Zwinderman A.H., Eshuis W.J., Hulshof M.C.C.M., van Etten-Jamaludin F.S., Sprangers M.A.G., van Laarhoven H.W.M. Health-related quality of life in curatively-treated patients with esophageal or gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2020; 154: 103069. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103069
13. Kinami S., Nakamura N., Zhiyong J., Miyata T., Fujita H., Takamura H., Ueda N., Iida Y., Kosaka T. Severity of post-gastrectomy syndrome and quality of life after advanced gastric cancer radical gastrectomy. *Mol. Clin. Oncol.* 2020; 13(2): 133–140. DOI: 10.3892/mco.2020.2061
14. Lidoriki I., Schizas D., Mylonas K.S., Vergadis C., Karydakis L., Alexandrou A., Karavokyros I., Liakakos T. Postoperative Changes in Nutritional and Functional Status of Gastroesophageal Cancer Patients. *J. Am. Coll. Nutr.* 2021; 1–9. DOI: 10.1080/07315724.2021.1880986
15. Lee S.S., Yu W., Chung H.Y., Kwon O.K., Lee W.K. Using Quality of Life Scales with Nutritional Relevance after Gastrectomy: a Challenge for Providing Personalized Treatment. *J. Gastric. Cancer.* 2017; 17(4): 342–353. DOI: 10.5230/jgc.2017.17.e39
16. Kim Y.N., Choi Y.Y., An J.Y., Choi M.G., Lee J.H., Sohn T.S., Bae J.M., Noh S.H., Kim S. Comparison of Postoperative Nutritional Status after Distal Gastrectomy for Gastric Cancer Using Three Reconstructive Methods: a Multicenter Study of over 1300 Patients. *J. Gastrointest. Surg.* 2020; 24(7): 1482–1488. DOI: 10.1007/s11605-019-04301-1
17. Gharagozlian S., Mala T., Brekke H.K., Kolbjørnsen L.C., Ullerud Å.A., Johnson E. Nutritional status, sarcopenia, gastrointestinal symptoms and quality of life after gastrectomy for cancer — A cross-sectional pilot study. *Clin. Nutr. ESPEN.* 2020; 37: 195–201. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.03.001
18. Oleksenko V.V., Efetov S.V., Zakharov V.A., Aliev K.A., Al-nsour D.M. Functional results of digestive tract reconstruction after gastrectomy. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2017; 1: 36–41 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/hirurgia2017136-41
19. Du N., Chen M., Shen Z., Li S., Chen P., Khadaroo P.A., Mao D., Gu L. Comparison of Quality of Life and Nutritional Status of Between Roux-en-Y and Billroth-I Reconstruction After Distal Gastrectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutr. Cancer.* 2020; 72(5): 849–857. DOI: 10.1080/01635581.2019.1656262
20. Samrat R., Naimish M., Samiran N. Post-Gastrectomy Complications — An Overview. *Chirurgia (Bucur).* 2020; 115(4): 423–431. DOI: 10.21614/chirurgia.115.4.423
21. Yamashita K., Iwatsuki M., Koga Y., Toihata T., Kiyozumi Y., Kuroda D., Eto K., Hiyoshi Y., Iwagami S., Baba Y., Miyamoto Y., Yoshida N., Baba H. Preservation of physiological passage through the remnant stomach prevents postoperative malnutrition after proximal gastrectomy with double tract reconstruction. *Surg. Today.* 2019; 49(9): 748–754. DOI: 10.1007/s00595-019-01799-5
22. Hiramatsu Y., Takeuchi H., Goto O., Kikuchi H., Kitagawa Y. Minimally Invasive Function-Preserving Gastrectomy with Sentinel Node Biopsy for Early Gastric Cancer. *Digestion.* 2019; 99(1): 14–20. DOI: 10.1159/000494407
23. Tsujiura M., Nunobe S. Functional and nutritional outcomes after gastric cancer surgery. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5: 29. DOI: 10.21037/tgh.2019.11.10
24. Cumpston M., Li T., Page M.J., Chandler J., Welch V.A., Higgins J.P., Thomas J. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Inter-

- ventions. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 10: ED000142. DOI: 10.1002/14651858.ED000142
25. Beburishvili A.G., Fedorov A.V., Panin S.I., Postolov M.P. General methodology of meta-analysis and data interpretation in surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2019; 12: 60–65 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/hirurgia201912160
  26. Schwarz A., Büchler M., Usinger K., Rieger H., Glasbrenner B., Friess H., Kunz R., Beger H.G. Importance of the duodenal passage and pouch volume after total gastrectomy and reconstruction with the Ulm pouch: prospective randomized clinical study. *World J. Surg.* 1996; 20(1): 60–66; discussion 66–67. DOI: 10.1007/s002689900011
  27. Fuchs K.H., Thiede A., Engemann R., Deltz E., Stremme O., Hamelmann H. Reconstruction of the food passage after total gastrectomy: randomized trial. *World J. Surg.* 1995; 19(5): 698–705; discussion 705–706. DOI: 10.1007/BF00295908
  28. Nakane Y., Michiura T., Inoue K., Iiyama H., Okumura S., Yamamichi K., Hioki K. A randomized clinical trial of pouch reconstruction after total gastrectomy for cancer: which is the better technique, Roux-en-Y or interposition? *Hepatogastroenterology.* 2001; 48(39): 903–907.
  29. Ding X., Yan F., Liang H., Xue Q., Zhang K., Li H., Ren X., Hao X. Functional jejunal interposition, a reconstruction procedure, promotes functional outcomes after total gastrectomy. *BMC Surg.* 2015; 15: 43. DOI: 10.1186/s12893-015-0032-2
  30. Wang H., Hu X., Chen S., Xiang J., Yang Z., Zhou Z., Chen Y., Lin Y., Chen Y., Peng J. Functional jejunal interposition versus Roux-en-Y anastomosis after total gastrectomy for gastric cancer: A prospective randomized clinical trial. *Surg. Oncol.* 2020; 34: 236–244. DOI: 10.1016/j.suronc.2020.04.023
  31. Yun L., Zhiwei J., Junsheng P., Xiaobin W., Cancan X., Jiesshou L. Comparison of Functional Outcomes between Functional Jejunal Interposition and Conventional Roux-en-Y Esophagojejunostomy after Total Gastrectomy for Gastric Cancer. *Dig. Surg.* 2020; 37(3): 240–248. DOI: 10.1159/000501677
  32. Ishigami S., Natsugoe S., Hokita S., Aoki T., Kashiwagi H., Hirakawa K., Sawada T., Yamamura Y., Itoh S., Hirata K., Ohta K., Mafune K., Nakane Y., Kanda T., Furukawa H., Sasaki I., Kubota T., Kitajima M., Aikou T. Postoperative long-term evaluation of interposition reconstruction compared with Roux-en-Y after total gastrectomy in gastric cancer: prospective randomized controlled trial. *Am. J. Surg.* 2011; 202(3): 247–253. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2011.04.004
  33. Nakane Y., Okumura S., Akehira K., Okamura S., Boku T., Okusa T., Tanaka K., Hioki K. Jejunal pouch reconstruction after total gastrectomy for cancer. A randomized controlled trial. *Ann. Surg.* 1995; 222(1): 27–35. DOI: 10.1097/00000658-199507000-00005
  34. Adachi S., Inagawa S., Enomoto T., Shinozaki E., Oda T., Kawamoto T. Subjective and functional results after total gastrectomy: prospective study for longterm comparison of reconstruction procedures. *Gastric. Cancer.* 2003; 6(1): 24–29. DOI: 10.1007/s101200300003
  35. Pan Y., Li Q., Wang D.C., Wang J.C., Liang H., Liu J.Z., Cui Q.H., Sun T., Zhang R.P., Kong D.L., Hao X.S. Beneficial effects of jejunal continuity and duodenal food passage after total gastrectomy: a retrospective study of 704 patients. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2008; 34(1): 17–22. DOI: 10.1016/j.ejso.2007.08.001
  36. Zherlov G., Koshel A., Orlova Y., Zykov D., Sokolov S., Rudaya N., Karpovitch A. New type of jejunal interposition method after gastrectomy. *World J. Surg.* 2006; 30(8): 1475–1480. DOI: 10.1007/s00268-005-7980-0
  37. Dikic S., Randjelovic T., Dragojevic S., Bilanovic D., Granic M., Gacic D., Zdravkovic D., Stefanovic B., Djokovic A., Pazin V. Early dumping syndrome and reflux esophagitis prevention with pouch reconstruction. *J. Surg. Res.* 2012; 175(1): 56–61. DOI: 10.1016/j.jss.2011.02.001
  38. Olesiński T., Szpakowski M., Saramak P., Rutkowski A., Jeziorski K. Preservation of duodenal passage as a determinant of short- and long-term quality of life in gastric cancer patients after total gastrectomy. *Minerva. Chir.* 2017; 72(5): 368–374. DOI: 10.23736/S0026-4733.17.07364-3
  39. Ruchkin D.V., Yan Ts. Jejunogastroplasty as an alternative method of gastrointestinal tract reconstruction after gastrectomy. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2015; 9: 57–62 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/hirurgia2015957-62
  40. Zonča P., Malý T., Ihnát P., Peteja M., Kraft O., Kuca K. J-pouch versus Roux-en-Y reconstruction after gastrectomy: functional assessment and quality of life (randomized trial). *Onco. Targets. Ther.* 2016; 10: 13–19. DOI: 10.2147/OTT.S99628
  41. Park K.B., Park J.Y., Lee S.S., Chung H.Y., Kwon O.K. Chronological changes in quality of life and body composition after gastrectomy for locally advanced gastric cancer. *Ann. Surg. Treat. Res.* 2020; 98(5): 262–269. DOI: 10.4174/astr.2020.98.5.262
  42. Kwon O.K., Yu B., Park K.B., Park J.Y., Lee S.S., Chung H.Y. Advantages of Distal Subtotal Gastrectomy over Total Gastrectomy in the Quality of Life of Long-Term Gastric Cancer Survivors. *J. Gastric. Cancer.* 2020; 20(2): 176–189. DOI: 10.5230/jgc.2020.20.e17
  43. Brenkman H.J.F., Tegels J.J.W., Ruurda J.P., Luyer M.D.P., Kouwenhoven E.A., Draaisma W.A., van der Peet D.L., Wijnhoven B.P.L., Stoot J.H.M.B., van Hillegersberg R.; LOGICA Study Group. Factors influencing health-related quality of life after gastrectomy for cancer. *Gastric Cancer.* 2018; 21(3): 524–532. DOI: 10.1007/s10120-017-0771-0
  44. Lee I., Oh Y., Park S.H., Kwon Y., Park S. Postoperative nutritional outcomes and quality of life-related complications of proximal versus total gastrectomy for upper-third early gastric cancer: a meta-analysis. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 21460. DOI: 10.1038/s41598-020-78458-0
  45. Liu H., Jin P., Ma F.H., Ma S., Xie Y.B., Li Y., Li W.K., Kang W.Z., Tian Y.T. Feasibility and nutritional impact of laparoscopic assisted tailored subtotal gastrectomy for mid-

- dle-third gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 2020; 26(43): 6837–6852. DOI: 10.3748/wjg.v26.i43.6837
46. Morgoshia T.S. The comparative aspects of two modifications of gastric resection according T. Billroth technique in oncologic practice. *Medical Journal of the Russian Federation.* 2018; 24(3): 151–156 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/0869-2106-2018-24-3-151-156
47. Nakada K., Kawashima Y., Kinami S., Fukushima R., Yabusaki H., Seshimo A., Hiki N., Koeda K., Kano M., Uenosono Y., Oshio A., Kodera Y. Comparison of effects of six main gastrectomy procedures on patients' quality of life assessed by Postgastrectomy Syndrome Assessment Scale-45. *World J. Gastrointest. Surg.* 2021; 13(5): 461–475. DOI: 10.4240/wjgs.v13.i5.461
48. Naum C., Bîrlă R., Marica D.C., Constantinoiu S. In Search of the Optimal Reconstruction Method after Total Gastrectomy. Is Roux-en-Y the Best? A Review of the Randomized Clinical Trials. *Chirurgia (Bucur).* 2020; 115(1): 12–22. DOI: 10.21614/chirurgia.115.1.12
49. Yang Y.S., Chen L.Q., Yan X.X., Liu Y.L. Preservation versus non-preservation of the duodenal passage following total gastrectomy: a systematic review. *J. Gastrointest. Surg.* 2013; 17(5): 877–886. DOI: 10.1007/s11605-013-2174-9
50. Nunobe S., Hiki N. Function-preserving surgery for gastric cancer: current status and future perspectives. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 2: 77. DOI: 10.21037/tgh.2017.09.07
51. Mao X., Xu X., Zhu H., Ji C., Lu X., Wang B. A comparison between pylorus-preserving and distal gastrectomy in surgical safety and functional benefit with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J. Surg. Oncol.* 2020; 18(1): 160. DOI: 10.1186/s12957-020-01910-y
52. Stegnyy K.V., Maslyantsev E.V., Goncharuk R.A., Krekoten A.A., Kulakova T.A., Dvoynikova E.R. Double-tract reconstruction for oesofagocardial gastric cancer: A systematic review. *Ann. Med. Surg. (Lond).* 2021; 67: 102496. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102496
53. Hong J., Wang S.Y., Hao H.K. A comparative study of double-tract reconstruction and roux-en-y after gastrectomy for gastric cancer. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2019; 29(2): 82–89. DOI: 10.1097/SLE.0000000000000639
54. Syn N.L., Wee I., Shabbir A., Kim G., So J.B. Pouch versus no pouch following total gastrectomy: meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Ann. Surg.* 2019; 269(6): 1041–1053. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003082

## ВКЛАД АВТОРОВ

### Уваров И.Б.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; создание окончательного варианта рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

### Асипович О.М.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

### Дербенев С.Н.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

### Uvarov I.B.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout; creation of final manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

**Asipovich O.M.**

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

**Derbenev S.N.**

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**Уваров Иван Борисович\*** — доктор медицинских наук, доцент; профессор кафедры хирургии № 2 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий онкологическим отделением № 3 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-2725-3281>

Контактная информация: e-mail: [uvarovivan@yandex.ru](mailto:uvarovivan@yandex.ru); тел.: +7 (918) 482-50-60;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

**Асипович Олеся Михайловна** — аспирант кафедры хирургии № 2 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-онколог онкологического отделения № 3 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0001-9278-6335>

**Дербенев Сергей Николаевич** — аспирант кафедры хирургии № 2 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-онколог онкологического отделения № 3 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-5403-4770>

**Ivan B. Uvarov\*** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof., Chair of Surgery No. 2, School of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University; Head of Oncology Unit No. 3, Clinical Oncology Dispensary No. 1.

<https://orcid.org/0000-0002-2725-3281>

Contact information: tel.: +7 (918) 482-50-60, e-mail: [uvarovivan@yandex.ru](mailto:uvarovivan@yandex.ru);

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

**Olesia M. Asipovich** — Postgraduate Student, Chair of Surgery No. 2, School of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University; Oncologist, Oncology Unit No. 3, Clinical Oncology Dispensary No. 1.

<https://orcid.org/0000-0001-9278-6335>

**Sergey N. Derbenev** — Postgraduate Student, Chair of Surgery No. 2, School of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University; Oncologist, Oncology Unit No. 3, Clinical Oncology Dispensary No. 1.

<https://orcid.org/0000-0002-5403-4770>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

# ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА БЕДАКВИЛИН В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

А.А. Акжигитова, Т.Н. Игнатова\*, А.К. Конратов, М.Б. Тен

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Советская, д. 6, г. Оренбург, 460000, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Бедаквилин на сегодняшний день является первоочередным препаратом, используемым в схеме лечения туберкулеза с широкой и множественной лекарственной устойчивостью. Показано применение препарата у детей и подростков в составе комбинированной химиотерапии с 6 лет в соответствии с решением врачебной комиссии (ВК) в случае выявления активного туберкулеза с широкой и множественной лекарственной устойчивостью.

**Описание клинических случаев.** В статье описываются клинические случаи применения препарата «Бедаквилин» в лечении туберкулеза у детей с широкой лекарственной устойчивостью. Пациентка Б., 16 лет, поступила на плановую госпитализацию в детское отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер» (ГБУЗ «ООКПТД») с предварительным диагнозом: Очаговый туберкулез S1,2 левого легкого в фазе инфильтрации, осложненный экссудативным плевритом. *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) (-). I гр., с жалобами на кашель, боль в грудной клетке при глубоком вдохе, повышение температуры тела до 37,3 °С. По данным обзорной рентгенографии органов грудной клетки (ОГК): слева в S1,2 очаговоподобные тени, от диафрагмы до переднего отрезка III ребра интенсивное однородное затемнение за счет выпота в плевральную полость. В экстренном порядке выполнена плевральная пункция, жидкость была взята для посева на МБТ, ПЦР — устойчивость к изониазиду и рифампицину (RH). Пациентка получала лечение противотуберкулезными препаратами по IV режиму химиотерапии. С учетом результата посева плевральной жидкости ВК принято решение о переводе на V режим химиотерапии с включением в схему бедаквилина до 180 доз. Через 7 месяцев с положительной динамикой пациентка переведена на фазу продолжения в условиях детского санаторного отделения. Пациентка С., 10 лет, поступила на плановую госпитализацию в детское отделение ГБУЗ «ООКПТД» с диагнозом: Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) бронхопульмональной группы с обеих сторон, фаза уплотнения, МБТ (-), I ГДН. Учитывая тройной контакт ребенка с больными туберкулезом, в числе которых были пациенты с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), принято решение о назначении химиотерапии АБП по V режиму ИФ с включением в схему бедаквилина до 180 доз по схеме пиразинамид (Z), протионамид (Pto), парааминосалициловая кислота (PAS), циклосерин (Cs), бедаквилин (BqCmEPtoPas) на фоне витаминов и гепатопротекторов (ZPtoPASCsBq). Через 4 месяца пациентка с положительной динамикой переведена на фазу продолжения 4 АБП (ZPtoCsPAS) до 12 месяцев в детское санаторное отделение.

**Заключение.** Представленные клинические наблюдения демонстрируют эффективность применения бедаквилена у подростков с очаговым туберкулезом легких и туберкулезом внутригрудных лимфоузлов с ШЛУ МБТ. Назначение бедаквилена в этой возрастной категории требует тщательного обоснования и мониторинга побочных реакций и осложнений противотуберкулезной химиотерапии.

**Ключевые слова:** бедаквилин, туберкулез органов дыхания, дети, подростки, лекарственная устойчивость

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Акжигитова А.А., Игнатова Т.Н., Конратов А.К., Тен М.Б.. Опыт использования препарата бедаквилин в лечении туберкулеза у детей с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза: клинические случаи. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(2): 79–92. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-2-79-92>

Поступила 03.01.2022

Принята после доработки 10.02.2022

Опубликована 28.04.2022

## BEDAQUILINE PRACTICE IN TREATMENT OF EXTENSIVELY DRUG-RESISTANT MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS IN CHILDREN: CLINICAL CASES

Akslu A. Akzhigitova, Tatyana N. Ignatova\*, Aslan K. Konratov, Mikhail B. Ten

Orenburg State Medical University  
Sovetskaya str., 6, Orenburg, 460000, Russia

### ABSTRACT

**Background.** Bedaquiline is currently a drug of choice in therapy for extensively and multidrug-resistant tuberculosis. It is indicated for children from a 6-year age and young adults as part of a combination chemotherapy, in compliance with the medical council's (MC) regulation on active extensively and multidrug-resistant tuberculosis.

**Clinical Cases Description.** The article describes the clinical cases of bedaquiline treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in children. Patient B., 16 yo, was routinely admitted to a children's ward of the Orenburg Regional Clinical Antituberculosis Dispensary with the preliminary diagnosis: exudative pleurisy-complicated S1,2 infiltrative focal tuberculosis of left lung. *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) (-). Complaints of cough, painful chest at deep breath, 37.3°C-elevated body temperature. Chest X-ray: left focal shadows in S1,2, intensive homogeneous darkening due to pleural effusion from diaphragm to anterior segment of rib III. An urgent pleural puncture was performed to sample fluid for MBT culture and PCR resistance tests to streptomycin and rifampicin. The patient was treated with anti-tuberculosis drugs according to the IV chemotherapy regimen. Taking into account the MBT culture results, the Medical Board took the decision to start using the V chemotherapy regimen with the inclusion of up to 180 doses of bedaquiline. The patient received anti-TB drugs according to chemotherapy regimen IV. Based on the pleural fluid PCR tests, the MC prescribed a conversion to chemotherapy regimen V with adding bedaquiline up to 180 doses. After 7 months of positive dynamics, the patient was transferred to continuation phase at a children's sanatorium. Patient S., 10 yo, was routinely admitted to a children's ward of the Orenburg Regional Clinical Antituberculosis Dispensary with the diagnosis: two-sided bronchopulmonary intrathoracic lymph nodes tuberculosis (ILNTB), calcification phase, MBT (-), follow-up care level I. Given the child's triple contact with tuberculosis carriers, including extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis, the MC prescribed antibacterial drug chemotherapy IF regimen V with

adding bedaquiline up to 180 doses: pyrazinamide (Z), prothionamide (Pto), para-aminosalicylic acid (PAS), cycloserine (Cs), bedaquiline (Bq) concurrently with vitamins and hepatoprotectors (ZPtoPASCsBq). After 4 months of positive dynamics, the patient was transferred to anti-bacterial therapy continuation phase 4 (ZPtoCsPAS) for up to 12 months at a children's sanatorium.

**Conclusion.** The clinical cases presented demonstrate the efficacy of bedaquiline in adolescents having extensively drug-resistant focal pulmonary tuberculosis and intrathoracic lymph nodes tuberculosis. The prescription of bedaquiline in this age cohort requires careful justification and a monitoring of adverse reactions and antituberculosis chemotherapy complications.

**Keywords:** bedaquiline, respiratory tuberculosis, children, adolescents, drug resistance

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Akzhigitova A.A., Ignatova T.N., Konratov A.K., Ten M.B. Bedaquiline practice in treatment of extensively drug-resistant mycobacterium tuberculosis in children: Clinical cases. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022; 29(2): 79–92. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-2-79-92>

Submitted 03.01.2022

Revised 10.02.2022

Published 28.04.2022

## ВВЕДЕНИЕ

По мере пополнения арсенала специфических антибактериальных средств, накопления и углубления знаний по фармакокинетике препаратов и механизму их действия на микобактерии, патологический процесс и различные системы и органы больного человека расширяется и усложняется понимание принципов химиотерапии туберкулеза. Остаются в силе их научно обоснованные основные правила: использование препаратов в оптимальной комбинации, длительность, непрерывность и контролируемость лечения [1]. Огромные достижения в области лечения туберкулеза, достигнутые начиная с середины XX века, оказались к настоящему времени недостаточными для успешной терапии этой тяжелой хронической инфекции именно в связи с проблемой приобретенной лекарственной резистентности возбудителя, утяжелением патоморфоза заболевания с развитием малокурабельных его форм [2–4]. Такие наиболее сложные для лечения случаи, вызванные микобактериями туберкулеза с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), обуславливают прогрессирование процесса, приводящего к летальному исходу, закономерно требуют своевременного назначения основного курса химиотерапии, основанного на результатах современных лабораторных методов микробиологической диагностики [5].

В связи с изложенным понятен интерес фтизиатров к новым антимикробным средствам с выраженной антимикобактериальной активностью.

Особое значение в терапии туберкулезной инфекции представляют лекарственные препараты, которые удовлетворяют следующим требованиям:

отличаются по механизму действия от известных противотуберкулезных средств, характеризуются оптимальной фармакокинетикой, обеспечивающей высокую биодоступность при применении внутрь, а также хорошей переносимостью при длительных курсах, совместимы с основными противотуберкулезными препаратами (ПТП) и препаратами других фармакологических групп в комплексной терапии туберкулеза [6–8].

Все перечисленные свойства характерны для нового препарата бедаквилин (сиртуро), зарегистрированного в России в 2013 году. Бедаквилин (диарилхинолин) относится к новому классу противотуберкулезных соединений, зарегистрированных на территории России, США и Европы. Бактерицидное действие бедаквилина обусловлено специфическим ингибированием протонной помпы АТФ-синтазы микобактерий (аденозин 5-трифосфат-синтазы) — фермента, который играет основную роль в процессах клеточного дыхания *Mycobacterium tuberculosis*. Ингибирование синтеза АТФ приводит к нарушению выработки энергии и, как следствие, к апоптозу микобактерии. *In vitro* проявляет себя активно как в отношении лекарственно-устойчивых в том числе с множественной, преширокой и широкой лекарственной устойчивостью, так и в отношении лекарственно-чувствительных штаммов *Mycobacterium tuberculosis*. Препарат по своей эффективности входит в группу А препаратов для лечения туберкулеза с МЛУ. В настоящее время уже имеется положительный клинический опыт применения бедаквилина (BqCmEPtoPas) у взрослых в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами, которые показали улучшение результатов лечения среди больных с неблагоприятным прогнозом [9–11].

Особый интерес представляет использование бедаквилина при лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей и подростков. В Российской Федерации нарастает доля бактериовыделителей среди детей с МЛУ: в 2018 г. она составила 43,2%, а в 2019 г. — 45,8% [12].

В 2018 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) внесла изменения в клинические рекомендации лечения туберкулеза с МЛУ МБТ: моксифлоксацин/левофлоксацин, линезолид и бедаквилин были отнесены к препаратам, используемым в первоочередном порядке [13, 14]. Бедаквилин разрешен к применению у детей начиная с 6 лет в составе комбинированной химиотерапии. Решение о назначении ребенку, больному туберкулезом, IV и V режимов химиотерапии с использованием бедаквилина принимается только врачебной комиссией (ВК) головной противотуберкулезной организации субъекта РФ. Рекомендуемая доза: 400 мг каждый день в течение 14 дней, далее 200 мг три раза в неделю в течение 22 недель. В ГБУЗ «ООКПТД» бедаквилин впервые применяется в химиотерапии туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей с мая 2020 г.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

### Информация о пациенте

Пациентка Б., 16 лет. Поступила на плановую госпитализацию в детское отделение ГБУЗ «ООКПТД» в марте 2020 г. с предварительным диагнозом: Очаговый туберкулез S1,2 левого легкого в фазе инфильтрации, осложненный экссудативным плевритом слева. Жалобы

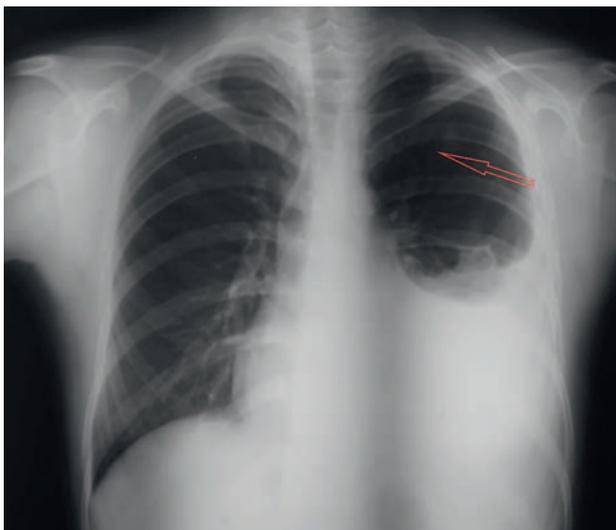


Рис. 1. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки пациентки Б., 16 лет (при поступлении в ГБУЗ «ООКПТД») — стрелкой обозначены слева в S1,2 очаговоподобные тени.

Fig. 1. Survey chest X-ray of patient B., 16 yo (at admission), arrow marks left foci-like shadows in S1,2.

при поступлении на кашель, боль в грудной клетке при глубоком вдохе, повышение температуры тела до 37,3 °С.

**Анамнез заболевания:** считает себя больной в течение двух недель до момента поступления в противотуберкулезный диспансер, заболевание началось остро с повышения температуры до 38 °С по утрам, кашля с отхождением мокроты желтого цвета. Подобные симптомы наблюдались и ранее, но были менее выраженными: с марта 2020 г. отмечались эпизоды повышения температуры до 38 °С, обращалась в детскую поликлинику по месту жительства. Была госпитализирована в детское отделение центральной районной больницы с подозрением на пневмонию, получала азитромицин и цефтриаксон — без эффекта. На обзорной рентгенограмме легких (рис. 1) при поступлении отмечены: слева в S1,2 очаговоподобные тени, от диафрагмы до переднего отрезка III ребра интенсивное гомогенное затемнение за счет выпота в плевральную полость.

**Эпидемиологический анамнез.** Туберкулезный контакт не установлен.

**Фтизиатрический анамнез.** Вакцинирована БЦЖ в роддоме (рубчик — 5 мм). Плановая иммунодиагностика туберкулеза проводилась регулярно. Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л до 2017 г. — отрицательная. В 2017 г. — папула 12 мм (ранний период первичной туберкулезной инфекции). Пациентка была поставлена на учет в противотуберкулезный диспансер, получила курс превентивной химиотерапии туберкулеза двумя противотуберкулезными препаратами: изониазидом и пиразинамидом амбулаторно, наблюдалась нерегулярно. В 2018–2019 г. пробу не проводили. Проведена проба с Диаскинтестом (ДСТ) (18.02.2020 г.) — папула 15 мм (гиперергическая реакция). По поводу выраженной туберкулиновой чувствительности была направлена к фтизиатру по месту жительства. Пациентка является студенткой 1 курса медицинского колледжа, на момент выявления болезни проживала в общежитии. У родителей частный дом в сельской местности, среди членов семьи 1 взрослый (мать), 7 детей (5 приемных, родная сестра 13 лет).

**Наследственный анамнез:** со слов матери — не отягощен.

**Аллергологический анамнез:** со слов матери — не отягощен.

### Физикальная диагностика

Состояние средней степени тяжести за счет основного процесса. Симптомы туберкулезной интоксикации выражены слабо. Перкуторно: звук ясный, легочный, слева в нижнем отделе



Рис. 2. Хронология развития болезни у пациентки Б.: ключевые события и прогноз.

Fig. 2. Sequence of disease in patient B.: key events and prognosis.

ослаблено дыхание, ЧДД — 20. При аускультации справа — дыхание везикулярное, слева — ослабленные сухие хрипы в нижних отделах. По остальным органам и системам без патологии.

### Предварительный диагноз

Очаговый туберкулез S1,2 левого легкого в фазе инфильтрации, осложненный экссудативным плевритом слева. МБТ (–). I гр.

### Временная шкала

Хронология основных событий представлена на рисунке 2.

### Диагностические процедуры (проведены в ГБУЗ «ООКПТД»)

#### Лабораторные исследования

В общем анализе крови (от 24.03.2020 г.) (указаны отклонения от нормы, норма указана в скобках): снижение гемоглобина — 81 г/л (115–153 г/л), умеренный лейкоцитоз —  $9,4 \times 10^9/\text{л}$  ( $(4,3–9,5) \times 10^9/\text{л}$ ), ускорение СОЭ — 23 мм/ч (2–20 мм/ч). У пациентки нормохромная анемия.

По результатам биохимического анализа крови (от 24.03.2020 г.) (указаны отклонения от нормы, норма указана в скобках): мочевина — 1,9 ммоль/л (4,3–7,3 ммоль/л).

При исследовании мокроты методом ПЦР (от 24.03.2020 г.) — ДНК МБТ не обнаружена.

При исследовании мочи трехкратно методом ПЦР (от 24.03.2020 г., 25.03.2020 г., 26.03.2020 г.) — ДНК МБТ не выявлены.

При посеве мокроты (от 26.03.2020 г., 31.03.2020 г.) — МБТ не обнаружены.

При посеве промывных вод бронхов (от 24.03.2020 г., 23.07.2020 г., 28.09.2020 г., 01.10.2020 г.) — МБТ не обнаружены.

При посеве плевральной жидкости (от 24.03.2020 г.) — устойчивость к SRH<sub>Z</sub>LfxMfx.

#### Иммунологические исследования

При пробе ДСТ: от 10.07.2020 г. — папула 21 мм + лимфангоит; от 15.12.2020 г. — папула 14 мм (снижение чувствительности).

#### Инструментальная диагностика

На электрокардиограмме (от 25.03.2020 г.): ЧСС — 78 ударов в мин.

Функция внешнего дыхания (от 25.03.2020 г.): умеренное снижение вентиляционной способности легких вследствие вентиляционных нарушений рестриктивного типа. Бронхиальная обструкция выражена умеренно. Жизненная емкость легких умеренно снижена.

Сатурация крови (от 25.03.2020 г.): 97 %.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (от 26.03.2020 г.): спленомегалия.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки (ОГК) (от 16.07.2020 г.): на обзорной рентгенограмме ОГК слева в верхней доле (после пункции) динамика положительная (рис. 3). Небольшой выпот в костно-диафрагмальном синусе, паракостально. В S1–2 интенсивная очаговая тень 0,8×1,2 см, единичные мелкие очаги вокруг. Положительная динамика в виде рассасывания выпота слева.

#### Консультация специалистов

Консультация офтальмолога (26.03.2020 г.): атопический конъюнктивит.

Консультация оториноларинголога (26.03.2020 г.): патологии не выявлено.

Консультация эндокринолога (08.05.2020 г.): субклинический гипотиреоз.

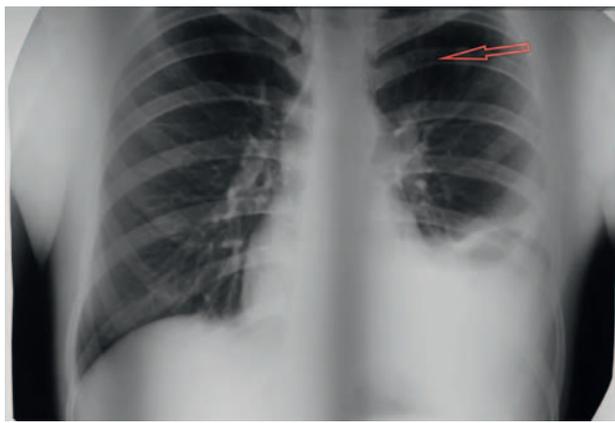


Рис. 3. Обзорная рентгенограмма ОГК пациентки Б., 16 лет (после проведения плевральной пункции): стрелкой обозначена слева в S1–2 интенсивная очаговая тень 0,8×1,2 см, единичные мелкие очаги вокруг.

Fig. 3. Survey chest X-ray of patient B., 16 yo (after pleural puncture), arrow indicates left 0.8 x 1.2 cm intense focal shadow in S1,2, solitary small surrounding foci.

### Клинический диагноз

Очаговый туберкулез S1,2 левого легкого в фазе инфильтрации, осложненный экссудативным плевритом в фазе рассасывания слева. МБТ (–). ШЛУ МБТ. I ГДУ.

### Дифференциальная диагностика

Ввиду того что туберкулезные очаги в основном имеют расположение в верхних долях легких их следует дифференцировать с верхнедолевыми очаговыми пневмониями. В анамнезе больных очаговым туберкулезом отмечается контакт по туберкулезу либо перенесенный в прошлом туберкулез, чего не было в данном случае, что существенно затруднило постановку диагноза в более ранние сроки. Также затруднила диагностику клиническая картина пациентки: кашель с отхождением мокроты, боли в грудной клетке, фебрильная температура тела, что, вероятнее всего, было связано с начинающимся плевритом туберкулезной этиологии. При пневмонии в анамнезе имеет место связь с переохлаждением, простудой. Принимая во внимание рентгенологические исследования, следует учитывать, что верхнедолевые пневмонии чаще всего располагаются в III сегменте, в то время как очаговый туберкулез обычно располагается в I–II сегментах. Проведенный курс антибактериального лечения с последующим рентгенологическим контролем позволил выявить сохранение очага в легких, что при пневмонических изменениях способствовало рассасыванию. Важнейшее диагностическое значение имело обнаружение микобактерий туберкулеза с ШЛУ в ПЦР плевральной жидкости. Однако следует помнить,

что для очагового туберкулеза характерно скудное бактериовыделение.

### Медицинские вмешательства

Учитывая результат ПЦР плевральной жидкости в режиме реального времени с определением чувствительности к изониазиду и рифампицину (средняя бактериальная нагрузка, устойчивость к данным препаратам), в течение 1,5 мес. противотуберкулезная терапия проводилась по IV режиму 5 антибактериальными препаратами (АБП) ИФ пиразинамидом (Z), протионамидом (Pto), моксифлоксацином (Mfx), капреомицином (Cm), этамбутолом (E) на фоне витаминов и гепатопротекторов. Переносимость препаратов удовлетворительная.

В мае 2020 г. с учетом результатов бактериологического определения ЛУ МБТ плевральной жидкости (устойчивость к SRHZLfxMfx) на врачебной комиссии принято решение о переводе на V режим противотуберкулезной химиотерапии с включением бедаквилина до 180 доз по схеме капреомицин (Cm), этамбутол (E), протионамид (Pto), парааминосалициловая кислота (PAS), бедаквилин (BqCmEPtoPas) (CmEPtoPasBq). Получено информированное добровольное согласие на назначение препарата. Перед назначением бедаквилина был проведен тщательный сбор анамнеза с исключением наличия у пациента или его родственников тяжелой почечной/печеночной недостаточности, удлинения интервала QT при ЭКГ, брадикардии, гипотиреоза, электролитных нарушений. Прием бедаквилина осуществлялся под ежемесячным контролем ЭКГ и биохимического анализа крови (билирубин, АЛТ, АСТ).

### Динамика и исходы

Через 7 дней в биохимическом анализе крови — небольшое снижение уровня трансаминаз. Через 4 месяца от начала терапии АБП по V режиму отмечаются явления крапивницы — расценено как аллергическая реакция на капреомицин. В гемограмме — эозинофилия до 20%. Препарат отменен, назначена антигистаминная терапия. Химиотерапия продолжена по схеме EPtoPasBq с включением в схему лечения линезолида. В процессе лечения отмечено снижение уровня трансаминаз (в скобках указаны показатели на момент поступления): АСТ до 22 Ед/л (35 Ед/л), АЛТ до 15 Ед/л (31 Ед/л), при повторных посевах мокроты ДНК МБТ не обнаружена. На центральной врачебной контрольной комиссии (ЦВКК) принято решение о продлении лечения препаратом бедаквилин. Через 7 мес. от начала лечения пациентки по V режиму противотуберкулезной химиотерапии повторно назначена проба с ДСТ — 14 мм (предыдущая проба — 21 мм) — положительная динамика.

**Динамика процесса:** нормализация гемограммы, биохимического анализа крови — через 2 мес. Рентгенологическая динамика (рис. 4): через 7 мес. химиотерапии на обзорной рентгенограмме ОГК — динамика за счет частичного рассасывания плевральных наслоений слева. Изменения в S1,2 стабильны и представляют собой участок локального фиброза с группой мелких очагов вокруг. Распада нет. Имеются апикальные спайки и плевральные наслоения в нижнем отделе левого легкого.

Пациентка с положительной динамикой переведена на фазу продолжения (ФП) 4 АБП (Е, Pto, Lzd, PAS) до 18 месяцев в детское санаторное отделение (ДСО) (общий курс — 210 доз).

В настоящее время пациентка получает лечение ФП в условиях ДСО 4 АБП с диагнозом: Очаговый туберкулез S1,2 левого легкого в фазе рассасывания и уплотнения, осложненный экссудативным плевритом в фазе рассасывания слева. МБТ abs. I ГДУ. Отмечена положительная рентгенологическая динамика в виде частичного рассасывания очаговых изменений. В повторных анализах микроскопии мокроты на наличие МБТ — результат отрицательный. С целью мониторинга побочных реакций проводился контроль клинического анализа крови и мочи 1 раз в месяц, содержания билирубина, АЛТ, АСТ и электролитов (Ca, Mg, K) в сыворотке крови 1 раз в месяц, ежемесячный контроль клиренса креатинина, консультация сурдолога-ЛОРа и окулиста 1 раз в месяц, определение тиреотропного гормона 2 раза в год, ЭКГ 1 раз в месяц.

### Прогноз

Для здоровья, социальной адаптации к жизни — благоприятный. Пациентке рекомендовано продолжать диспансерный учет и наблюдение в ПТД по месту жительства.

### Мнение пациента

На фоне проводимого лечения пациентка отмечала улучшение самочувствия, настроения, восстановление аппетита.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

### Информация о пациенте

Пациентка С., 10 лет. Поступила на плановую госпитализацию в детское отделение ГБУЗ «ООКПТД» 23.11.2020 г. с диагнозом: Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) бронхопульмональной группы с обеих сторон в фазе неясной активности, 0 ГДН. Жалобы на момент поступления не предъявляла.

**Анамнез заболевания:** Состоит на учете у фтизиатра по месту жительства с диагнозом «латент-



*Рис. 4. Обзорная рентгенограмма ОГК пациентки Б., 16 лет (динамика в процессе лечения). Частичное рассасывание плевральных наслоений слева. Изменения в S1,2 стабильны и представляют собой участок локального фиброза с группой мелких очагов вокруг. Распада нет. Имеются апикальные спайки и плевральные наслоения в нижнем отделе левого легкого.*

*Fig. 4. Survey chest X-ray of patient B., 16 yo (dynamics in treatment). Partial resorption of pleural depositions on the left. Stable changes in S1,2 represent as local fibrosis with small-foci surrounding cluster. No destruction. Apical adhesions and pleural depositions in lower left lung.*

ная туберкулезная инфекция» с июля 2018 года по контакту с матерью.

**Эпидемиологический анамнез.** Находилась в контакте по туберкулезу с матерью, старшей сестрой и бабушкой. Мать ребенка находилась на стационарном лечении в противотуберкулезном диспансере с диагнозом: Казеозная пневмония левого и верхней доли правого легких, фаза обсеменения. Туберкулез почечной паренхимы, МБТ (+), ШЛУ (смерть от туберкулеза 01.07.2020 г.). Сестра (2001 г.р.) находится на амбулаторном лечении с диагнозом: Инfiltrативный туберкулез S2 левого легкого, фаза распада, МБТ (–), I ГДН. У бабушки ребенка (1959 г.р.) в анамнезе: Инfiltrативный туберкулез S1–2 правого легкого, фаза распада, МБТ (+), ШЛУ, I ГДН.

**Фтизиатрический анамнез.** Привита БЦЖ в роддоме (рубчик — 5 мм). Плановая иммунодиагностика проводилась регулярно. Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л в 2013 г. — 4 мм, в 2014 г. — 4 мм, в 2015 г. — 8 мм, в 2016 г. — 7 мм, в 2017 г. — 7 мм, в 2018 г. — 13 мм (выраж туберкулиновой пробы), в 2019 г. — 10 мм. По поводу выраженной туберкулиновой чувствительности в июле 2018 г. была направлена к фтизиатрическому педиатру по месту жительства. Проведена проба с ДСТ — папула 12 мм (положительная реакция). Ребенок получал курсы превентивной химио-



Рис. 5. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки С., 10 лет (перед поступлением). В лимфоузлах бронхопульмональных групп с обеих сторон глыбчатая кальцинация 0,2–0,3 см в диаметре.

Fig. 5. Chest computed tomography of patient S., 10 yo (prior to admission). Bronchopulmonary lymph nodes, both-sided globular calcification of 0.2–0.3 cm diameter.

профилактики ПТП и проходил обследования не регулярно. От предложенного санаторного лечения отказывались. Реакция на пробу с ДСТ от 18.01.2019 г. — 14 мм, от 21.01.2020 г. — 11 мм, от 21.08.2020 г. — 11 мм с везикулой (гиперергическая реакция). Проведена компьютерная томография ОГК (рис. 5).

Находилась на обследовании в детском отделении ГБУЗ «ООКПТД» с 20.10.2020 по 27.10.2020 г., получала два противотуберкулезных препарата (ПТП): пиперазид и протионамид. После выписки из стационара перерывы в лечении. Социальный статус семьи неблагополучный. Проживают в комнате в общежитии, среди членов семьи отец и 2 дочери. Флюорография отца ребенка (ГБУЗ «ООКПТД» от 15.04.2020 г.) без патологии.

**Наследственный анамнез:** со слов родственников не отягощен.

**Аллергологический анамнез:** не отягощен.

**Физикальная диагностика**

Состояние средней степени тяжести за счет основного процесса. Симптомы туберкулезной интоксикации выражены слабо. Перкуторно: звук ясный, легочный, ЧДД — 23. При аускультации — во всех отделах дыхание везикулярное. По остальным органам и системам без патологии.

**Предварительный диагноз**

Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) бронхопульмональной группы с обеих сторон в фазе уплотнения? 0 ГДН.

**Временная шкала**

Хронология основных событий представлена на рисунке 6.

**Диагностические процедуры**

(ГБУЗ «ООКПТД»)

**Лабораторные исследования** (указаны отклонения от нормы, норма указана в скобках)

**В общем анализе крови (от 24.11.2020 г.):** снижение гемоглобина — 108 г/л (115–145 г/л), умеренный моноцитоз — 11 % (2–10 %).

**По результатам биохимического анализа крови (от 24.01.2020 г.):** мочевина — 2,9 ммоль/л (4,3–7,3 ммоль/л).

**При посеве промывных вод бронхов (от 01.12.2020 г., 08.12.2020 г.)** — ДНК МБТ не обнаружена.

**При посеве мочи (от 24.11.2020 г., 08.12.2020 г.)** — ДНК МБТ не обнаружена.



Рис. 6. Хронология развития болезни у пациентки С: ключевые события и прогноз.

Fig. 6. Sequence of disease in patient S.: key events and prognosis.

При исследовании промывных вод методом ПЦР (от 11.03.2021 г., 18.03.2021 г.) — ДНК МБТ не обнаружена.

### **Иммунологические исследования**

При пробе ДСТ от 11.12.2020 г. — папула 17 мм + везикула; от 29.03.2021 г. — папула 15 мм + везикула (снижение чувствительности).

### **Инструментальная диагностика**

На электрокардиограмме (от 04.12.2020 г.): синусовый ритм с ЧСС — 86 ударов в мин. Полувертикальное положение электрической оси сердца.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек (от 08.12.2020 г.): УЗ признаки пиелозктазии слева.

Компьютерная томография органов грудной клетки (от 26.08.2020 г.) (рис. 5): Очаговые и инфильтративные тени не определяются. Корни дифференцируются. Бронхи проходимы. В лимфоузлах бронхопульмональных групп с обеих сторон глыбчатая кальцинация 0,2–0,3 см в диаметре.

### **Консультация специалистов**

Консультация офтальмолога (25.11.2020 г.) — миопический астигматизм.

Консультация оториноларинголога (25.11.2020 г.) — патологии не выявлено.

Консультация невролога (02.02.2021 г.) — энурез; астеноневротический синдром.

Консультация медицинского психолога (24.02.2021 г.) — присутствует педагогическая запущенность, так как снижены все психические процессы.

### **Клинический диагноз**

Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) бронхопульмональной группы с обеих сторон, фаза уплотнения, МБТ (–), I ГДН.

### **Дифференциальная диагностика**

В данном случае ТВГЛУ необходимо было дифференцировать от латентной туберкулезной инфекции у детей. Латентная туберкулезная инфекция представляет собой состояние, при котором МБТ присутствуют в организме человека, обуславливая положительные реакции на иммунологические тесты, в том числе на аллергены туберкулезные, при отсутствии клинических и рентгенологических признаков заболевания туберкулезом.

Эталонным методом для выявления лиц на ранних стадиях активного туберкулезного процесса и с высоким риском развития заболевания

является проведение пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест) [15]. В стандартном разведении представляет собой рекомбинантный белок, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21 (DE3)/pCFP-ESAT, разведенный в стерильном изотоническом фосфатном буферном растворе, с консервантом (фенол). Содержит два компонента, присутствующие в вирулентных штаммах микобактерий туберкулеза и отсутствующие в вакцинном штамме БЦЖ. Действие ДСТ основано на выявлении клеточного иммунного ответа на антигены, специфические для *Mycobacterium tuberculosis*.

При внутрикожном введении ДСТ вызывает у лиц с туберкулезной инфекцией специфическую кожную реакцию, являющуюся проявлением гиперчувствительности замедленного типа. Ввиду высокой чувствительности и специфичности препарата (98–100%) реакция может быть положительной у лиц, больных туберкулезом с активным процессом, и отрицательной у лиц, не инфицированных микобактериями туберкулеза.

Исходя из первичных данных, впервые проба с ДСТ оказалась у ребенка положительной после контакта с больными туберкулезом — бактерио-выделителями. Поэтому при дообследовании в ПТД и проведения КТ органов грудной клетки пациентке был выставлен предварительный диагноз: ТВГЛУ, бронхопульмональной группы с обеих сторон в фазе неясной активности, 0 ГДН.

### **Медицинские вмешательства**

Учитывая тройной контакт ребенка с больными туберкулезом, в числе которых были пациенты с ШЛУ, принято решение о назначении по V режиму ИФ с включением в схему бедаквилина до 180 доз по схеме пиразинамид (Z), протионамид (Pto), парааминосалициловая кислота (PAS), циклосерин (Cs), бедаквилин (BqCmEPtoPas) на фоне витаминов и гепатопротекторов (ZPtoPASCsBq). Получено информированное добровольное согласие отца ребенка на назначение препарата. Переносимость препаратов удовлетворительная. При назначении бедаквилина проводился ежемесячный мониторинг ЭКГ, биохимического анализа крови.

### **Динамика и исходы**

Динамика процесса (в скобках указаны показатели на момент поступления): в процессе лечения отмечено повышение уровня гемоглобина до 128 г/л (108 г/л), замедление СОЭ — 6 мм/ч (12 мм/ч), снижение уровня трансферина: АСТ до 21 Ед/л (30 Ед/л), АЛТ до 7 Ед/л (17 Ед/л), повышение уровня мочевины — 3,8 ммоль/л (2,9 ммоль/л), при повторных посевах промывных вод бронхов и мочи ДНК МБТ не обнаруже-



Рис. 7. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки С., 10 лет (динамика в процессе лечения): обозначено — справа без динамики, слева в лимфоузле бронхопульмональной группы отмечается небольшое нарастание кальцинации до 0,3 см.

Fig. 7. Chest computed tomography of patient S., 10 yo (dynamics in treatment). Right, no dynamics; left, subtle calcification growth to 0.3 cm in bronchopulmonary lymph node.



Рис. 8. Обзорная рентгенограмма ОГК пациентки С., 10 лет (динамика на фазе продолжения). Нарастание кальцинации в бронхопульмональных лимфоузлах.

Fig. 8. Survey chest X-ray of patient S., 10 yo (dynamics in continuation phase). Growing calcification of bronchopulmonary lymph nodes.

на. Через 4 мес. от начала лечения пациентки по V режиму противотуберкулезной химиотерапии повторно назначена проба с ДСТ — 15 мм + везикула (предыдущая проба — 17 мм + везикула) — положительная динамика. Рентгенологическая динамика (рис. 7): через 4 мес. химиотерапии на компьютерной томограмме ОГК в сравнении с 26.08.2020 г. — справа без динамики, слева в лимфоузле бронхопульмональной группы отмечается небольшое нарастание кальцинации до 0,3 см.

Пациентка с положительной динамикой переведена на фазу продолжения 4 АБП (ZPtoCsPAS) до 12 месяцев в детское санаторное отделение. В настоящее время пациентка получает лечение ФП в условиях санаторного отделения 4 АБП с диагнозом: ТВГЛУ бронхопульмональной группы с обеих сторон, фаза уплотнения, МБТ (–), I ГДН. Отмечается стабильная рентгенологическая динамика в виде нарастания кальцинации в лимфоузлах (рис 6.). В повторных анализах промывных вод бронхов и мочи на наличие МБТ — результат отрицательный.

### Прогноз

Уплотнение лимфоузлов и их кальцинация при ТВГЛУ является признаком благоприятного течения. Прогноз для здоровья и социальной жизни благоприятный. Пациентке рекомендовано продолжать диспансерный учет и наблюдение в ПТД по месту жительства.

### Мнение пациентки

Пациентка отмечает улучшение общего состояния и согласна выполнять все предписанные рекомендации.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В данных клинических случаях продемонстрированы благоприятные исходы при вторичном и первичном туберкулезе у детей, получавших лечение согласно V режиму химиотерапии. У пациентки Б. отмечено не только прекращение бактериовыделения, но и положительная клиничко-рентгенологическая динамика. У пациентки С. применение бедаквилина в составе комбинированной химиотерапии способствовало неосложненному течению первичного туберкулеза с тенденцией к формированию малых остаточных изменений в виде мелких кальцинатов внутригрудных лимфатических узлов.

Важно подчеркнуть, что прием препарата не сопровождался тяжелыми явлениями непереносимости, такими как диспепсические расстройства, нарушения функции печени и почек, побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем. Положительное воздействие на течение заболевания оказало также отсутствие у исследуемых пациенток фоновых заболеваний.

Добавление в схему противотуберкулезной терапии препарата бедаквилин способствует клиническому улучшению и прекращению бактериовыделения в достаточно короткие сроки, приводит к инволюции специфических изменений в легочной ткани [4, 5, 16].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность применения бедаквилина у детей с различными формами туберкулеза, вызванного МБТ с ШЛУ.

Назначение бедаквилина в этой возрастной категории требует тщательного обоснования и мониторинга побочных реакций и осложнений противотуберкулезной химиотерапии.

Добавление в схему противотуберкулезной терапии препарата бедаквилин способствует клиническому улучшению и прекращению бактериовыделения в достаточно короткие сроки, приводит к инволюции специфических изменений в легочной ткани.

Поиск и активное применение новых препаратов для лечения туберкулеза в детской практике позволяют выйти на новый уровень в лечении лекарственно устойчивого туберкулеза.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законных представителей пациентов (родителей) получены письменные информированные

добровольные согласия на публикацию описания клинических случаев и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания родителями пациентки в случае № 1 — 27.10.2021 г.; дата подписания родителем пациентки в случае № 2 — 07.02.2022 г.).

## INFORMED CONSENT

The patients' legal representatives (parents) provided free written informed consents for the clinical cases description and photograph publication in a medical journal, including its electronic version (signed by parents on 27.10.2021 for case 1, on 07.02.2022 for case 2).

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

## FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Павлова М.В., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Ершова Е.С., Сапожникова Н.В., Чернохаева И.В., Арчакова Л.И., Витовская М.Л., Догонадзе М.З., Старшинова А.А., Гришко А.Н., Яблонский П.К. Перспективы использования противотуберкулезных препаратов нового поколения в терапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя (экспериментально-клиническое исследование). *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2018; 16(4): 33–40. DOI: 10.17816/RCF16433-40
2. Achar J., Hewison C., Cavalheiro A.P., Skrahina A., Cajazeiro J., Nargiza P., Herboczek K., Rajabov A.S., Hughes J., Ferlazzo G., Seddon J.A., du Cros P. Off-Label Use of Bedaquiline in Children and Adolescents with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Emerg. Infect. Dis.* 2017; 23(10): 1711–1713. DOI: 10.3201/eid2310.170303
3. Tadolini M., Garcia-Prats A.J., D'Ambrosio L., Hewison C., Centis R., Schaaf H.S., Marais B.J., Ferreira H., Caminero J.A., Jonckheere S., Sinha A., Herboczek K., Khaidarkhanova Z., Hayrapetyan A., Khachatryan N., Urtkmelidze I., Loreti C., Esposito S., Matteelli A., Furin J., Varaine F., Migliori G.B. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges. *Eur. Respir. J.* 2016; 48(3): 938–943. DOI: 10.1183/13993003.00705-2016
4. McKenna L., Ruiz Mingote L. Paediatric study of bedaquiline remains an "open issue". *Eur. Respir. J.* 2016; 48(3): 956–957. DOI: 10.1183/13993003.00628-2016
5. Guglielmetti L. Bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: another missed opportunity? *Eur. Respir. J.* 2017; 49(5): 1700738. DOI: 10.1183/13993003.00738-2017
6. Коновалова Н.М., Одинец В.С., Василенко Т.И., Задремайлова Т.А. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95(12): 49–53. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-12-49-53
7. Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Хитева А.Ю., Крушинская Е.А. Опыт применения двух курсов бедаквилина у подростка с фиброзно-кавернозным туберкулезом и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; 97(7): 56–60. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-7-56-60
8. Нечаева О.Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; 97(11): 7–17. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17
9. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Пахлавонова А.Д., Казаков А.В., Сокольская Е.А. Опыт применения препарата бедаквилин в схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (клиническое наблюдение). *Медицинский Совет*. 2020; 17: 91–97. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-17-91-97
10. Нечаева О.Б. Туберкулез у детей России. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98(11): 12–20. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20

11. Кондакова М.Н., Хабиров В.В., Жемков В.Ф., Шпаковская Л.Р., Дайновец А.В., Елькин А.В. Влияние бедаквилина на эффективность комплексной терапии туберкулеза органов дыхания. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96(6): 39–43. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-39-43
12. Жукова Е.М., Колпакова Т.А., Мышкова Е.П., Рейхруд Т.А. Опыт применения бедаквилина и линезолида в комплексном лечении больного туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis*. *Туберкулез и болезни легких*. 2016; 94(10): 62–66. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-10-62-66
13. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Пахлавонина А.Д., Казаков А.В., Сокольская Е.А. Опыт применения препарата бедаквилин в схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (клиническое наблюдение). *Медицинский совет*. 2020; 17: 91–97. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-17-91-97
14. Михайлова Ю.В., Нечаева О.Б., Шикина И.Б., Михайлов А.Ю. Ресурсы медицинских организаций России, оказывающих помощь при инфекционных социально значимых заболеваниях. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; 97(6): 8–14. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-6-8-14
15. Севостьянова Т.А., Аксенова В.А., Белиловский Е.М. Осложнения после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М в мегаполисе. *Туберкулез и болезни легких*. 2016; 94(6): 20–24. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-6-20-24
16. Барышникова Л.А., Аксенова В.А., Клевно Н.И. Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у детей и подростков. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95(9): 34–39. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-34-39

## REFERENCES

1. Pavlova M.V., Vinogradova T.I., Zabolotnykh N.V., Ershova E.S., Sapozhnikova N.V., Chernokhaeva I.V., Archakova L.I., Vitovskaya M.L., Dogonadze M.Z., Starshinova A.A., Grishko A.N., Yablonsky P.K. Prospects for the use of new generation of anti-tuberculosis drugs in treatment of drug-resistant tuberculosis (experimental and clinical study). *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018; 16(4): 33–40 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/RCF16433-40
2. Achar J., Hewison C., Cavalheiro A.P., Skrahina A., Cajazeiro J., Nargiza P., Herboczek K., Rajabov A.S., Hughes J., Ferlazzo G., Seddon J.A., du Cros P. Off-Label Use of Bedaquiline in Children and Adolescents with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Emerg. Infect. Dis*. 2017; 23(10): 1711–1713. DOI: 10.3201/eid2310.170303
3. Tadolini M., Garcia-Prats A.J., D'Ambrosio L., Hewison C., Centis R., Schaaf H.S., Marais B.J., Ferreira H., Caminero J.A., Jonckheere S., Sinha A., Herboczek K., Khaidarkhanova Z., Hayrapetyan A., Khachatryan N., Urtkmelidze I., Loreti C., Esposito S., Matteelli A., Furin J., Varaine F., Migliori G.B. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges. *Eur. Respir. J*. 2016; 48(3): 938–943. DOI: 10.1183/13993003.00705-2016
4. McKenna L., Ruiz Mingote L. Paediatric study of bedaquiline remains an “open issue”. *Eur. Respir. J*. 2016; 48(3): 956–957. DOI: 10.1183/13993003.00628-2016
5. Guglielmetti L. Bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: another missed opportunity? *Eur. Respir. J*. 2017; 49(5): 1700738. DOI: 10.1183/13993003.00738-2017
6. Konovalova N.M., Odinets V.S., Vasilenko T.I., Zadremaylova T.A. Experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017; 95(12): 49–53 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-12-49-53
7. Panova L.V., Ovsyankina E.S., Khiteva A.Yu., Krushinskaya E.A. Experience of using two courses of bedaquiline in the adolescent with extensive drug resistant fibrous cavernous tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019; 97(7): 56–60 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-7-56-60
8. Nechaeva O.B. Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019; 97(11): 7–17 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17
9. Aksenova V.A., Klevno N.I., Pakhlavonina A.D., Kazakov A.V., Sokolskaya E.A. Bedaquiline in the treatment regimen of multidrug-resistant tuberculosis (clinical observation). *Medical Council*. 2020; 17: 91–97 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-17-91-97
10. Nechaeva O.B. Tuberculosis in children in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020; 98(11): 12–20 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20
11. Kondakova M.N., Khabirov V.V., Zhemkov V.F., Shpakovskaya L.R., Daynovets A.V., Elkin A.V. Impact of bedaquiline on the efficiency of comprehensive therapy of respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018; 96(6): 39–43 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-39-43
12. Zhukova E.M., Kolpakova T.A., Myshkova E.P., Reykhurd T.A. Experience of using bedaquiline and linezolid in the integral treatment of the pulmonary tuberculosis patient with extensive drug resistance of *M. tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016; 94(10): 62–66 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-10-62-66

13. Aksenova V.A., Klevno N.I., Pakhlavonova A.D., Kazakov A.V., Sokolskaya E.A. Bedaquiline in the treatment regimen of multidrug-resistant tuberculosis (clinical observation). *Medical Council*. 2020; 17: 91–97 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-17-91-97
14. Mikhaylova Yu.V., Nechaeva O.B., Shikina I.B., Mikhaylov A.Yu. Resources of the Russian medical units providing care for those with socially important infectious diseases. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019; 97(6): 8–14 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-6-8-14
15. Sevostyanova T.A., Aksenova V.A., Belilovskiy E.M. Complications after BCG vaccination in a big city. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016; 94(6): 20–24 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-6-20-24
16. Baryshnikova L.A., Aksenova V.A., Klevno N.I. Detection and differential diagnostics of tuberculosis in children and adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017; 95(9): 34–39 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-34-39

## ВКЛАД АВТОРОВ

### Акжигитова А.А.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; создание окончательного варианта рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Подготовка визуализация данных — подготовка рентгенографических снимков, обработка.

### Игнатова Т.Н.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление документации.

### Конратов А.К.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Ресурсное обеспечение исследования — подготовка рентгенографических снимков, обработка.

### Тен М.Б.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Ресурсное обеспечение исследования — подготовка рентгенографических снимков, обработка.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

### Akzhigitova A.A.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout; creation of final manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

Data visualisation — radiograph preparation and processing.

### Ignatova T.N.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

Resource support of research — provision of documentation.

**Konratov A.K.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

Resource support of research — radiograph preparation and processing.

**Ten M.B.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

Resource support of research — radiograph preparation and processing.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**Акжигитова Акслу Ахметуллаевна** — клинический ординатор 2-го года кафедры фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-1242-2097>

**Игнатова Татьяна Николаевна\*** — кандидат медицинских наук, доцент; ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7120-6573>

Контактная информация: e-mail: [t.n.ignatova@orgma.ru](mailto:t.n.ignatova@orgma.ru); тел.: +7 (919) 846-82-90;

Нежинское шоссе, д. 6-б, г. Оренбург, Россия.

**Конратов Аслан Кабдуалиевич** — студент 5-го курса лечебного факультета федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9933-0397>

**Тен Михаил Борисович** — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-3092-3108>

**Akslu A. Akzhigitova** — Resident Physician (2nd year), Chair of Phthiology and Pulmonology, Orenburg State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-1242-2097>

**Tatyana N. Ignatova\*** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Research Assistant, Chair of Phthiology and Pulmonology, Orenburg State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7120-6573>

Contact information: e-mail: [t.n.ignatova@orgma.ru](mailto:t.n.ignatova@orgma.ru); tel: +7 (919) 846-82-90;

Nezhinskoe Shosse, 6b, Orenburg, Russia

**Aslan K. Konratov** — Graduate Student (5th year), Faculty of Medicine, Orenburg State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9933-0397>

**Mikhail B. Ten** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Phthiology and Pulmonology, Orenburg State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-3092-3108>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

# ПРИМЕНЕНИЕ v-NOTES У ПАЦИЕНТКИ С ТРУБНОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Б.Л. Цивьян<sup>1,2\*</sup>, С.В. Варданян<sup>1,2</sup>, К.В. Мекошвили<sup>2</sup>, С.Б. Онегова<sup>1</sup>,  
А.Е. Чернобровкина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. Кирочная, д. 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40 Курортного района» ул. Борисова, д. 9, лит. Б, г. Сестрорецк, г. Санкт-Петербург, 197706, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. Ленинградская, д. 70, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, 197758, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Эктопическая составляет около 3% всех беременностей, и от 4 до 10% из них заканчиваются летальным исходом, что говорит о несовершенстве применяемых оперативных методик. v-NOTES (vaginal — natural orifice transluminal endoscopic surgery) представляется новой хирургической технологией, которая может предложить такие решения, как достижение хорошего косметического эффекта в сочетании с минимальной инвазивностью вмешательства, снижением количества троакар-ассоциированных осложнений. В настоящей работе мы представляем наш первый клинический случай применения v-NOTES технологии у пациентки с трубной беременностью.

**Описание клинического случая.** Пациентка В., 28 лет, первобеременная. Поступила в экстренном порядке с жалобами на кровянистые выделения из половых путей и тянущие боли внизу живота. При обследовании b-ХГЧ — 2200 мМЕ/л. В динамике рост b-ХГЧ за 48 часов на 400 единиц. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) беременность в полости матки не лоцируется, справа от матки отдельно от яичника визуализируется включение (плодное яйцо?). На повторном УЗИ определяется прогрессирующая трубная беременность справа. В качестве оперативного доступа пациентке предложен v-NOTES. Получено информированное добровольное согласие.

Под эндотрахеальным наркозом (ЭТН) в положении для литотомии выполнена задняя кольпотомия, в брюшную полость заведен порт. Произведена инсuffляция CO<sub>2</sub> до 14 мм рт. ст. При лапароскопической диагностике в брюшной полости в дугласовом кармане выявлено около 30 мл жидкой крови — санирована. Правая маточная труба в ампулярном отделе содержит плодoвместилище 2,5×1,5 см синюшного цвета. Ультразвуковыми ножницами и биполярным зажимом произведена правосторонняя антеградная тубэктомия с эвакуацией препарата через порт. Кольпорафия. Кровопотеря 35 мл, продолжительность операции 35 минут. Величина боли на первые сутки послеоперационного периода по данным визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) — 2 балла. Больная выписана на вторые сутки.

**Заключение.** v-NOTES представляется новым оперативным доступом, альтернативным лапароскопическому, который обладает такими достоинствами, как малоинвазивность и хороший косметический эффект. Необходимо большее количество хирурги-

ческих вмешательств и проведение мультицентровых исследований для того, чтобы сделать окончательные выводы.

**Ключевые слова:** v-notes, кольпотомия, малоинвазивная хирургия

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Цивьян Б.Л., Варданян С.В., Мекошвили К.В., Онегова С.Б., Чернобровкина А.Е. Применение v-NOTES у пациентки с трубной беременностью: клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(2): 93–102. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-2-93-102>

Поступила 19.12.2021

Принята после доработки 02.02.2022

Опубликована 28.04.2022

## v-NOTES TECHNIQUE IN TUBAL PREGNANCY: A CLINICAL CASE

Boris L. Tsivyan<sup>1,2\*</sup>, Samvel V. Vardanyan<sup>1,2</sup>, Kristina V. Mekoshvili<sup>2</sup>,  
Svetlana B. Onegova<sup>1</sup>, Alla E. Chernobrovkina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mechnikov North-Western State Medical University  
Kirochnaya str., 41, St. Petersburg, 191015, Russia

<sup>2</sup> City Hospital No. 40 of Kurortnyi District  
Borisova str., 9, lit. B, Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russia

<sup>3</sup> Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies  
Leningradskaya str., 70, Pesochnyi stlmt., St. Petersburg, 197758, Russia

### ABSTRACT

**Background.** Ectopic are 3% of all pregnancies, with 4.1–10% of them entailing lethal consequences, which exposes the imperfection of current operative techniques. v-NOTES (vaginal—natural orifice transluminal endoscopic surgery) is an emerging surgical technique offering solutions to achieve a good aesthetic effect coupled with a minimally invasive intervention and fewer trocar-associated complications. This article presents our first clinical experience with v-NOTES in a patient with tubal pregnancy.

**Clinical case description.** Patient V., 28 yo, a first-time pregnancy, admitted emergently with complaints of genital bloody discharge and abdominal pain. Beta-hCG 2,200 mU/mL on examination, with a 48-h increase by 400 U. In ultrasound (US): pregnancy not located in uterine cavity, an inclusion (gestational sac?) visualised extraovariably on the right from uterus. Progressive right tubal pregnancy in repeated US.

The patient was advised with v-NOTES as a surgical procedure. An informed voluntary consent has been obtained.

A posterior colpotomy with intra-abdominal port placement was performed under endotracheal anaesthesia in lithotomy position. CO<sub>2</sub> insufflation to 14 mmHg. Laparoscopy revealed about 30 mL liquid blood in Douglas pouch of abdominal cavity; sanitized. Ampulla of right fallopian tube contained a 2.5 x 1.5 cm bluish-coloured gestational sac. Right antegrade tubectomy performed with ultrasonic scissors and a bipolar clamp for the specimen evacuation via port. Colporrhaphy. Blood loss 35 mL, surgery time 35 min. Pain visual analogue scale (VAS) score 2 in first postoperative 24 h. The patient was discharged on day 2.

**Conclusion.** v-NOTES is an emerging surgical technique alternative to laparoscopic access, which combines the benefits of minimal invasiveness and good aesthetics. More surgical practice and multicentre trials are necessary to draw definitive conclusions.

**Keywords:** v-NOTES, colpotomy, minimally invasive surgery

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Tsivyan B.L., Vardanyan S.V., Mekoshvili K.V., Onegova S.B., Chernobrovkina A.E. V-notes technique in tubal pregnancy: a clinical case. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinski Vestnik*. 2022; 29(2): 93–102. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-2-93-102>

Submitted 19.12.2021

Revised 02.02.2022

Published 28.04.2022

## ВВЕДЕНИЕ

На долю эктопической приходится около 3% всех беременностей при этом, по данным отечественной и мировой литературы, от 4 до 10% из них заканчиваются летальным исходом<sup>1,2</sup> [1–3]. Своевременная диагностика и лечение снижают показатели материнской смертности при внематочной беременности, кроме того, позволяют применять малоинвазивные методы лечения [4–6]. На сегодняшний день лапароскопический доступ является «золотым стандартом» в диагностике и лечении внематочной беременности [7–11]. v-NOTES (vaginal — natural orifice transluminal endoscopic surgery) представляется новой хирургической технологией, которая может предложить такие решения, как достижение хорошего косметического эффекта в сочетании с минимальной инвазивностью вмешательства, снижением количества троакар-ассоциированных осложнений [12, 13].

В настоящей работе мы представляем наш первый клинический случай применения v-NOTES технологии у пациентки с трубной беременностью.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### Информация о пациенте

Пациентка В., 28 лет, первобеременная. Поступила в экстренном порядке в гинекологическое отделение Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 40 Курортного района» (СПб ГБУЗ «Городская больница № 40») с жалобами на скудные кровянистые выделения из половых путей и тянущие боли внизу живота.

*Анамнез заболевания:* в анамнезе бесплодие в течение трех лет. За три месяца до поступления выполнялась хромопертубация — обе маточные трубы проходимы для контраста. Со слов пациентки беременность желанная, планированная. Кровянистые выделения из половых путей и тянущие боли внизу живота появились около двух часов назад.

*Анамнез жизни:* уроженка Приморского района города Санкт-Петербурга. Росла и развивалась нормально. На момент госпитализации работает менеджером в банке. Замужем, детей нет. Проживает в благоустроенном доме.

*Аллергологический анамнез:* со слов больной, лекарственной и бытовой аллергии не наблюдалось.

*Наследственный анамнез:* не отягощен.

### Физикальная диагностика

По данным объективного осмотра: состояние пациентки удовлетворительное, сознание ясное. Телосложение правильное, индекс массы тела 24 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, физиологического окраса. Дыхание везикулярное. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС = Ps 74 удара в минуту, артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Язык влажный, чистый, живот мягкий, безболезненный во всех отделах, симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень и селезенка не пальпируются. Шумы кишечной перистальтики выслушиваются. Мочеиспускание самостоятельное, безболезненное, симптом поколачивания отрицательный. Стул был однократно, оформленный. Данные гинекологического осмотра: наружные половые органы развиты правильно, оволосение по женскому типу. По данным осмотра в зеркалах слизистая влагалища чистая, без воспалительных изменений, шейка матки коническая. Выделения кровянистые, скудные. При пальпации шейка матки плотная, наружный зев закрыт. Тело матки обычных размеров, мягко-эластической консистенции, безболезненное при пальпации. Левые придатки не увеличенные, безболезненные. Правые придатки несколько больше нормальных размеров, безболезненные при пальпации.

### Предварительный диагноз

На основании жалоб пациентки, анамнеза клинической картины заболевания и данных осмотра выставлен диагноз — беременность неясной локализации.

<sup>1</sup> Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2018 году. Справочник Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2019. 30 с.

<sup>2</sup> Серов В. Н., Сухих Г. Т. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 1024 с.

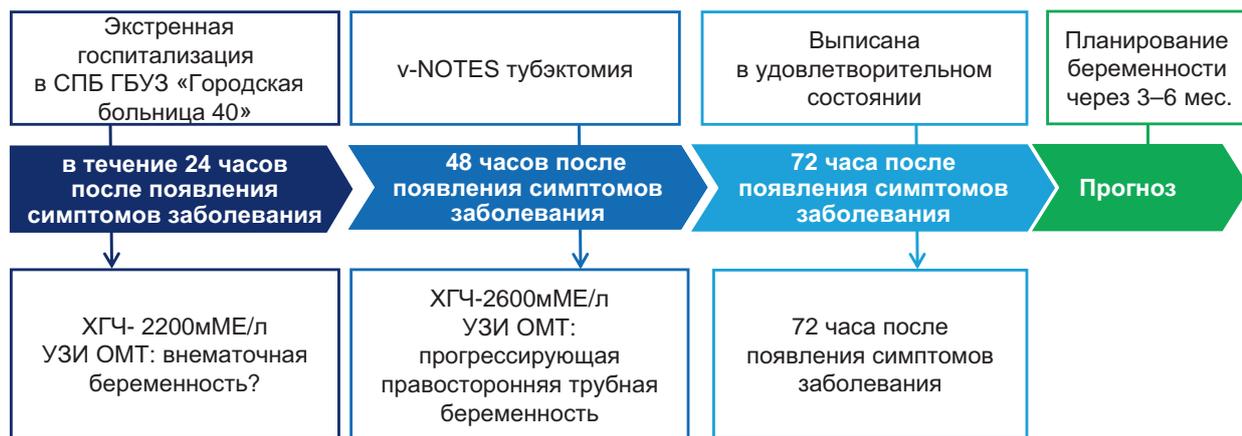


Рис. 1. Хронология развития болезни у пациентки В.  
Fig. 1. Sequence of disease in patient V.

### Временная шкала

Хронология основных событий представлена на рисунке 1.

### Диагностические процедуры

#### Лабораторные исследования

(Выполнены сразу при поступлении пациентки в гинекологическое отделение СПб ГУЗ «Городская больница № 40» и через 48 ч.)

При обследовании б-ХГЧ — 2200 мМЕ/л. В динамике отмечен рост б-ХГЧ за 48 часов на 400 единиц.

#### Инструментальные исследования

(Выполнены сразу при поступлении пациентки в гинекологическое отделение СПб ГУЗ «Городская больница № 40» и через 48 ч.)

По данным ультразвукового исследования (УЗИ), беременность в полости матки не лоцируется, справа от матки отдельно от яичника визуализируется включение 17×14 мм (плодное яйцо?). На повторном УЗИ определяется прогрессирующая трубная беременность справа.

#### Консультация специалистов

Больная перед оперативным вмешательством консультирована врачом-терапевтом. Абсолютных противопоказаний для хирургического лечения нет.

#### Клинический диагноз

Прогессирующая правосторонняя трубная беременность.

#### Дифференциальная диагностика

При нормально протекающей маточной беременности прирост б-ХГЧ каждые 48 часов составляет в среднем 63–66 %. Недостаточный прирост уровня б-ХГЧ (менее 53 %) при отсут-

вии плодного яйца в полости матки по данным УЗИ, наличие кровянистых выделений из половых путей могут говорить об эктопической беременности. В отдельных случаях такая картина наблюдается и при неразвивающейся беременности. В нашем наблюдении был отмечен недостаточный прирост б-ХГЧ, отсутствовали признаки маточной беременности по данным УЗИ при его уровне 2400–2600 мМЕ/л. Наиболее важным диагностическим критерием было наличие эхографических признаков правосторонней трубной беременности по данным обследований в динамике, что позволило установить диагноз.

#### Медицинские вмешательства

С момента госпитализации в гинекологическое отделение СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» пациентка получала гемостатическую (транексамовая кислота 500 мг 3 раза в день) и симптоматическую, спазмолитическую терапию (папаверин 20 мг 2 раза в день *per rectum*). На фоне проводимой терапии пациентка чувствовала себя удовлетворительно, симптомы купировались. Через 48 часов после госпитализации, после дообследования и подтверждения диагноза, выполнено оперативное лечение в объеме v-NOTES тубэктомия справа.

#### Интраоперационно

Под эндотрахеальным наркозом в положении для литотомии после фиксации шейки матки пулевыми щипцами обнажен и инфильтрирован вазоконстриктором (1 % раствор адреналина) задний свод влагалища. Поперечным разрезом около трех сантиметров проведена задняя кольпотомия. Через полученный доступ без технических сложностей в брюшную полость заведен порт. Произведена инсуффляция CO<sub>2</sub> до 14 мм рт. ст. (рис. 2). С целью обеспе-



Рис 2. Задняя кольпотомия. Введение порта для v-NOTES. Инсуффляция карбоксида.  
Fig. 2. Posterior colpotomy. V-NOTES port mounting. Carboxydine insufflation.



Рис 3. Проведение через порт 30-градусного 3D-лапароскопа и лапароскопических инструментов.  
Fig. 3. Port-insertion of 30-degree 3D laparoscope and instruments.

чения визуального контроля применялся 10-мм 30-градусный 3D-видеолапароскоп, что позволило добиться изображения высокого качества (рис. 3).

В ходе оперативного лечения нами были использованы три рабочих инструмента диаметром 5 мм. Во время лапароскопической диагностики в брюшной полости в дугласовом кармане выявлено около 30 мл темной жидкой крови — санирована. Органы брюшной полости без видимой патологии, матка несколько больше нормальных размеров, задняя стенка покрыта неизменной брюшиной. Оба яичника обычных размеров, в правом визуализируется желтое тело. Левая маточная труба не изменена со свободным фимбриальным концом. Правая маточная труба в ампулярном отделе содержит плодovместилище 2,5×1,5 см синюшного цвета. Ультразвуковыми ножницами и биполярным зажимом произведена правосторонняя антеградная тубэктомия с эвакуацией препарата через порт. Кольпорафия. Кроvопотеря 35 мл, продолжительность операции 35 минут. Осложнений в ходе вмешательства, а также в послеоперационном периоде не отмечено.

#### Динамика и исходы

На первые сутки послеоперационного периода при помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) выполнена оценка боли, которая составила 2 балла. По данным контрольного УЗИ, патологических образований, свободной жидкости в полости малого таза выявлено не было. Больная выписана на вторые сутки. По результатам гистологического заключения подтверждена трубная беременность.

#### Прогноз

Эктопическая встречается в 3% всех беременностей и является ее грозным осложнением, приводящим к летальному исходу при отсутствии своевременной медицинской помощи. После хирургического лечения трубной беременности, выполненного малоинвазивным доступом, пациентка проходит короткий период реабилитации около 3–6 месяцев, по завершении которого возможно повторное планирование беременности.

#### Мнение пациента

С пациенткой проведена беседа, в ходе которой донесена информация о необходимости

хирургического лечения и в качестве доступа альтернативно предложен v-NOTES, получено информированное добровольное согласие. Проведенный опрос показал, что больная полностью удовлетворена проведенным оперативным вмешательством и особенно полученным косметическим эффектом.

## ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе результатов оперативного вмешательства следует отметить его небольшую продолжительность — 35 минут, которая, вероятно, может быть сокращена с приобретаемым опытом. Отсутствие осложнений в результате проведенной операции, а также минимальная величина кровопотери (35 мл) позволяют предположить, что операция может быть достаточно безопасной. Примечательно, что оперативное пособие было выполнено у нерожавшей пациентки, что указывает на то, что отсутствие родов в анамнезе не является противопоказанием к v-NOTES и персонифицированный подход при выборе доступа весьма важен.

Обращаясь к литературным данным, следует отметить, что в зарубежных источниках есть немногочисленные сообщения об успешном применении v-NOTES в хирургическом лечении эктопической беременности.

Sarah VP et al. (2015), описали 5 случаев проведения v-NOTES тубэктомии у пациенток с трубной беременностью в период с 2014 по 2015 г. В представленном исследовании осложнений получено не было [14]. Среднее время операции составило 33 минуты, величина кровопотери равнялась 36 мл.

Chen X et al. (2019) с 2015 по 2017 г. провели исследование применения v-NOTES у двенадцати женщин с трубной беременностью. В 4 случаях вмешательство было проведено комбинированным вагинальным и лапароскопическим доступом, а у 8 пациенток с использованием только v-NOTES. В представленном исследовании средний возраст больных был 33 года и варьировал от 28 до 42 лет, индекс массы тела составил

23,47 (от 20,55 до 27,68). Все женщины в анамнезе имели роды через естественные родовые пути. Средний уровень б-ХГЧ равнялся 8887 Ед/мл. Среднее время операции в исследовании составило 47,5 минуты (диапазон от 40 до 70 минут), величина кровопотери 7,5 мл [15]. В отечественной литературе в настоящее время исследований в отношении применения v-NOTES в гинекологической практике нами не найдено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно имеющимся данным, v-NOTES представляется новым щадящим доступом, альтернативным лапароскопическому.

Среди его достоинств следует выделить малоинвазивность и хороший косметический эффект. В дальнейшем v-NOTES может стать новым перспективным направлением в оперативной гинекологии. Необходимо большее количество хирургических вмешательств и проведение мультицентровых исследований для того, чтобы сделать окончательные выводы относительно применения v-NOTES доступа в гинекологической практике.

## ИНФОРМИРОВАНИЕ СОГЛАСИЕ

От пациентки получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 11.10.2021 г.).

## INFORMED CONSENT

The patient provided a free written informed consent for the clinical case description and photograph publication in a medical journal, including its electronic version (signed on 11.10.2021).

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

## FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hendriks E., Rosenberg R., Prine L. Ectopic Pregnancy: Diagnosis and Management. *Am. Fam. Physician.* 2020; 101(10): 599–606. PMID: 32412215
- Мухиддинов Н.Д., Исмоилов М.М., Гулин А.В., Назирбоева О.Ю., Саидов М.С. Современные данные относительно вопросов этиологии, диагностики и патологического влияния трубной формы внематочной беременности на репродуктивное здоровье женщины (обзор литературы). *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки.* 2017; 22(6-2); 1654–1660. DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1654-1660
- Sivalingam V.N., Duncan W.C., Kirk E., Shephard L.A., Horne A.W. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *J. Fam. Plann. Reprod. Health. Care.* 2011; 37(4): 231–340. DOI: 10.1136/jfprhc-2011-0073
- Гинекология: национальное руководство. Краткое издание.* 2-е изд., перераб. и доп. Гл. ред. Г.М.

- Савельева, Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, В.Е. Радзинский, И.Б. Манухин. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 1056 с. DOI: 10.33029/9704-5739-9-GIN-2020-1-056
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss. *Obstet. Gynecol.* 2018; 132(5): e197–e207. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002899
  - Ghelichkhani, P., Youseffard, M., Nazemi, L., Safari, S., Hosseini, M., Baikpour, M., Salamati Gham-sari, S., Yaseri, M. The Value of Serum B-Subunit of Human Chorionic Gonadotropin Level in Prediction of Treatment Response to Methotrexate in Management of Ectopic Pregnancy; a Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Pediatrics.* 2016; 4(9): 3503–3518. DOI: 10.22038/ijp.2016.7409
  - Autorino R., Yakoubi R., White W.M., Gettman M., De Sio M., Quattrone C., Di Palma C., Izzo A., Correia-Pinto J., Kaouk J.H., Lima E. Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES): where are we going? A bibliometric assessment. *BJU Int.* 2013; 111(1): 11–16. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11494.x
  - Shen Z., Liu C., Zhao L., Xu L., Peng B., Chen Z., Li X., Zhou J. Minimally-invasive management of intramural ectopic pregnancy: an eight-case series and literature review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020; 253: 180–186. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.08.021
  - Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy: Green-top Guideline No. 21. *BJOG.* 2016; 123(13): e15–e55. DOI: 10.1111/1471-0528.14189
  - American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet. Gynecol.* 2019; 133(2): e97–e109. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003070
  - Nieboer T.E., Johnson N., Lethaby A., Tavender E., Curr E., Garry R., van Voorst S., Mol B.W., Kluijvers K.B. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 3: CD003677. DOI: 10.1002/14651858.CD003677.pub4
  - Webster K., Eadon H., Fishburn S., Kumar G.; Guideline Committee. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2019; 367: l6283. DOI: 10.1136/bmj.l6283
  - Clark M.P., Qayed E.S., Kooby D.A., Maithel S.K., Willingham F.F. Natural orifice transluminal endoscopic surgery in humans: a review. *Minim. Invasive. Surg.* 2012; 2012: 189296. DOI: 10.1155/2012/189296
  - Sarah, V.P., Jan, B. Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) salpingectomy for ectopic pregnancy: a first series demonstrating how a new surgical technique can be applied in a low-resource setting. *Gynecol. Surg.* 2015; 12: 299–302. DOI: 10.1007/s10397-015-0904-6
  - Chen X., Liu H., Sun D., Zhang J.J., Fan Q., Shi H., Lang J. Transvaginal Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery for Tubal Pregnancy and a Device Innovation from Our Institution. *J. Minim. Invasive. Gynecol.* 2019; 26(1): 169–174. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.05.013

## REFERENCES

- Hendriks E., Rosenberg R., Prine L. Ectopic Pregnancy: Diagnosis and Management. *Am. Fam. Physician.* 2020; 101(10): 599–606. PMID: 32412215.
- Mukhiddinov N.D., Ismoilov M.M., Gulin A.V., Nazirboeva O.Y., Saidov M.S. Modern data regarding the etiology, diagnostics and pathological influence of the pipe forms of innovative pregnancy on reproductive health of women (literature review). *Tambov University Reports Series: Natural and Technical Sciences.* 2017; 22(6-2): 1654–1660 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-6-1654-1660
- Sivalingam V.N., Duncan W.C., Kirk E., Shephard L.A., Horne A.W. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *J. Fam. Plann. Reprod. Health. Care.* 2011; 37(4): 231–340. DOI: 10.1136/jfprhc-2011-0073
- Gynecology: a national guide. Short edition. 2-e izd., pererab. i dop.* Editors: G.M. Savel'eva, G.T. Sukhikh, V.N. Serov, V.E. Radzinskiy, I.B. Manukhin. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 1056 p. (In Russ.). DOI: 10.33029/9704-5739-9-GIN-2020-1-056
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss. *Obstet. Gynecol.* 2018; 132(5): e197–e207. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002899
- Ghelichkhani, P., Youseffard, M., Nazemi, L., Safari, S., Hosseini, M., Baikpour, M., Salamati Gham-sari, S., Yaseri, M. The Value of Serum B-Subunit of Human Chorionic Gonadotropin Level in Prediction of Treatment Response to Methotrexate in Management of Ectopic Pregnancy; a Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Pediatrics.* 2016; 4(9): 3503–3518. DOI: 10.22038/ijp.2016.7409
- Autorino R., Yakoubi R., White W.M., Gettman M., De Sio M., Quattrone C., Di Palma C., Izzo A., Correia-Pinto J., Kaouk J.H., Lima E. Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES): where are we going? A bibliometric assessment. *BJU Int.* 2013; 111(1): 11–16. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11494.x
- Shen Z., Liu C., Zhao L., Xu L., Peng B., Chen Z., Li X., Zhou J. Minimally-invasive management of intramural ectopic pregnancy: an eight-case series and literature review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020; 253: 180–186. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.08.021

9. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy: Green-top Guideline No. 21. *BJOG*. 2016; 123(13): e15–e55. DOI: 10.1111/1471-0528.14189
10. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet. Gynecol.* 2019; 133(2): e97–e109. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003070
11. Nieboer T.E., Johnson N., Lethaby A., Tavender E., Curr E., Garry R., van Voorst S., Mol B.W., Kluivers K.B. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 3: CD003677. DOI: 10.1002/14651858.CD003677.pub4
12. Webster K., Eadon H., Fishburn S., Kumar G.; Guideline Committee. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2019; 367: l6283. DOI: 10.1136/bmj.l6283
13. Clark M.P., Qayed E.S., Kooby D.A., Maithel S.K., Willingham F.F. Natural orifice transluminal endoscopic surgery in humans: a review. *Minim. Invasive. Surg.* 2012; 2012: 189296. DOI: 10.1155/2012/189296
14. Sarah, V.P., Jan, B. Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) salpingectomy for ectopic pregnancy: a first series demonstrating how a new surgical technique can be applied in a low-resource setting. *Gynecol. Surg.* 2015; 12: 299–302. DOI: 10.1007/s10397-015-0904-6
15. Chen X., Liu H., Sun D., Zhang J.J., Fan Q., Shi H., Lang J. Transvaginal Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery for Tubal Pregnancy and a Device Innovation from Our Institution. *J. Minim. Invasive. Gynecol.* 2019; 26(1): 169–174. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.05.013

## ВКЛАД АВТОРОВ

### Цивьян Б.Л.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; создание окончательного варианта рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

### Варданян С.В.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

### Мекошвили К.В.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

### Онегова С.Б.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

### Чернобровкина А.Е.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

### **Tsivyan B.L.**

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout; creation of final manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

### **Vardanyan S.V.**

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

### **Mekoshvili K.V.**

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

### **Onegova S.B.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

### **Chernobrovkina A.E.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Цивьян Борис Львович\*** — доктор медицинских наук; профессор кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий отделением гинекологии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 40 Курортного района».

<https://orcid.org/0000-0002-7132-7487>

Контактная информация: e-mail: [btsivyan@mail.ru](mailto:btsivyan@mail.ru);  
ул. Кирочная, д. 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия.

**Варданян Самвел Валерьевич** — кандидат медицинских наук; ассистент кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач акушер-гинеколог отделения гинекологии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 40 Курортного района».

<https://orcid.org/0000-0002-8711-7126>

**Boris L. Tsivyan\*** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Obstetrics and Gynaecology named after S.N. Davydov, Mechnikov North-Western State Medical University; Head of the Gynaecology Unit, City Hospital No. 40 of Kurortnyi District.

<https://orcid.org/0000-0002-7132-7487>

Contact information: e-mail: [btsivyan@mail.ru](mailto:btsivyan@mail.ru);  
Kirochnaya str., 41, St. Petersburg, 191015, Russia.

**Samvel V. Vardanyan** — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of Obstetrics and Gynaecology named after S.N. Davydov, Mechnikov North-Western State Medical University; Physician (obstetrics and gynaecology), Gynaecology Unit, City Hospital No. 40 of Kurortnyi District.

<https://orcid.org/0000-0002-8711-7126>

**Мекошвили Кристина Владимировна** — кандидат медицинских наук; врач акушер-гинеколог отделения гинекологии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 40 Курортного района».

<https://orcid.org/0000-0002-6635-7446>

**Онегова Светлана Борисовна** — врач — акушер-гинеколог отделения гинекологии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 40 Курортного района».

<https://orcid.org/0000-0002-5665-9504>

**Чернобровкина Алла Евгеньевна** — акушер-гинеколог, ассистент кафедры радиологии, хирургии и онкологии федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-5928-9791>

**Kristina V. Mekoshvili** — Cand. Sci. (Med.), Physician (obstetrics and gynaecology), Gynaecology Unit, City Hospital No. 40 of Kurortnyi District.

<https://orcid.org/0000-0002-6635-7446>

**Svetlana B. Onegova** — Physician (obstetrics and gynaecology), Gynaecology Unit, City Hospital No. 40 of Kurortnyi District.

<https://orcid.org/0000-0002-5665-9504>

**Alla E. Chernobrovkina** — Physician (obstetrics and gynaecology), Research Assistant, Chair of Radiology, Surgery and Oncology, Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies.

<https://orcid.org/0000-0001-5928-9791>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

# ВРОЖДЕННЫЙ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

И.Ю. Черняк<sup>1,2</sup>, Е.И. Клещенко<sup>1,2</sup>, Э.М. Шадрина<sup>1,2\*</sup>, А.С. Алексеенко<sup>1</sup>,  
И.М. Головенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
«Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения  
Краснодарского края  
пл. Победы, д. 1, г. Краснодар, 350007, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования  
«Кубанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) представляет собой наследственное заболевание, характеризующееся гиперсекрецией инсулина бета-клетками поджелудочной железы и приводящее к развитию гипогликемий. ВГИ относится к редким заболеваниям. По данным европейских авторов, частота встречаемости ВГИ составляет в среднем 1:30 000–1:50 000 новорожденных.

**Описание клинических случаев.** В статье приводится описание двух клинических случаев ВГИ у девочек. В первом случае девочка, 20.06.2017 года рождения, госпитализирована в педиатрическое отделение ГБУЗ «ДГКБ г. Краснодара» МЗ КК в связи с судорожным синдромом. Диагноз ВГИ был установлен в возрасте 1 месяца. В 5 месяцев девочке подтверждена фокальная форма ВГИ с локализацией аденоматозного фокуса в головке поджелудочной железы и проведена субтотальная резекция головки поджелудочной железы, что привело к компенсации состояния. Девочка выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение в поликлинику по месту жительства. Пациентке, описываемой во втором клиническом случае, диагноз ВГИ был поставлен в 1 год 4 месяца после госпитализации в эндокринологическое отделение ГБУЗ «ДГКБ г. Краснодара» МЗ КК. Для уточнения диагноза девочка направлена в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, диагноз ВГИ подтвержден, назначено лечение прогликемом. Ребенок несколько раз находился на консультации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для коррекции терапии. В июле 2020 года по результатам пробы с голоданием на фоне терапии прогликемом 2,9 мг/кг/сут (62,5 мг/сут) констатирована медикаментозная компенсация заболевания. Выписана с улучшением под наблюдение эндокринолога по месту жительства с рекомендациями — прием по жизненным показаниям препарата прогликем в назначенной дозировке.

**Заключение.** Анализируя приведенные клинические случаи, можно сделать вывод, что, несмотря на незначительную частоту встречаемости ВГИ и достаточную гетерогенность заболевания, приведенные клинические случаи подтверждают возможность своевременной диагностики и лечения ВГИ у детей. Проведенная адекватная терапия позволяет достичь компенсации заболевания и профилировать неврологические осложнения в последующем.

**Ключевые слова:** дети, врожденный гиперинсулинизм, гипогликемии у детей

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Черняк И.Ю., Клещенко Е.И., Шадрина Э.М., Алексеенко А.С., Головенко И.М. Врожденный гиперинсулинизм: клинические случаи. *Кубанский научный*

медицинский вестник. 2022; 29(2): 103–117. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-2-103-117>

Поступила 19.06.2021

Принята после доработки 28.12.2021

Опубликована 28.04.2022

## CONGENITAL HYPERINSULINISM: CLINICAL CASES

Irina Yu. Chernyak<sup>1,2</sup>, Elena I. Kleshchenko<sup>1,2</sup>, Elina M. Shadrina<sup>1,2\*</sup>,  
Alina S. Alekseenko<sup>1</sup>, Irina M. Golovenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Children's Territorial Clinical Hospital  
Pobedy sq., 1, Krasnodar, 350007, Russia

<sup>2</sup> Kuban State Medical University  
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

### ABSTRACT

**Background.** Congenital hyperinsulinism (CHI) is a hereditary disorder presenting with the hypersecretion of insulin by pancreatic beta cells and further development of hypoglycaemia. CHI is an orphan disease. According to the European sources, its incidence averages to 1:30,000–1:50,000 newborns.

**Clinical Cases Description.** This article describes two clinical CHI cases in girls. Case 1: a girl, born on 20.06.2017, was admitted to a paediatric unit of the Children's Territorial Clinical Hospital for a seizure syndrome. CHI was diagnosed in the age of one month. At 5 months, the girl was confirmed a focal CHI with adenomatous focus localised in pancreatic head; a subtotal head resection has been performed facilitating a compensation. The girl was discharged in a satisfactory condition for a local residence outpatient follow-up. Case 2: the patient was diagnosed with CHI at 1 year 4 months upon admission to an endocrinology unit of the Children's Territorial Clinical Hospital. The girl was redirected to the National Medical Research Centre for Endocrinology, where CHI was confirmed and indicated for a proglycem treatment. The child was followed-up at the Centre to adjust therapy. In July 2020, a fasting test with background proglycem therapy of 2.9 mg/kg/day (62.5 mg/day) revealed a medicated compensation. The patient was discharged with improvement for a resident endocrinologist follow-up with a recommendation of proglycem at a prescribed dosage upon vital indications.

**Conclusion.** The clinical cases illustrate that, despite rarity and a marked heterogeneity, CHI can be timely diagnosed and properly treated in children. An adequate therapy can facilitate the disease compensation and prevent lifetime neurological complications.

**Keywords:** children, congenital hyperinsulinism, neonatal hypoglycaemia.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Chernyak I.Yu., Kleshchenko E.I., Shadrina E.M., Alekseenko A.S., Golovenko I.M. Congenital hyperinsulinism: clinical cases. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022; 29(2): 103–117. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-2-103-117>

Submitted 19.06.2021

Revised 28.12.2021

Published 28.04.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) (код по МКБ: E16.1) относится к наследственным заболеваниям. Клинически болезнь проявляется гипогликемией за счет гиперсекреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы. ВГИ относится к орфанным заболеваниям. Впервые ВГИ был описан как «идиопатическая гипогликемия детского возраста» в 1954 году ученым I. MacQuarrie. В последующие годы данное заболевание определяли разными терминами как «лейцин чувствительная гипогликемия», «синдром дисрегуляции  $\beta$ -клеток», «персистирующие гиперинсулинемические гипогликемии младенческого возраста». В 1938 г. [1] для определения ВГИ Г. Лейдло ввел термин «незидиобластоз», представляющий тотальную трансформацию протокового эпителия поджелудочной железы в  $\beta$ -клетки, продуцирующие инсулин.

Сегодня ВГИ представляется гетерогенным заболеванием, включающим различные молекулярно-генетические дефекты, морфологические формы и клинические проявления заболевания.

Литературные источники описывают около 13 генов, участвующих в регуляции секреции инсулина [2]. В большинстве случаев ВГИ отмечаются мутации генов, участвующих в регуляции и функционировании АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, к примеру KCNJ11 и ABCC8. В патогенезе при мутации перечисленных генов изменяется степень поляризации мембраны  $\beta$ -клеток, АТФ-зависимые  $K^+$ -каналы закрываются, что приводит к избыточной секреции инсулина. К настоящему моменту выявлено более 150 мутаций в гене ABCC8 и 25 мутаций в гене KCNJ11, как ауто-сомно-рецессивных, так и ауто-сомно-доминантных [3]. Клинически тяжелое течение ВГИ, с ранним дебютом, не поддающееся консервативной терапии, определяется рецессивными мутациями генов KCNJ11 и ABCC8. Доминантно наследуемые формы в клинике имеют более мягкое течение, позднюю манифестацию, данные формы чувствительны к терапии диазоксидом [4].

Мутации гена GLUD1 наследуются по ауто-сомно-доминантному типу. Данный ген кодирует митохондриальный фермент глутаматдегидрогеназу, при его нарушениях снижается чувствительность фермента к лейцину. В терапии гипогликемии используются диазоксидин и диета с низким содержанием белка.

Повреждения гена GSK, определяющего функцию глюкокиназы, относят к доминантному типу наследования. Этот фермент катализирует реакции фосфорилирования глюкозы, мутации гена GSK приводят к увеличению экспрессии фермента, что влечет за собой гиперсекрецию инсулина [5]. Клиника ВГИ разнообразна: тяжелая, устойчивая к лечению, бессимптомная со снижением глюкозы после приема пищи и сохранением нормального уровня глюкозы крови натощак [6].

Наиболее редкими причинами ВГИ являются мутации генов HADH, HNF4A, SLC16A1, INSR, UCP2 [7]. Мутации гена HADH, рецессивно наследуемые, влияют на функцию фермента 3-гидрокси-ацилКоА-дегидрогеназы, участвующего в процессе  $\beta$ -окисления короткоцепочечных жирных кислот. Клиническое течение при данной мутации не тяжелое, при этом отмечается терапевтический ответ на диазоксидин [8].

Выделяют следующие морфологические формы ВГИ: диффузная, фокальная и атипичная. Диффузная форма встречается наиболее часто — 50–60% случаев, характеризуется повреждением всех  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. В 40–50% случаев отмечается ограниченный очаг поражения в поджелудочной железе — фокальная форма ВГИ. Атипичная форма ВГИ, по данным литературных источников, диагностируется менее чем в 5% случаев [9].

ВГИ относится к орфанным заболеваниям. Проведенное в 2009–2011 годах многоцентровое исследование в Москве показало, что частота встречаемости ВГИ составляет 1:45 000<sup>1</sup>.

Манифестация заболевания в большинстве случаев отмечается в периоде новорожденности, хотя возможна и в более позднем возрасте, вплоть до 3-х лет. В клинике ВГИ описаны тяжелые и легкие формы, клинически практически без симптомов, за исключением гиподинамии и снижения аппетита.

В периоде новорожденности у детей с ВГИ отмечается большая масса тела при рождении, выявляются макросомия, кардиомиопатия, гепатомегалия [10]. У беременных женщин может отмечаться избыточная прибавка массы тела на протяжении беременности.

В периоде новорожденности ВГИ протекает наиболее тяжело, с судорожным синдромом, потерей сознания. Поддержание нормогликемии у новорожденных с ВГИ требует крайне высоких

<sup>1</sup> Меликян М.А., Карева М.А., Петрайкина Е.Е., Волков И.Э., Аверьянова Ю.В., Коломина И.Г., Гуревич Л.Е., Петеркова В.А., Brusgaard K., Christesen H. T., Дедов И.И. Врожденный гиперинсулинизм. Результаты молекулярно-генетических исследований в российской популяции. *Проблемы эндокринологии*. 2012; 58 (2): 3–9.

доз внутривенно вводимого раствора глюкозы, до 20 мг/кг/мин. Последние данные подтвердили, что тяжелая продолжительная гипогликемия приводит не только к метаболическому истощению нейронов головного мозга, но и к их активному повреждению. Эти повреждения охватывают преимущественно нейроны, находящиеся в коре головного мозга, гиппокампе, хвостом ядре [11, 12].

Диагностика ВГИ складывается из определения уровня инсулина и глюкозы крови. При этом показатели инсулина плазмы в момент гипогликемии должны быть более 2,0 ед/л, а глюкозы крови <2,4 ммоль/л у детей старше 1 года и <2,2 ммоль/л у детей до года. Гипокетотический характер гипогликемий, отсутствие кетоновых тел в моче; низкий уровень 3-гидроксибутирата в крови; выраженный гипергликемический ответ на введение глюкагона — повышение уровня глюкозы крови более чем на 1,7 ммоль/л; высокий или нормальный уровень С-пептида на фоне гипогликемии; потребность в высоких дозах глюкозы (>8 мг/кг/мин); низкие уровни аминокислот (валина, лейцина) и нормальные — контринсулярных гормонов (соматотропный гормон, кортизол, глюкагон) в крови — подтверждают данный диагноз. Выраженный подъем уровня кортизола и глюкагона в ответ на гипогликемию, как правило, отсутствует.

Всем пациентам с ВГИ рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования генов KCNJ11 и ABCC8 [13]. С целью исключения инсулиномы, при позднем дебюте болезни, пациентам необходимо проведение УЗИ и мультиспиральной компьютерной томографии поджелудочной железы. А также позитронно-эмиссионной томографии с 18-флюорин-л-3,4-дигидроксифенилаланином (ПЭТ с <sup>18</sup>Ф-ДОПА) для диагностики фокальных форм ВГИ [12].

Дифференцировать данное заболевание необходимо с другими гипогликемиями. Это врожденные дефекты β-окисления жирных кислот; синдромальные формы гиперинсулинизма (синдром Беквита — Видемана, синдром Сотоса, синдром Ашера и др.), с заболеваниями гликозилирования и инсулинпродуцирующими опухольями поджелудочной железы и др.

Основная задача лечения ВГИ — это нормальный уровень глюкозы крови (3,8–4,0 ммоль/л). Препарат, используемый в лечении ВГИ, — диазоксид. Механизм его терапевтического действия заключается в активации АТФ-зависимых К-каналов β-клеток поджелудочной железы. В случае отсутствия эффекта от данного препарата для усиления действия диазоксида воз-

можно присоединение хлортиазида. Глюкагон используется для купирования острого гипогликемического состояния.

В случае сохранения гипогликемических состояний и резистентности к перечисленным препаратам пациентам с ВГИ рекомендовано хирургическое лечение. При диффузных формах ВГИ, тяжелом течении проводится панкреатэктомия, при этом вмешательстве удаляется 95–98% ткани поджелудочной железы. Вследствие субтотальной панкреатэктомии в 40–50% случаев развивается инсулинзависимый сахарный диабет. При фокальных формах выполняется удаление пораженного участка, результатом которого является полное выздоровление.

Прогноз ВГИ: у большинства пациентов с возрастом тяжесть течения заболевания, а также частота эпизодов гипогликемии резко снижаются, при этом доза диазоксида снижается до минимальной. По данным литературы, у детей, перенесших субтотальную панкреатэктомию, около 40% имеют инсулинзависимый сахарный диабет, 2–5% требуют лечения диазоксидом для поддержания нормогликемии, также описаны случаи выздоровления пациентов [14, 15]. По данным разных авторов, задержка психомоторного развития отмечается у 30–40% всех пациентов с ВГИ, в 15–20% случаев выявлено формирование эпилепсии [16].

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

### Информация о пациенте

Пациент З., девочка, 20.06.2017 г.р., возраст на момент обследования составил 1 месяц 2 недели, находилась на обследовании в педиатрическом отделении государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ ДККБ МЗ КК), г. Краснодар. Пребывание пациентки в ГБУЗ ДККБ составило 14 койко-дней, с 01.08.2017 по 14.08.2017.

*Анамнез заболевания:* ребенок болен с рождения, в раннем неонатальном периоде отмечались эпизоды гипогликемии и гипогликемические кризы, при этом зафиксированный уровень глюкозы крови составил 0,5 ммоль/л. В родильном доме девочке проводилась инфузионная терапия раствором глюкозы. Выписана из родильного дома в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по частому кормлению и контролю гликемии.

На 14-е сутки жизни девочка была госпитализирована в детское отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения

«Лабинская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «Лабинская ЦРБ» МЗ КК) в связи с затяжной желтухой. В стационаре ГБУЗ «Лабинская ЦРБ» у пациентки неоднократно отмечались судороги, вялость, заторможенность, при этом уровень глюкозы был на уровне 1,7–1,8 ммоль/л. Судорожные состояния купировались внутривенным введением глюкозы.

Повторная госпитализация в детское отделение ГБУЗ «Лабинская ЦРБ» 31.07.2017 г. в связи с возникшим судорожным синдромом. Проведенное лабораторное обследование выявило: гипокальциемию, гипогликемию (0,7 ммоль/л), снижение кортизола (17,5 нмоль/л); гиперинсулинемию (58 мкМЕ/мл); гормоны щитовидной железы (ТТГ, СТ4, СТ3) были в пределах возрастной нормы. В связи с тяжестью состояния 1.08.2017 г. девочка была госпитализирована в педиатрическое отделение ГБУЗ ДККБ.

**Анамнез жизни.** Ребенок от 5-й беременности, протекавшей на фоне носительства цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), токсоплазмоза, вируса простого герпеса (ВПГ), а также имеющегося у матери ожирения I степени. Роды 5-е, срочные. Вес ребенка при рождении составил 4770 г, длина — 60 см. По шкале Апгар ребенок был оценен в 7/8 баллов. Период грудного вскармливания продолжался до 3 недель. В родильном доме пациентка вакцинирована БЦЖ.

**Аллергологический анамнез:** неотягощен.

**Наследственный анамнез:** со слов родителей не отягощен.

### Физикальная диагностика

При поступлении состояние ребенка оценено как тяжелое за счет гипогликемии. Самочувствие невозможно оценить вследствие раннего возрас-

та. Кожа и видимые слизистые чистые, умеренно влажные, физиологической окраски. Щитовидная железа в типичном месте, при пальпации эластичная, безболезненная. Периферические лимфоузлы не увеличены.

Дыхание через нос не затруднено, выделений нет; зев не гиперемирован. Аускультативно в легких определяется пуэрильное дыхание, хрипы отсутствуют. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются. Жажды нет. Живот симметричный, при пальпации мягкий, безболезненный; печень, селезенка не увеличены. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Полиурии нет. Стул регулярный, без патологических примесей.

### Предварительный диагноз

Врожденный гиперинсулинизм? Необходимо исключить надпочечниковую недостаточность?

### Временная шкала

Хронология развития болезни пациентки 3. и прогноз представлены на рисунке 1.

### Диагностические процедуры

(проведены в стационаре ГБУЗ ДККБ)

### Лабораторные исследования

Для уточнения диагноза ребенку были проведены следующие биохимические исследования крови от 02.08.2017 г. (референсные значения указаны в скобках): определение уровня инсулина в крови 58 мкЕд/мл (2,6–24,9 мкЕд/мл); определение уровня глюкозы крови 0,7 ммоль/л (2,8–4,4 ммоль/л); определение уровня в крови показателя С-пептида 8,51 нг/мл (0,78–5,19 нг/мл). Гормональные исследования от 02.08.2017 г.: кортизол в 7:00 часов — 9,9 мкг/дл (5,5–19 мкг/дл), кортизол в 21:00 час — 2,7 мкг/дл (1,5–16,6 мкг/дл), тиреотропный гормон 3,0442 мМЕ/мл (0,85–



Рис. 1. Пациентка 3. Хронология развития болезни, основные события и прогноз.

Fig. 1. Sequence of disease in patient Z., key events and prognosis.

6,5 мМЕ/мл), тироксин свободный — 1,23 нг/дл (0,86–2,1 нг/дл), паратиреоидный гормон, интактный — 143,3 пг/мл (12,3–95,2 пг/мл).

**Инструментальные исследования**

ЭКГ (04.08.2017 г.): ЧСС — 150 в минуту, ЭОС не отклонена.

**Консультации специалистов**

Эндокринолог (03.08.2017 г.): Диагноз — ВГИ.

**Клинический диагноз**

Диагноз «врожденный гиперинсулинизм» был установлен на основании жалоб, данных анамнеза заболевания и объективного осмотра, а также данных дополнительного обследования: гиперинсулинемия (58 мкЕд/мл) на уровне гликемии 0,7 ммоль/л; увеличение в крови показателя С-пептид до 8,51 нг/мл.

**Дифференциальная диагностика**

В неонатальном периоде ВГИ необходимо дифференцировать с врожденными заболеваниями гликозилирования. В клинике этих заболеваний характерны задержка физического развития, диарея, рвота, фенотипически — наличие стигм дисэмбриогенеза в виде инвертированных сосков, микроцефалии, остеодисплазии.

Дифференциальный диагноз ВГИ проводится с дефицитом контринсулярных гормонов: врожденный гипопитуитаризм, изолированный дефицит соматотропного гормона, первичная/вторичная надпочечниковая недостаточность, основан на характерных клинических проявлениях: задержка роста, гипогликемии, возникающие на фоне стрессовых реакций, инфекций, гипертермии. У нашей пациентки гормоны кортизол, ТТГ, СТ4, СТ3 были в пределах возрастной нормы.

Дифференциальная диагностика диффузной и фокальной формы основана на молекулярно-генетическом исследовании дефектов генов. В случае генетической верификации фокального ВГИ для визуализации образования используется ПЭТ с <sup>18</sup>F-ДОПА.

**Медицинские вмешательства**

В педиатрическом отделении ГБУЗ ДККБ пациентке в первые часы была назначена инфу-

зионная терапия раствором глюкозы из расчета 12 мг/кг/мин. После подтверждения диагноза ВГИ с 03.08.2017 г. назначено лечение октреотидом (синтетическим аналогом соматостатина) в дозе 5 мкг/кг/сут в 4 приема с постепенным увеличением дозы до 15 мкг/кг/сут. Основная задача лечения при ВГИ заключается в достижении стойкой эугликемии на фоне нормального режима питания. Объем инфузии глюкозы и концентрация препаратов зависят от уровня глюкозы крови. Целевой уровень глюкозы при ВГИ — более 4 ммоль/л.

**Динамика и исходы**

Регулярно проводилось исследование гликемического профиля в течение дня на фоне инфузии растворов глюкозы и на фоне лечения октреотидом. В таблице 1 приведено изменение уровня глюкозы на фоне проводимой терапии.

По данным мониторинга глюкозы крови (табл. 1) видно, что на фоне инфузии глюкозы из расчета 12 мг/кг/мин, а в дальнейшем на фоне введения октреотида из расчета 15 мкг/кг/сут уровень глюкозы поддерживался в пределах целевых значений.

Пациентка была выписана под наблюдение участкового педиатра, эндокринолога по месту жительства и детского диагностического центра ГБУЗ ДККБ. С рекомендациями: продолжить кормление адаптированной молочной смесью по возрасту каждые 2 часа; октреотид в дозе 15 мкг/кг/сут в 4 введения (6.00; 12.00; 18.00; 24.00) подкожно; контроль гликемии каждые 2 часа с фиксацией результатов. Рекомендована госпитализация в федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России) для верификации диагноза и выбора тактики лечения.

Больная была госпитализирована и находилась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с 25.09.2017 по 24.10.2017 г. При поступлении продолжена терапия октреотидом в дозе 12 мкг/кг/сут, на этом фоне выявлены рецидивирующие гипогликемии до 2,4 ммоль/л

Таблица 1. Мониторинг уровня глюкозы на фоне проводимой терапии от 03.08.2017 г.  
Table 1. Glucose monitoring in ongoing therapy (dated 03.08.2017)

Гликемия (ммоль/л)			
Без инфузии глюкозы в течение часа	На фоне введения 40% глюкозы	На фоне инфузии глюкозы (из расчета 12 мг/кг/мин)	На фоне введения октреотида (из расчета 15 мкг/кг/сут)
0,7	8; через 2 часа — 1,9	5,4 — 5,4 — 6 — 5,6 — 12,2 — 15,3 — 9,5 — 8,1	4,2 — 4 — 4,8 — 6,9 — 6,6 — 5,3

в течение дня, протекающие без клинической симптоматики. 26.09.2017 г. была проведена проба с голоданием. На фоне применения октреотида в дозе 12 мкг/кг/сут. продолжительность голодного промежутка — 3 часа, при этом уровень глюкозы в крови составил 2,48 ммоль/л, уровень кетоновых тел в крови — 0,2 ммоль/л, уровень инсулина — 5,66 мкЕд/мл; заключение — констатирована декомпенсация органического гиперинсулинизма. В связи с чем с 26.09.2017 г. к терапии был добавлен прогликем в стартовой дозе 5,5 мг/кг/сут, но ожидаемого эффекта отмечено не было, с 30.09.2017 г. прогликем был отменен.

На фоне проводимой терапии у девочки оставались рецидивирующие гипогликемии, и со 02.10.2017 г. она была переведена на непрерывное введение октреотида через помпу. На фоне такой терапии отмечалась стойкая эугликемия (3,6–6,8 ммоль/л) при сохранении дробного режима питания каждые 2,5–3 часа. 31.10.2017 г. проведено молекулярно-генетическое исследование: заключение — унаследованная от отца гетерозиготная мутация Q444H в гене ABCC8.

Таким образом, по данным молекулярно-генетического исследования была заподозрена фокальная форма заболевания. Для топической диагностики и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациентки показано проведение позитронно-эмиссионной томографии с <sup>18</sup>F-флюоро-Л-дигидроксибензилаланином (<sup>18</sup>F-ДОПА ПЭТ), являющейся более точным методом дифференциальной диагностики диффузной и фокальной форм ВГИ [5].

Проведенное <sup>18</sup>F-ДОПА ПЭТ 15.11.2017 г. подтвердило фокальную форму врожденного гиперинсулинизма с локализацией аденоматозного фокуса в головке поджелудочной железы.

29.11.2017 г. пациентке проведена субтотальная резекция головки поджелудочной железы (проксимальная гемипанкреатэктомия). По данным гистологического исследования от 05.12.2017 г.: Аденоматозный вариант гиперинсулинизма.

Состояние девочки после операции удовлетворительное: швы сняты на 7-е сутки, рана зажила первичным натяжением, рубец без особенностей. На момент выписки девочка ест по 60 мл 8 раз в сутки, питание усваивает, стул регулярный. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии с массой 7,445 г.

Для контрольного обследования в плановом порядке с 23.07.2018 по 27.07.2018 г. больная находилась в отделении педиатрии и медицинской реабилитации. Проведенное там обследо-

вание подтвердило положительную динамику: уровень инсулина составил 16,5 пмоль/л (при норме 17,8–173 пмоль/л); уровень С-пептида — 0,5 нг/мл (при норме 0,78–5,19 нг/мл); гликемия натощак — 4,23 ммоль/л (при норме 2,8–4,4 ммоль/л). Данных за наличие экзокринной недостаточности поджелудочной железы по результатам копрограммы не получено. Психомоторное развитие соответствует возрасту. Девочка выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение в поликлинику по месту жительства.

## Прогноз

Диагноз: ВГИ, фокальная форма с локализацией аденоматозного фокуса в головке поджелудочной железы; проведенная субтотальная резекция головки поджелудочной железы (проксимальная гемипанкреатэктомия) привела к полному выздоровлению: экзокринной недостаточности поджелудочной железы нет, психомоторное развитие девочки соответствует возрасту.

Наблюдение в поликлинике по месту жительства ребенка после субтотальной панкреатэктомии проводится согласно протоколу с частотой осмотра 1 раз в 3 месяца в первый год, далее 1 раз в 6 месяцев до 3-х лет. В случае компенсации в последующем 1 раз в год. Пациенты должны находиться под наблюдением эндокринолога, гастроэнтеролога, диетолога.

При этом необходимо проводить комплексное обследование для выявления развития инсулинзависимого сахарного диабета (гликемический профиль, уровень гликированного гемоглобина, тест на толерантность к глюкозе), а также обследование экзокринной функции поджелудочной железы (копрограмма, определение активности эластазы в кале) для решения вопроса о назначении заместительной ферментотерапии.

Необходимо обучить родителей определять глюкозу в плазме крови с помощью глюкометра и дать четкие рекомендации последующих действий в случае гипогликемии.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

### Информация о пациенте

Пациент Д., девочка, 27.08.2013 г.р. (1 год 4 месяца), поступила на обследование в эндокринологическое отделение ГБУЗ ДККБ 12.01.2015 г. с жалобами на пароксизмальные состояния, во время которых ребенок прерывает деятельность, опускает глаза, при этом отмечается периодическая задержка дыхания; ребенок бледнеет. Такое состояние возникает, как правило, при пробуждении, длится от минуты до пятнадцати минут, иногда сопровождается гиперсаливацией.

**Анамнез заболевания.** С рождения в периодах между кормлениями мама отмечает беспокойство ребенка продолжительностью до 30 минут. С 6 месяцев присоединились пароксизмальные состояния в виде задержки дыхания, ступора, побледнения кожных покровов, опускания глаз. В ходе обследования был установлен диагноз: Эпилепсия. Девочке назначена терапия депакином, которую она получала до января 2015 года. На фоне лечения приступы не отмечались, затем они снова возобновились с учащением и гиперсаливацией, без эффекта на повышение дозы депакина.

В декабре 2014 г. повторился приступ с потерей сознания, при обследовании в педиатрическом отделении государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Ленинградская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «Ленинградская ЦРБ» МЗ КК) выявлено снижение уровня глюкозы крови до 1,8 ммоль/л. Для дальнейшего обследования и уточнения диагноза больная была направлена неврологом в ГБУЗ ДККБ. В психоневрологическом отделении ГБУЗ ДККБ убедительных клинико-параклинических данных за эпилепсию не выявлено, паглюферал отменен, начато снижение дозы депакина. У ребенка выявлена стойкая флюктуирующая в течение дня гипогликемия, что потребовало дополнительного обследования в условиях эндокринологического отделения.

**Анамнез жизни.** Ребенок от первой нормально протекавшей беременности, роды первые, срочные. Масса тела при рождении 2690 г, длина 48 см, закричала сразу, к груди приложена на 1 сутки, грудь взяла охотно, на грудном вскармливании до 1 года 4 месяцев. Пациентка состо-

яла на диспансерном учете у невролога по поводу эпилепсии, ПЭП, ангиоспазма. Перенесла дважды острые респираторные инфекции средней тяжести (в феврале, марте 2014 г.), ларинготрахеит, выставлена ЦМВ инфекция.

**Аллергологический анамнез:** не отягощен.

**Наследственный анамнез:** со слов родителей не отягощен.

### Физикальная диагностика

При осмотре состояние по заболеванию было расценено как средней тяжести. Девочка правильного телосложения, пониженного питания. Показатели физического развития: рост — 83 см, вес — 9,3 кг. Кожные покровы бледно-розового цвета, чистые. Тургор тканей сохранен. Периферические лимфоузлы не увеличены. Отмечается задержка моторного развития — самостоятельно не ходит, самостоятельно не стоит. Дыхание через нос не затруднено. Слизистые полости рта и ротоглотки чистые, розовые. Перкуторно над легкими определяется ясный легочный звук, аускультативно — пуэрильное дыхание. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот симметричный, мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Область почек при осмотре не изменена, безболезненна при поколачивании.

### Предварительный диагноз

Эпилепсия. Врожденный гиперинсулинизм? Необходимо исключить надпочечниковую недостаточность?

### Временная шкала

Хронология развития болезни пациентки Д. и прогноз представлены на рисунке 2.



Рис. 2. Пациентка Д. Хронология развития болезни, основные события и прогноз.  
Fig. 2. Sequence of disease in patient D., key events and prognosis.

## **Диагностические процедуры** (проведены в стационаре ГБУЗ ДККБ)

### **Лабораторные исследования**

В общем анализе крови от 13.01.2015 г. (норма указана в скобках): анемия легкой степени (HGB — 96 г/л (100–140 г/л), MCH — 2,38 пг (22–30 пг). По данным многократного исследования глюкозы крови была выявлена стойкая гипогликемия натощак — 1,99 ммоль/л (2,8–4,4 ммоль/л); через 2 часа после еды — 1,3 ммоль/л. Проведенное мониторирование глюкометром в течение суток определило колебание глюкозы от 1,9 до 6,3 ммоль/л. Гормональные исследования от 13.01.2015 г.: кортизол в 7:00–17,6 мкг/дл (5,5–19,0 мкг/дл), кортизол в 21:00–10,9 мкг/дл (1,5–16,6 мкг/дл) — в норме; тиреотропный гормон 3,0442 мМЕ/мл (0,85–6,5 мМЕ/мл) — в норме. С-пептид — 0,58 нг/мл (0,78–5,19 нг/мл); лактат — 2,2 ммоль/л (0,5–2,2 ммоль/л). Иммуноферментные исследования от 13.01.2015 г. подтвердили врожденную ЦМВ инфекцию (ВПГ IgG 21,62 — положительные).

### **Инструментальные исследования**

**Электрокардиография** от 15.01.2015 г. — ЧСС 130–150 в минуту, ЭОС не отклонена, нарушение внутрижелудочковой проводимости по правой ножке пучка Гисса.

**Ультразвуковое исследование** от 17.01.2015 г.: вилочковая железа — не увеличена; размер надпочечников 11×4 мм, структурной патологии не выявлено; реактивные изменения печени, признаков изменений структур поджелудочной железы не выявлено.

ЭЭГ-видеомониторинг в течение 2-х часов с захватом дневного сна от 20.01.2015 г.: при продолженном ЭЭГ мониторировании эпилептиформной активности, эпилептических припадков, паттернов эпилептических припадков не выявлено.

### **Консультации специалистов**

**Невропатолог** (20.01.2015 г.): данных за эпилепсию в настоящее время нет.

**Инфекционист** (20.01.2015 г.): врожденная цитомегаловирусная инфекция.

### **Клинический диагноз**

Учитывая жалобы, данные анамнеза заболевания и объективного осмотра, данные дополнительного обследования: стойкую гипогликемию натощак (1,99 ммоль/л) и через 2 часа после еды (1,3 ммоль/л), а также положительную реакцию на терапию октреотидом в виде уменьшения гипогликемических состояний, был поставлен клинический диагноз: Врожденный гиперинсулинизм.

Минимальная церебральная дисфункция на фоне генетической патологии. Врожденная цитомегаловирусная инфекция. Анемия легкой степени.

### **Дифференциальная диагностика**

ВГИ, манифестирующий в неонатальном периоде, клинически проявляющийся тяжелыми гипогликемическими состояниями, протекающими с судорожным синдромом, требует дифференциальной диагностики с врожденными и синдромальными формами гипогликемии. Прежде всего это: врожденные дефекты β-окисления жирных кислот; синдромальные формы гиперинсулинизма (синдром Беквита — Видемана, синдром Сотоса, синдром Ашера и др.). Врожденные дефекты β-окисления жирных кислот, в отличие от ВГИ, в клинике имеют кардиомиопатию, а различные синдромальные формы гипогликемий проявляются характерными фенотипическими признаками. К примеру, синдром Беквита — Видемана характеризуется при рождении макросомией, наличием фетальных опухолей, характерной бороздкой на мочках ушей. Проведенные лабораторные и инструментальные исследования, а также консультации специалистов позволили подтвердить у пациентки диагноз ВГИ.

Дифференциальная диагностика ВГИ проводилась с гипогликемическими состояниями при инсулинпродуцирующих опухолях поджелудочной железы. Инсулинпродуцирующие опухоли поджелудочной железы возникают, как правило, в младшем школьном возрасте и на УЗИ имеют четкие признаки объемного образования поджелудочной железы. У нашей пациентки на УЗИ живота признаков изменений структур поджелудочной железы не выявлено.

### **Медицинские вмешательства**

В эндокринологическом отделении ГБУЗ ДККБ ребенку была назначена диета — частое, каждые 2 часа питание, в каждом приеме пищи должны быть легкоусвояемые углеводы. Октреотид в дозе 10 мкг 4 раза в день подкожно, с повышением дозы 25 мкг 4 раза в день подкожно.

### **Динамика и исходы**

С 26.03.2015 по 07.04.2015 г. девочка находилась в детском отделении ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, где после проведенной пробы с голоданием подтвержден диагноз: ВГИ. Назначено лечение прогликемом в дозировке 37,5 мг/сут (3,78 мг/кг/сут). На фоне проводимой терапии отмечилось урежение эпизодов гипогликемии, удлинение голодных промежутков. На фоне проводимого лечения суточные колебания глюкозы крови составили — от 3,9 до 6,0 ммоль/л.

Повторная госпитализация в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России рекомендована в сентябре 2016 года. Во время этой госпитализации терапия прогликемом была продолжена. Состояние ребенка было с положительной динамикой.

Госпитализация в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России состоялась в плановом порядке в сентябре 2017 года. У пациентки на фоне приема прогликема в дозе 68,75 мг/сут отмечена продолжительность голодного промежутка до 17,5 часа, при этом уровень глюкозы составил 3,6 ммоль/л, кетонемия не более — 1,0 ммоль/л, содержание инсулина в крови — 2,06 мкЕд/мл. Принято решение не проводить коррекцию препарата.

Последняя госпитализация девочки в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России была в октябре 2018 года. Проведенная проба с голоданием на фоне терапии прогликемом в дозе 3,6 мг/кг/сут констатировала у пациентки медикаментозную компенсацию заболевания. Девочка выписана с улучшением под наблюдение эндокринолога по месту жительства с рекомендацией: прием препарата прогликем в дозе 37,5 мг утром и 25 мг вечером непрерывно по жизненным показаниям. С 2019 года девочка наблюдается эндокринологом по месту жительства.

### Прогноз

У пациентки диагностирован ВГИ, диффузная форма. С помощью препарата прогликем в дозе 37,5 мг утром и 25 мг вечером достигнута медикаментозная компенсация заболевания. Девочка выписана с улучшением под наблюдение эндокринолога по месту жительства с рекомендацией: прием препарата прогликем в дозе 37,5 мг утром и 25 мг вечером непрерывно по жизненным показаниям.

Динамическое наблюдение пациентов с ВГИ, диффузной формой, проводится 1 раз в 3 месяца в первый год жизни, затем 1 раз в 6 месяцев до 3-х лет, затем, при компенсации, 1 раз в год. Диспансеризация данного пациента должна включать оценку физического и психического развития, а также лабораторные исследования гликемического профиля, проведение контрольной пробы с голоданием на фоне терапии. Коррекция дозы препарата проводится по уровню глюкозы и результатов обследования.

По данным литературы, в первые годы, на фоне назначенного лечения у пациентов эугликемия достигается в 50–60 % случаев, возможно возникновение гипогликемии в 30–40 %

и сахарного диабета в 10–20 % случаев. В пубертатном периоде возможно развитие сахарного диабета до 95 % случаев.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Причинами развития ВГИ, описанными в литературных источниках, являются мутации генов, участвующих в регуляции секреции инсулина: KCNJ11, ABCC8, GCK, GLUD1, HADH, UCP2, INSR, HNF4A, SLC16A1 [9].

В клинике заболевания периода новорожденности характерна тяжелая гипогликемия, купирующаяся высокими внутривенными дозами глюкозы. Поздно дебютирующее заболевание ВГИ может иметь легкую форму.

Диагностика ВГИ строится на характерных жалобах, судорожном синдроме, мышечной гипотонии. Отмечается потеря сознания, повышенный аппетит, прогрессирующий набор массы тела.

При сборе анамнеза жизни необходимо уточнить: особенности течения беременности для исключения гестационного диабета у матери; наличие асфиксии, внутриутробного сепсиса. В семейном анамнезе собирают сведения о близкородственных браках, о близких родственниках, страдающих гипогликемическим синдромом, данные о ранней младенческой смертности в роду.

При объективном осмотре необходимо обратить внимание на имеющиеся стигмы дисэмбриогенеза, обычно характерные для синдромальных форм ВГИ, а также антропометрические показатели.

Для выявления гипогликемии проводится суточный мониторинг гликемии с помощью портативных глюкометров каждые 1–2 часа и/или систем суточного мониторинга (CGMS). Такой гликемический профиль собирается от 1 до 3 суток. Диагностика ВГИ также включает пробу с голоданием. Продолжительность голодного промежутка зависит от возраста и веса ребенка.

После лабораторного подтверждения ВГИ и исключения вариантов транзиторных форм (ЗВУР, асфиксия при рождении) всем детям с ВГИ рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования для определения морфологической формы заболевания.

Дифференциальная диагностика морфологической формы ВГИ, а также визуализация патологического участка доступна с помощью позитронно-эмиссионной томографии с  $^{18}\text{F}$ -флюоро-Л-дигидроксифенилаланином ( $^{18}\text{F}$ -ДОПА ПЭТ). Захват изотопа клетками патологического фокуса значительно выше здоровых участков подже-

лудочной железы, что и позволяет локализовать пораженный участок. Исследования, проведенные в различных медицинских центрах, подтвердили достоверность данного метода для визуализации фокальных форм. По разным данным, чувствительность  $^{18}\text{F}$ -ДОПА ПЭТ составляет от 88 до 94 %, а специфичность — 100 % [12].

Достигнуть стойкой эугликемии на фоне нормального режима питания представляется основной задачей лечения ВГИ.

Оперативному лечению подлежат пациенты с фокальной формой ВГИ, при диффузной форме болезни — только с доказанной фармако-резистентностью. Объем оперативного вмешательства при фокальных формах — частичная резекция поджелудочной железы с удалением патологического фокуса. Исход операции — полное выздоровление. При диффузных формах — субтотальная панкреатэктомия.

Исход операции — в первые годы после оперативного лечения эугликемия (50–60 %), гипогликемия (30–40 %), сахарный диабет (10–20 %); при отдаленных наблюдениях — сахарный диабет до 95 %. Экзокринная недостаточность.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя приведенные случаи ВГИ, можно сделать вывод, что, несмотря на незначительную частоту встречаемости заболевания и достаточную гетерогенность, данные клинические случаи

подтверждают необходимость своевременной диагностики и лечения ВГИ у детей. Проведенное своевременное обследование и адекватное лечение позволяют достичь положительной динамики, профилактировать неврологические осложнения, снижают риск инвалидизации пациентов, в последующем дают возможность социализации.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законных представителей пациентов (родителей) получены письменные информированные добровольные согласия на публикацию описания клинических случаев в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания родителями пациентов в случаях № 1 и 2 — 15.12.2020 г.).

## INFORMED CONSENT

The patients' legal representatives (parents) provided free written informed consents for the clinical case description in a medical journal, including its electronic version (signed by parents on 15.12.2020 for both cases).

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

## FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De León D.D., Stanley C.A. Mechanisms of Disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2007; 3(1): 57–68. DOI: 10.1038/ncpendmet0368
2. Lin L., Shen F., Yang Q., Yi S., Qin Z., Zhang Q., Luo J., Gao X., He S. Analysis of genetic variants in four children with congenital hyperinsulinemia. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2021; 38(7): 635–638. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20200520-00358
3. Flanagan S.E., Clauin S., Bellanné-Chantelot C., de Lonlay P., Harries L.W., Gloyn A.L., Ellard S. Update of mutations in the genes encoding the pancreatic beta-cell K(ATP) channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and sulfonylurea receptor 1 (ABCC8) in diabetes mellitus and hyperinsulinism. *Hum. Mutat.* 2009; 30(2): 170–180. DOI: 10.1002/humu.20838
4. Kapoor R.R., Flanagan S.E., James C., Shield J., Ellard S., Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch. Dis. Child.* 2009; 94(6): 450–457. DOI: 10.1136/adc.2008.148171
5. Zelent D., Najafi H., Odili S., Buettger C., Weik-Collins H., Li C., Doliba N., Grimsby J., Matschinsky F.M. Glucokinase and glucose homeostasis: proven concepts and new ideas. *Biochem. Soc. Trans.* 2005; 33(Pt1): 306–310. DOI: 10.1042/BST0330306
6. Christesen H.B., Brusgaard K., Beck Nielsen H., Brock Jacobsen B. Non-insulinoma persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia caused by an activating glucokinase mutation: hypoglycaemia unawareness and attacks. *Clin. Endocrinol (Oxf).* 2008; 68(5): 747–755. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03184.x
7. Houghton J.A., Banerjee I., Shaikh G., Jabbar S., Laver T.W., Cheesman E., Chinoy A., Yau D., Salomon-Estebanez M., Dunne M.J., Flanagan S.E. Unravelling the genetic causes of mosaic islet morphology in congenital hyperinsulinism. *J. Pathol. Clin. Res.* 2020; 6(1): 12–16. DOI: 10.1002/cjp2.144
8. Galcheva S., Demirbilek H., Al-Khawaga S., Hussain K. The Genetic and Molecular Mechanisms of Congenital Hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 111. DOI: 10.3389/fendo.2019.00111
9. Rosenfeld E., Ganguly A., De Leon D.D. Congenital hyperinsulinism disorders: Genetic and clinical characteristics. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2019; 181(4): 682–692. DOI: 10.1002/ajmg.c.31737

10. Lord K., De León D.D. Hyperinsulinism in the Neonate. *Clin. Perinatol.* 2018; 45(1): 61–74. DOI: 10.1016/j.clp.2017.10.007
11. Перминова А.А. Патофизиологические и морфологические аспекты врожденного гиперинсулинизма (обзор литературы). *Трансляционная медицина.* 2020; 7(2): 12–20. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-2-12-20
12. Hardy O.T., Hernandez-Pampaloni M., Saffer J.R., Scheuermann J.S., Ernst L.M., Freifelder R., Zhuang H., MacMullen C., Becker S., Adzick N.S., Divgi C., Alavi A., Stanley C.A. Accuracy of [18F]fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92(12): 4706–4711. DOI: 10.1210/jc.2007-1637
13. Demirbilek H., Hussain K. Congenital Hyperinsulinism: Diagnosis and Treatment Update. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2017; 9(Suppl 2): 69–87. DOI: 10.4274/jcrpe.2017.S007
14. Сухоцкая А.А., Баиров В.Г., Никитина И.Л., Митрофанова Л.Б., Перминова А.А., Рыжкова Д.В. Врожденный гиперинсулинизм у новорожденных и детей раннего возраста: состояние проблемы и результаты хирургического лечения. *Медицинский Совет.* 2021; 11: 226–239. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-11-226-239
15. Сухоцкая А.А., Баиров В.Г., Никитина И.Л., Рыжкова Д.В., Митрофанова Л.Б., Амидхонова С.А. Хирургическое лечение врожденного гиперинсулинизма: предварительный анализ. *Детская хирургия.* 2019; 23(3): 124–127. DOI: 10.18821/1560-9510-2019-23-3-124-127
16. Солнцева А.В., Волкова Н.В. Лечение врожденного гиперинсулинизма у детей: реальность и перспективы. *Рецепт.* 2020; 23(2–3): 395–405. DOI: 10.34883/PI.2020.2.2.046

## REFERENCES

1. De León D.D., Stanley C.A. Mechanisms of Disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2007; 3(1): 57–68. DOI: 10.1038/ncpendmet0368
2. Lin L., Shen F., Yang Q., Yi S., Qin Z., Zhang Q., Luo J., Gao X., He S. Analysis of genetic variants in four children with congenital hyperinsulinemia. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2021; 38(7): 635–638. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20200520-00358
3. Flanagan S.E., Clauin S., Bellanné-Chantelot C., de Lonlay P., Harries L.W., Gloyn A.L., Ellard S. Update of mutations in the genes encoding the pancreatic beta-cell K(ATP) channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and sulfonylurea receptor 1 (ABCC8) in diabetes mellitus and hyperinsulinism. *Hum. Mutat.* 2009; 30(2): 170–180. DOI: 10.1002/humu.20838
4. Kapoor R.R., Flanagan S.E., James C., Shield J., Ellard S., Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch. Dis. Child.* 2009; 94(6): 450–457. DOI: 10.1136/adc.2008.148171
5. Zelent D., Najafi H., Odili S., Buettger C., Weik-Collins H., Li C., Doliba N., Grimsby J., Matschinsky F.M. Glucokinase and glucose homeostasis: proven concepts and new ideas. *Biochem. Soc. Trans.* 2005; 33(Pt1): 306–310. DOI: 10.1042/BST0330306
6. Christesen H.B., Brusgaard K., Beck Nielsen H., Brock Jacobsen B. Non-insulinoma persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia caused by an activating glucokinase mutation: hypoglycaemia unawareness and attacks. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2008; 68(5): 747–755. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03184.x
7. Houghton J.A., Banerjee I., Shaikh G., Jabbar S., Laver T.W., Cheesman E., Chinoy A., Yau D., Salomon-Estebanez M., Dunne M.J., Flanagan S.E. Unravelling the genetic causes of mosaic islet morphology in congenital hyperinsulinism. *J. Pathol. Clin. Res.* 2020; 6(1): 12–16. DOI: 10.1002/cjp2.144
8. Galcheva S., Demirbilek H., Al-Khawaga S., Hussain K. The Genetic and Molecular Mechanisms of Congenital Hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 111. DOI: 10.3389/fendo.2019.00111
9. Rosenfeld E., Ganguly A., De Leon D.D. Congenital hyperinsulinism disorders: Genetic and clinical characteristics. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2019; 181(4): 682–692. DOI: 10.1002/ajmg.c.31737
10. Lord K., De León D.D. Hyperinsulinism in the Neonate. *Clin. Perinatol.* 2018; 45(1): 61–74. DOI: 10.1016/j.clp.2017.10.007
11. Perminova A.A. Pathophysiological and morphological aspects of congenital hyperinsulinism. Review. *Translational Medicine.* 2020; 7(2): 12–20 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-2-12-20
12. Hardy O.T., Hernandez-Pampaloni M., Saffer J.R., Scheuermann J.S., Ernst L.M., Freifelder R., Zhuang H., MacMullen C., Becker S., Adzick N.S., Divgi C., Alavi A., Stanley C.A. Accuracy of [18F]fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92(12): 4706–4711. DOI: 10.1210/jc.2007-1637
13. Demirbilek H., Hussain K. Congenital Hyperinsulinism: Diagnosis and Treatment Update. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2017; 9(Suppl 2): 69–87. DOI: 10.4274/jcrpe.2017.S007
14. Sukhotskaya A.A., Bairov V.G., Nikitina I.L., Mitrofanova L.B., Perminova A.A., Ryzhkova D.V. Congenital hyperinsulinism in newborns and young children: the state of the problem and the results of surgical treatment. *Medical Council.* 2021; 11: 226–239 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-11-226-239
15. Sukhotskaya A.A., Bairov V.G., Nikitina I.L., Ryzhkova D.V., Mitrofanova L.B., Amidkhonova S.A. Surgical

treatment of the congenital hyperinsulinism: a preliminary analysis. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2019; 23(3): 124–127 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/1560-9510-2019-23-3-124-127

16. Solntsova A., Volkava N. Treatment of Congenital Hyperinsulinism in Children: Reality and Prospects. *Рецепт*. 2020; 23(2–3): 395–405 (In Russ., English abstract). DOI: 10.34883/PI.2020.2.2.046

## ВКЛАД АВТОРОВ

### Черняк И.Ю.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых задач.

Проведение исследования — непосредственное проведение исследования, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование материала — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

### Клещенко Е.И.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование материала — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

### Алексеенко А.С.

Разработка концепции — развитие ключевых задач.

Проведение исследования — непосредственное проведение исследования (обследование, ведение

и участие в оперативном лечении пациента) анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование материала — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

### Шадрина Э.М.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование материала — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

### Головенко И.М.

Проведение исследования — непосредственное проведение исследования, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование материала — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

### Chernyak I.Yu.

Conceptualisation — statement and development of key objectives.

Conducting research — direct conduct of research, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

### Kleshchenko E.I.

Conceptualisation — statement and development of key objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

### Alekseenko A.S.

Conceptualisation — development of key objectives.

Conducting research — direct conduct of research (examination, surgery and patient management), data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

**Shadrina E.M.**

Conceptualisation — statement and development of key objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

**Golovenko I.M.**

Conducting research — direct conduct of research, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**Черняк Ирина Юрьевна** — кандидат медицинских наук; заведующая эндокринологическим отделением государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края; главный внештатный детский специалист эндокринолог Министерства здравоохранения Краснодарского края; ассистент кафедры педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0180-904x>

**Клещенко Елена Ивановна** — доктор медицинских наук, профессор; главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края; заведующая кафедрой педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0322-4715>

**Шадрина Элина Михайловна\*** — кандидат медицинских наук, доцент; врач физиотерапевт государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края; доцент кафедры педиатрии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: [lmshadr@list.ru](mailto:lmshadr@list.ru); тел.: +7 (961) 859-77-63;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия.

<https://orcid.org/0000-0002-4676-9937>

**Irina Yu. Chernyak** — Cand. Sci. (Med.), Head of the Endocrinology Unit, Children's Territorial Clinical Hospital; Chief External Specialist (paediatric endocrinology), Ministry of Health of Krasnodar Krai; Research Assistant, Chair of Paediatrics with course of neonatology at the School of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0180-904x>

**Elena I. Kleshchenko** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Children's Territorial Clinical Hospital; Head of the Chair of Paediatrics with course of neonatology at the School of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0322-4715>

**Elina M. Shadrina\*** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Physician (physiotherapy), Children's Territorial Clinical Hospital; Assoc. Prof., Chair of Paediatrics No. 1, Kuban State Medical University.

Contact information: e-mail: [lmshadr@list.ru](mailto:lmshadr@list.ru); tel.: +7 (961) 859-77-63;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-4676-9937>

**Алексеенко Алина Сергеевна** — врач-педиатр педиатрического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-3497-225X>

**Головенко Ирина Михайловна** — врач эндокринологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-6672-2087>

**Alina S. Alekseenko** — Physician (paediatrics), Children's Territorial Clinical Hospital.

<https://orcid.org/0000-0002-3497-225X>

**Irina M. Golovenko** — Physician, Endocrinology Unit, Children's Territorial Clinical Hospital.

<https://orcid.org/0000-0002-6672-2087>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

# ГИПЕРКАТЕХОЛАМИНЕМИЯ ПРИ СТРЕССОВОМ НЕДЕРЖАНИИ МОЧИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ НЕРАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.Х. Каде\*, Д.Н. Казанчи, П.П. Поляков, С.А. Занин, П.А. Гаврикова, З.О. Катани, К.М. Черныш

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д.4, г. Краснодар, 350063, Россия*

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Недержание мочи сопряжено с хроническим психоэмоциональным стрессом. Коррекция стресса должна быть компонентом комплексного лечения недержания мочи.

**Цель исследования** — оценка степени гиперкатехоламинемии и ее изменений при повторных курсах ТЭС-терапии при стрессовом недержании мочи.

**Методы.** 100 пациенток со стрессовым недержанием мочи разделены на группу сравнения, две основные группы. Основная группа 1 ( $n = 30$ ) получала современное стандартное лечение в комбинации с ТЭС-терапией. ТЭС-терапия проводилась тремя курсами (1 сеанс в день в течение 7 дней) — первый курс при поступлении, второй — через 3 месяца после первого курса, третий — через 6 месяцев после первого курса. Основная группа 2 ( $n = 40$ ) получала современное стандартное лечение в комбинации с ТЭС-терапией в виде двух коротких курсов (2 сеанса в день в течение 7 дней), первый курс — при поступлении, второй — через 6 месяцев после первого. В группе сравнения ( $n = 30$ ) проводилось только стандартное лечение. Концентрация катехоламинов оценивалась в каждой группе в динамике.

**Результаты.** До лечения концентрация катехоламинов во всех группах была более чем в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев. В группе сравнения концентрация адреналина и норадреналина к 6 месяцу исследования была выше, чем у здоровых добровольцев, на 71,2% ( $p < 0,05$ ) и на 84,0% ( $p < 0,05$ ) соответственно. В основной группе 1 концентрация адреналина была выше в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ), концентрация норадреналина в 1,5 раза выше ( $p < 0,05$ ), чем у здоровых добровольцев. В основной группе 2 концентрация адреналина была выше на 12,5% ( $p < 0,05$ ), концентрация норадреналина на 2,4% ( $p = 0,15$ ), чем у здоровых добровольцев.

**Заключение.** Применение ТЭС-терапии воздействует на гиперкатехоламинемии при недержании мочи, что отражает благоприятное гомеостатическое воздействие лечебного метода на нейроиммуноэндокринную регуляцию.

**Ключевые слова:** ТЭС-терапия, стрессовое недержание мочи, адреналин, норадреналин, симпатoadренальная система

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

**Для цитирования:** Каде А.Х., Казанчи Д.Н., Поляков П.П., Занин С.А., Гаврикова П.А. Катани З.О., Черныш К.М. Гиперкатехоламинемия при стрессовом недержании мочи и возможности его патогенетического лечения: экспериментальное нерандомизированное

исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(2): 118–130. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-2-118-130>

Поступила 23.12.2021

Принята после доработки 01.03.2022

Опубликована 28.04.2022

# HYPERCATECHOLAMINAEMIA IN STRESS URINARY INCONTINENCE AND ITS PATHOGENETIC TREATMENT PERSPECTIVES: AN EXPERIMENTAL NON-RANDOMISED STUDY

Azamat Kh. Kade\*, Djanetta N. Kazanchi, Pavel P. Polyakov, Sergey A. Zanin,  
Polina A. Gavrikova, Zorik O. Katani, Kristina M. Chernysh

*Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia*

## ABSTRACT

**Background.** Urinary incontinence is associated with chronic psycho-emotional stress. Stress management should be part of a comprehensive treatment for urinary incontinence.

**Objectives.** An assessment of hypercatecholaminaemia severity and dynamics in repeated courses of TES therapy for stress urinary incontinence.

**Methods.** A total of 100 stress urinary incontinence patients were divided between a comparison and two main cohorts. Main cohort 1 ( $n = 30$ ) received a modern standard treatment in combination with TES therapy. TES therapy was performed in three courses (1 session per day for 7 days): course 1 on admission, course 2 in 3 months after course 1, course 3 in 6 months after course 1. Main cohort 2 ( $n = 40$ ) received a modern standard treatment in combination with two short courses of TES-therapy (2 sessions per day for 7 days): course 1 on admission, course 2 in 6 months after course 1. The comparison cohort ( $n = 30$ ) only had standard treatment. Catecholamine concentrations were assessed over time in each cohort.

**Results.** Catecholamine concentrations were >2 times higher before treatment in all cohorts vs. healthy volunteers. The comparison cohort revealed adrenaline and noradrenaline concentrations 71.2% ( $p < 0.05$ ) and 84.0% ( $p < 0.05$ ) higher vs. healthy volunteers, respectively, by month 6 of the trial. Main cohort 1 had the concentrations of adrenaline and noradrenaline 2.1 ( $p < 0.05$ ) and 1.5 ( $p < 0.05$ ) times higher, respectively, vs. healthy volunteers. Main cohort 2 showed an adrenaline concentration 12.5% ( $p < 0.05$ ) and noradrenaline — 2.4% higher ( $p = 0.15$ ) vs. healthy volunteers.

**Conclusion.** TES therapy affects urinary incontinence hypercatecholaminaemia, demonstrating a favourable homeostatic impact on neuroimmunoendocrine regulation.

**Keywords:** TES therapy, stress urinary incontinence, adrenaline, noradrenaline, sympathoadrenal system.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Kade A.Kh., Kazanchi D.N., Polyakov P.P., Zanin S.A., Gavrikova P.A., Katani Z.O., Chernysh K.M. Hypercatecholaminaemia in stress urinary incontinence and its pathogenetic treatment perspectives: an experimental non-randomised study. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022; 29(2): 118–130. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-2-118-130>

Submitted 23.12.2021

Revised 01.03.2022

Published 28.04.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Стрессовое недержание мочи является серьезной проблемой современной медицины [1–4]. Необходим поиск профилактических и лечебных подходов. Комплексное лечение недержания мочи должно включать стресс-лимитирующие мероприятия, так как одним из опасных последствий недержания является хронический психоэмоциональный стресс. Ассоциация стрессового недержания мочи с тревогой и депрессией показана в популяционных исследованиях [5, 6].

Транскраниальная электростимуляция (ТЭС-терапия) является неинвазивным методом активации опиоидергических, дофаминергических, серотонинергических и прочих стресс-лимитирующих систем мозга [7]. Необходимо изучение стресс-лимитирующего эффекта ТЭС-терапии, в частности оценка влияния на гиперактивацию симпатoadrenalовой системы при стрессовом недержании мочи.

**Цель исследования** — оценка степени гиперкатехоламинемии и ее изменений при повторных курсах ТЭС-терапии при стрессовом недержании мочи.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено нерандомизированное контролируемое когортное исследование 100 пациенток со стрессовым недержанием мочи.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения

В исследование включены все пациентки, давшие информированное согласие на участие в исследовании, со стрессовым недержанием мочи. Возраст пациенток от 40 до 50 лет (средний возраст — 45 лет).

Критерии включения здоровых добровольцев: женский пол, добровольное информированное согласие на участие в исследовании, отсутствие в анамнезе урологической, гинекологической, сердечно-сосудистой, эндокринной патологии. Возраст здоровых добровольцев от 40 до 50 лет (средний возраст — 45 лет).

#### Критерии невключения

Пациентки с тяжелой кардиологической и эндокринологической патологией в исследование не включались, пациентки с анатомическими тазовыми дефектами в исследование не включались, пациентки, которым требовалось оператив-

ное вмешательство для коррекции стрессового недержания мочи в исследование не включались (рис. 1).

### Условия проведения

Исследование проведено на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 12 города Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ГП № 12 г. Краснодара» МЗ КК) и кафедры общей и клинической патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

### Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с сентября 2018 по ноябрь 2021 г.

### Описание медицинского вмешательства

Всем пациенткам группы сравнения и основных групп проводилось лечение согласно современным рекомендациям<sup>1</sup> [8]. Медикаментозная терапия включала миотропные спазмолитики и/или конкурентные антагонисты мускариновых рецепторов (оксибутинина хлорид, солифенацина сукцинат, дифенилтропина хлорид), блокаторы постсинаптических  $\beta_1$ -адренорецепторов (афлуозин, доксазозин, тамсулозин, силодозин), миорелаксанты центрального действия (баклофен), аналоги вазопрессина (десмопрессин), ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил). Электростимуляция мышц тазового дна не применялась.

Пациенткам основных групп к стандартному лечению добавлялась ТЭС-терапия. ТЭС-терапия осуществлялась при помощи аппарата «Трансаир-03» (Санкт-Петербург, Россия). Описание процедуры приведено в таблице 1.

### Исходы исследования

#### Основной исход исследования

Основным исходом исследования явилась эффективность снижения уровня норадреналина и адреналина после ТЭС-терапии.

#### Дополнительный исход исследования

Дополнительным исходом являлась динамика снижения количества мочеиспусканий в течение дня.

<sup>1</sup> EAU Guidelines on Urinary Incontinence in Adults; 2020. Available: <https://d56bochlqxqz.cloudfront.net/media/EAU-Guidelines-on-Urinary-Incontinence-2020.pdf>

Таблица 1. Параметры ТЭС-терапии  
Table 1. TES therapy parameters

Параметр процедуры	Описание
Время сеанса	Первый сеанс — 15 минут, следующие сеансы — 45 минут
Размещение электродов	На лбу и сосцевидных отростках
Длительность импульса	3,75 ± 0,25 мс
Величина суммарного тока	3 мА

### Анализ в подгруппах

Все пациентки были разделены на три группы без выделения подгрупп в зависимости от отсутствия или наличия ТЭС-терапии и режима проведения ТЭС-терапии. В группе сравнения ( $n = 30$ ) осуществлялась только современная стандартная терапия. В основных группах ( $n = 70$ ) осуществлялась ТЭС-терапия вместе с современной стандартной терапией. В основной группе 1 ( $n = 30$ ) были проведены 3 курса ТЭС-терапии. Первый курс проводился при поступлении, второй — через 3 месяца после первого, третий — через 6 месяцев после первого. Каждый курс включал проведение ТЭС-терапии один раз в день в течение 7 дней. В основной группе 2 ( $n = 40$ ) были проведены 2 курса ТЭС-терапии. Первый курс проводился при поступлении, второй — через 6 месяцев после первого. Каждый курс включал проведение ТЭС-терапии два раза в день в течение 7 дней. Здоровые добровольцы ( $n = 20$ ) не получали терапии.

### Методы регистрации исходов

Оценивалась концентрация катехоламинов в плазме методом высокоэффективной жидкостной хроматографии до лечения, на 7-й день лечения [9]. Данная концентрация повторно измерялась через 3 месяца в группах сравнения, основной 2 и 3, через 6 месяцев во всех группах. Уровень адреналина и норадреналина измерялся один раз у здоровых добровольцев.

### Статистический анализ

#### Принципы расчета размера выборки

Предварительно размер выборки не рассчитывался. В исследовании были включены 100 пациенток согласно критериям, приведенным выше. Такой размер выборки мы считаем достаточным на основании данных литературы и наших предшествующих работ [7].

#### Методы статистического анализа данных

Статистический анализ осуществлялся при помощи R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, версия 3.5.2. Гипотеза о нормальности распределения не проверялась. Данные представлены в виде медианы и квартилей

(Me (Q1; Q3)). Критерий Манна — Уитни применялся для сравнения параметров независимых групп, критерий Вилкоксона — для сравнения зависимых. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Участники исследования

Всего в первоначальный скрининг включены 129 пациенток, 29 пациенток были исключены согласно описанным критериям, в исследовании включены 100 пациенток согласно описанным критериям (рис. 1).

По сопутствующим нозологиям и фармакотерапии группы были сопоставимы (табл. 2).

#### Основные результаты исследования

Концентрация адреналина и норадреналина у здоровых добровольцев приведена в таблице 3.

Концентрация адреналина в основной группе 1 до лечения превышала концентрацию у здоровых добровольцев в 2,8 раза ( $p < 0,05$ ), концентрация норадреналина — в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ).

Концентрация адреналина в основной группе 2 до лечения превышала концентрацию у здоровых добровольцев в 3,3 раза ( $p < 0,05$ ), концентрация норадреналина — в 3,0 раза ( $p < 0,05$ ).

Динамика изменений адреналина и норадреналина в группах приведена в таблицах 4–6.

Концентрация адреналина в группе сравнения до лечения превышала концентрацию у здоровых добровольцев в 2,7 раза ( $p < 0,05$ ), концентрация норадреналина — в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ).

Концентрация адреналина в группе сравнения на 7 день лечения снизилась на 3,5% по сравнению с 1 днем ( $p = 0,4$ ). Концентрация норадреналина в группе сравнения на 7-й день лечения повысилась на 3,3% от исходного ( $p = 0,17$ ).

Концентрация адреналина в группе сравнения на 3-й месяц наблюдения снизилась на 7,5% от исходного ( $p < 0,05$ ). Концентрация норадреналина в группе сравнения на 3-й месяц наблюдения снизилась на 10,7% от исходного ( $p < 0,05$ ).

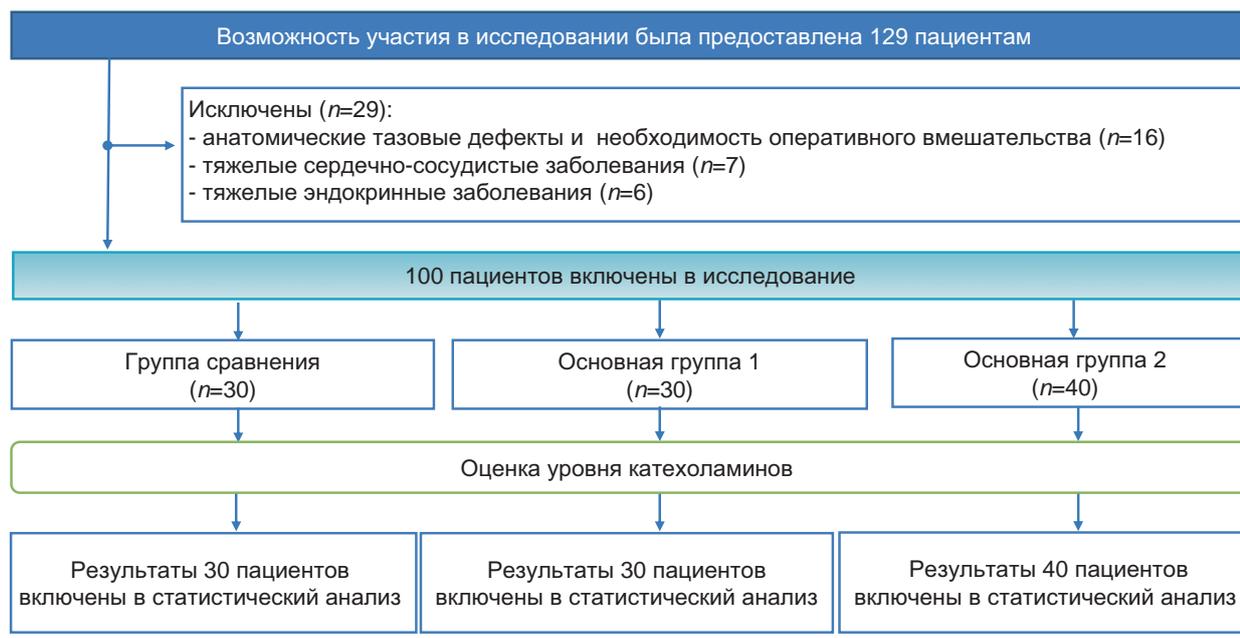


Рис. 1. Блок-схема исследования.  
Fig. 1. Experimental design flowchart.

Таблица 2. Сравнение групп до начала исследования  
Table 2. Pre-trial cohort comparison

Параметр	Группа сравнения	Основная группа 1	Основная группа 2
<i>Сопутствующие заболевания</i>			
Артериальная гипертензия, %	85	85	90
Аутоиммунный тиреодит, гипотиреоз, %	35	45	45
Сахарный диабет 2-го типа, вне декомпенсации, %	37	30	30
Железодефицитная анемия, %	20	25	30
<i>Принимаемые препараты</i>			
Антигипертензивная терапия, %	85	85	90
В том числе кардиоселективные бета-адреноблокаторы, %	20	25	30
Пероральные сахароснижающие препараты, %	37	30	30
Поддерживающая терапия L-тироксином, %	35	45	45
Пероральный прием препаратов железа, %	20	25	30

Таблица 3. Плазменная концентрация катехоламинов до лечения у пациенток всех групп и у здоровых добровольцев  
Table 3. Pre-trial plasma catecholamine in all cohorts and healthy volunteers

Параметр	Плазменная концентрация адреналина, пг/мл	Плазменная концентрация норадреналина, пг/мл
Здоровые добровольцы	204,5 (195,6–215,6)	6,25 (5,6–6,8)
Группа сравнения	555,2 (471,2–635,4)*	14,9 (13,5–16,3)*
Основная группа 1	580,0 (361,5–659,0)*	15,2 (11,0–16,5)*
Основная группа 2	679,7 (517,0–713,7)*	18,9 (14,9–21,9)*

Примечание: по сравнению с уровнем у здоровых добровольцев \* $p < 0,05$ .  
Note: compared to healthy volunteers \* $p < 0.05$ .

Таблица 4. Динамика изменений концентрации катехоламинов в группе сравнения  
Table 4. Catecholamine dynamics in comparison cohort

Параметр	До лечения	7 день	3 месяц	6 месяц
Плазменная концентрация адреналина, пг/мл	555,2 (471,2–635,4)	535,5 (457,2–632,2)*	513,6 (474,9–533,3)**	350 (342,0–456,1)**
Плазменная концентрация норадреналина, пг/мл	14,9 (13,5–16,3)	15,4 (13,5–16,3)***	13,3 (12,4–13,9)**	11,5 (10,5–12,4)**

Примечание: по сравнению с уровнем до лечения \*  $p = 0,4$ , \*\*  $p < 0,05$ , \*\*\*  $p = 0,17$ .

Note: compared to pre-treatment \* —  $p = 0.4$ , \*\* —  $p < 0.05$ , \*\*\* —  $p = 0.17$ .

Таблица 5. Динамика изменений концентрации катехоламинов в основной группе 1  
Table 5. Catecholamine dynamics in main cohort 1

Параметр	Плазменная концентрация адреналина, пг/мл	Плазменная концентрация норадреналина, пг/мл
До лечения	580,0 (361,5–659,0)	15,2 (11,0–16,5)
7 -й день	470,9 (361,5–601,0)*	14,5 (10,6–15,5)*
До второго курса ТЭС-терапии (3 -й месяц)	485,5 (364,8–600,0)	13,7 (10,9–14,6)
После второго курса ТЭС-терапии (3-й месяц)	490 (341,3–658,2)**	12,5 (11,5–14,5)***
До третьего курса ТЭС-терапии (6-й месяц)	497,8 (372,4–644,0)	12,6 (11,6–14,1)
После третьего курса ТЭС-терапии (6-й месяц)	420,3 (311,0–534,9)*	9,5 (7,4–10,1)*

Примечание: по сравнению с уровнем до начала курса \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p = 0,5$ , \*\*\*  $p = 0,8$ .

Note: compared to pre-treatment \* —  $p < 0.05$ , \*\* —  $p = 0.5$ , \*\*\* —  $p = 0.8$ .

Таблица 6. Динамика изменений концентрации катехоламинов в основной группе 2  
Table 6. Catecholamine dynamics in main cohort 2

Параметр	Плазменная концентрация адреналина, пг/мл	Плазменная концентрация норадреналина, пг/мл
До лечения	679,7 (517,0–713,7)	18,9 (14,9–21,9)
7-й день	536,5 (478,0–599,2)*	16,5 (12,8–19,1)*
6-й месяц	230,0 (207,2–304,2)*	6,4 (6,0–7,6)*

Примечание: по сравнению с уровнем до лечения \*  $p < 0,05$ .

Note: compared to pre-treatment \*  $p < 0,05$ .

Концентрация адреналина в группе сравнения на 6-й месяц наблюдения снизилась на 36,9% от исходного ( $p < 0,05$ ). Концентрация норадреналина в группе сравнения на 6-й месяц наблюдения снизилась на 22,8% от исходного ( $p < 0,05$ ).

Концентрация адреналина в основной группе 1 на 7-й день, то есть после первого курса ТЭС-терапии, снизилась на 18,8% от исходного ( $p < 0,05$ ). Концентрация норадреналина в основной группе 1 на 7-й день снизилась на 4,9% от исходного ( $p < 0,05$ ).

Концентрация адреналина в основной группе 1 после второго курса ТЭС-терапии (3-й месяц) мало изменилась по сравнению с уровнем до начала курса (повышение на 0,9%,  $p = 0,5$ ). Концентрация норадреналина в основной группе 1 после второго курса ТЭС-терапии снизилась на 8,4% от исходного ( $p = 0,8$ ).

Концентрация адреналина в основной группе 1 после третьего курса ТЭС-терапии (6-й месяц) снизилась на 15,6% от уровня до начала курса

( $p < 0,05$ ). Концентрация норадреналина в основной группе 1 на 6-й месяц снизилась на 24,6% ( $p < 0,05$ ).

Концентрация адреналина в основной группе 2 на 7-й день, то есть после первого курса ТЭС-терапии, снизилась на 21,1% от исходного ( $p < 0,05$ ). Концентрация норадреналина в основной группе 2 на 7-й день снизилась на 12,7% от исходного ( $p < 0,05$ ).

Концентрация адреналина в основной группе 2 на 6-й месяц, то есть после второго курса ТЭС-терапии, снизилась на 66,2% от исходного ( $p < 0,05$ ). Концентрация норадреналина в основной группе 2 на 6-й месяц снизилась на 66,1% от исходного ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, динамика снижения уровня катехоламинов была более выраженной у пациенток в основной группе 2, получавших ТЭС-терапию. На 6-й месяц концентрация адреналина в группе сравнения (табл. 7) была все еще выше, чем у здоровых добровольцев, на 71,2% ( $p < 0,05$ ), концентрация норадреналина — на 84,0% ( $p < 0,05$ ).

Таблица 7. Уровень катехоламинов у пациенток всех групп к концу периода наблюдения (6-й месяц) и у здоровых добровольцев

Table 7. End of follow-up (month 6) catecholamine in all cohorts and healthy volunteers

Параметр	Плазменная концентрация адреналина, пг/мл	Плазменная концентрация норадреналина, пг/мл
Здоровые добровольцы	204,5 (195,6–215,6)	6,3 (5,6–6,8)
Группа сравнения	350,0 (342,0–456,1)*	11,5 (10,5–12,4)*
Основная группа 1	420,3 (311,0–534,9)*	9,5 (7,4–10,1)*
Основная группа 2	230,0 (207,2–304,2)*	6,4 (6,0–7,6)**

Примечание: по сравнению с уровнем у здоровых добровольцев \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p = 0,15$ .

Note: compared to healthy volunteers \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p = 0,15$ .

Таким образом, применение стандартной терапии не корректирует гиперкатехоламинемия у пациенток с недержанием мочи в полной мере.

После трех курсов ТЭС-терапии по 1 сеансу в день (основная группа 1) на 6-й месяц концентрация адреналина в группе с ТЭС-терапией была в 2,1 раза выше, чем у здоровых добровольцев ( $p < 0,05$ ). Концентрация норадреналина была в 1,5 раза выше показателей здоровых добровольцев ( $p < 0,05$ ).

После двух курсов ТЭС-терапии по 2 сеанса в день (основная группа 2) на 6-й месяц концентрация адреналина в группе с ТЭС-терапией была выше, чем у здоровых добровольцев на 12,5% ( $p < 0,05$ ). Концентрация норадреналина мало отличалась от показателей здоровых добровольцев ( $p = 0,15$ ).

Таким образом, применение ТЭС-терапии в режиме повторных коротких курсов воздействует на гиперкатехоламинемия у пациенток со стрессовым недержанием мочи.

#### Дополнительные результаты и нежелательные явления исследования

Количество произвольных мочеиспусканий в течение дня в группе сравнения до лечения составляло 10 (10–12), через 3 месяца — 3 (3–4), через 6 месяцев произвольные мочеиспускания прекратились. В основной группе 1 количество дневных произвольных мочеиспусканий уменьшилось с 10 (10–10,75) до 3 (3–4) на 3-й месяц (после второго курса ТЭС-терапии) и прекратилось через 6 месяцев. В основной группе 2 количество дневных мочеиспусканий уменьшилось с 10 (10–12) до 2 (2–3) на 6-й месяц (после второго курса ТЭС-терапии). Нежелательных явлений не было выявлено.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

##### Резюме основного результата исследования

В работе показано гомеостатическое влияние ТЭС-терапии на повышенный плазменный уро-

вень (следовательно, гиперфункцию) адреналина и норадреналина при стресс-ассоциированном недержании мочи.

##### Обсуждение основного результата исследования

Активация стресс-реализующих систем, среди которых симпатoadреналовая, наблюдается при многих патологиях. В частности, как показывает наша работа, повышенный уровень катехоламинов наблюдается при стресс-ассоциированном недержании мочи. В патогенезе заболевания важную роль играет нейроиммунно-эндокринная дисрегуляция, которая негативно влияет на все уровни регуляции процесса мочеиспускания и на исполнительные структуры. Катехоламины наряду с дофамином, серотонином, эндогенными опиоидами участвуют в центральной обработке информации. Применение ингибиторов обратного захвата моноаминов (в том числе подавление норэпинефринового транспортера) предполагается как лечебная стратегия при стрессовом недержании мочи [10]. С другой стороны, адренергическая трансмиссия играет значительную роль на уровне исполнительного органа. Препараты, воздействующие на  $\beta_3$ -адренорецепторы (мирабегрон), применяются для терапии гиперактивности мочевого пузыря, а  $\beta$ -адренергические препараты (причем как агонисты, так и антагонисты) относятся к числу тех препаратов, которые повышают риск стрессового недержания мочи [1–4, 10]. Кроме мышечной дисфункции важную роль играет тесно связанная с ней гиперчувствительность мочевого пузыря. На молекулярном уровне она обусловлена дисрегуляцией адренергической, холинергической, пуринергической, нейропептидной, NO-ергической трансмиссии, нарушением ионных потоков (например, через TRPV- и TRPA-каналы), перегрузкой клеток кальцием, дисбалансом микробиома [1–4].

Нормализация гиперактивности симпатoadреналовой системы, которая выражается в повышенном содержании катехоламинов, бла-

гоприятно влияет на все описанные выше звенья патогенеза заболевания, что позволяет с позиций патофизиологии предположить возможность применения ТЭС-терапии в данном контексте.

Кроме того, ТЭС-терапия, как показали предшествующие исследования, гомеостатически действует на работу опиоидергической, серотонинергической и дофаминергической систем мозга [7]. Снижение концентрации норадреналина и серотонина в синаптических щелях может быть одним из механизмов недержания, что позволяет ряду авторов предполагать возможность применения антидепрессантов, подавляющих обратный захват данных субстанций, для лечения недержания, особенно при наличии сопутствующих депрессии и хронической боли [6]. Впрочем, серотонинергическая регуляция имеет место и на уровне исполнительного органа, например опосредованная через 5-HT<sub>4</sub>-рецепторы мочевого пузыря. Их чрезмерная стимуляция, возможно, способствует возникновению гиперактивности мочевого пузыря. Как показали результаты популяционного кросс-секционного исследования, проведенного в Норвегии, применение ингибиторов обратного захвата серотонина может быть независимым фактором риска для развития недержания мочи [6]. Эти данные, возможно, свидетельствуют о сложной многоуровневой взаимосвязи данных патологий.

Патогенез стрессового недержания складывается не только из вышеописанных и прочих индуцирующих механизмов данного состояния, но также из негативных его последствий [5, 6, 11]. Среди них хронический психоэмоциональный стресс, связанный с постоянным дискомфортом, страхом, тревогой, социальной дезадаптацией и т.д. Повышение уровня катехоламинов (и, следовательно, усиление их негативного эффекта) следует рассматривать не столько как маркер стресса, сколько как его важнейшее звено патогенеза. Активация стресс-реализующих систем, в том числе симпатoadреналовой, еще более усугубляет нейроиммуноэндокринную дисрегуляцию, замыкая петли положительной обратной связи. Ассоциация между тревогой, депрессией и недержанием мочи описана во многих исследованиях, например в обсуждаемом выше. При этом многочисленные положительные обратные связи зачастую не позволяют определить, какое нарушение является первичным [5, 6, 11, 12].

У наших пациенток до начала лечения уровень катехоламинов был более чем в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев. По нашему мнению, это объясняется наличием выраженного хронического психоэмоционального стресса. Следует

помнить, что нейрогуморальная гиперактивация лежит в основе заболеваний сердечно-сосудистого континуума: артериальной гипертензии, ИБС, ХСН, ишемического инсульта, сосудистой деменции, ХБП, сахарного диабета 2-го типа и других. Гиперсимпатикотония, проявляющаяся в увеличении ЧСС, является предиктором неблагоприятного прогноза, а применение бета-адреноблокаторов благоприятно влияет на истинные конечные точки при ИБС, ХСН и других патологиях [13–15]. Депрессия и тревога также занимают важное место в структуре заболеваемости и смертности во всем мире [5, 6, 16]. Таким образом, мы не можем согласиться с тезисом о том, что недержание не угрожает жизни пациенток, а лишь выражено ухудшает качество их жизни. Стресс-лимитирующие лечебные методы должны быть частью комплексного лечения недержания мочи.

Таким методом является ТЭС-терапия, как показывают результаты данного и предшествующих исследований [7]. При добавлении ТЭС-терапии к стандартному лечению стрессового недержания мочи удается достичь эффективного снижения плазменного уровня катехоламинов.

Как мы писали выше, главным направлением исследования была коррекция негативного последствия недержания мочи — психоэмоционального стресса. Задачами исследования не были изучение урологических проявлений заболевания, оценка их динамики и влияния на них ТЭС-терапии. Гипотезой для дальнейших исследований является предположение о том, что коррекция нейроиммуноэндокринного дисбаланса и подавление стресса благоприятно отражаются на функции органов таза (патогенетическая связь описана выше) и клинической картине [3, 11, 12]. Эту гипотезу подкрепляют полученные дополнительные данные о динамике количества мочеиспусканий в течение дня.

#### **Ограничения исследования**

Не использовалась рандомизация. В работе подробно не изучались клинические эффекты ТЭС-терапии. Также необходимо изучить влияние ТЭС-терапии на другие маркеры стресса в крови, кроме катехоламинов, и сравнить другие режимы ТЭС-терапии, например длительный курс продолжительностью несколько недель и повторные короткие курсы.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

У пациенток со стрессовым недержанием мочи исходный уровень катехоламинов в плазме значительно выше нормального. Это связано с наличием хронического психоэмоционального

стресса, который по принципу положительной обратной связи усиливает нейроиммуноэндокринную дисрегуляцию. Применение ТЭС-терапии при недержании мочи эффективно воздействует на важное патогенетическое звено стресса — повышение плазменного содержания катехоламинов.

#### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 66 от 28.09.2018 г. Все лица, вошедшие в исследование, подписали

письменное информированное добровольное согласие.

#### COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study complies with the standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 66 of 28.09.2018. All patients enrolled provided a free written informed consent of participation in the study.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

#### FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sussman R.D., Syan R., Brucker B.M. Guideline of guidelines: urinary incontinence in women. *BJU Int.* 2020; 125(5): 638–655. DOI: 10.1111/bju.14927
- Vaughan C.P., Markland A.D. Urinary Incontinence in Women. *Ann. Intern. Med.* 2020; 172(3): ITC17–ITC32. DOI: 10.7326/AITC202002040
- Aoki Y., Brown H.W., Brubaker L., Cornu J.N., Daly J.O., Cartwright R. Urinary incontinence in women. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017; 3: 17042. DOI: 10.1038/nrdp.2017.42
- Balk E.M., Rofeberg V.N., Adam G.P., Kimmel H.J., Trikalinos T.A., Jeppson P.C. Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatments for Urinary Incontinence in Women: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Clinical Outcomes. *Ann. Intern. Med.* 2019; 170(7): 465–479. DOI: 10.7326/M18-3227
- Felde G., Ebbesen M.H., Hunnskaar S. Anxiety and depression associated with urinary incontinence. A 10-year follow-up study from the Norwegian HUNT study (EPINCONT). *NeuroUrol. Urodyn.* 2017; 36(2): 322–328. DOI: 10.1002/nau.22921
- Felde G., Engeland A., Hunnskaar S. Urinary incontinence associated with anxiety and depression: the impact of psychotropic drugs in a cross-sectional study from the Norwegian HUNT study. *BMC Psychiatry.* 2020; 20(1): 521. DOI: 10.1186/s12888-020-02922-4
- Каде А.Х., Ахеджак-Нагузе С.К. Изменение стрессоустойчивости у студентов при применении транскраниальной элетростимуляции. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 25(2): 78–81. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-78-81
- O'Connor E., Nic An Riogh A., Karavitakis M., Monagas S., Nambiar A. Diagnosis and Non-Surgical Management of Urinary Incontinence — A Literature Review with Recommendations for Practice. *Int. J. Gen. Med.* 2021; 14: 4555–4565. DOI: 10.2147/IJGM.S289314
- van der Hoorn F.A., Boomsma F., Man in 't Veld A.J., Schalekamp M.A. Determination of catecholamines in human plasma by high-performance liquid chromatography: comparison between a new method with fluorescence detection and an established method with electrochemical detection. *J. Chromatogr.* 1989; 487(1): 17–28. DOI: 10.1016/s0378-4347(00)83003-0
- Mizutani H., Sakakibara F., Komuro M., Sasaki E. TAS-303, a Novel Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor that Increases Urethral Pressure in Rats, Indicating Its Potential as a Therapeutic Agent for Stress Urinary Incontinence. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2018; 366(2): 322–331. DOI: 10.1124/jpet.118.248039
- Sanford M.T., Rodriguez L.V. The role of environmental stress on lower urinary tract symptoms. *Curr. Opin. Urol.* 2017; 27(3): 268–273. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000379
- Mills K.A., West E.G., Sellers D.J., Chess-Williams R., McDermott C. Psychological stress induced bladder overactivity in female mice is associated with enhanced afferent nerve activity. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 17508. DOI: 10.1038/s41598-021-97053-5
- Fioranelli M., Bottaccioli A.G., Bottaccioli F., Bianchi M., Rovesti M., Rocca M.G. Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psycho-neuroendocrineimmunology-Based. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2031. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02031
- Kupper N., Denollet J. Type D. Personality as a Risk Factor in Coronary Heart Disease: a Review of Current Evidence. *Curr. Cardiol. Rep.* 2018; 20(11): 104. DOI: 10.1007/s11886-018-1048-x

15. Böhm M., Reil J.C., Deedwania P., Kim J.B., Borer J.S. Resting heart rate: risk indicator and emerging risk factor in cardiovascular disease. *Am. J. Med.* 2015; 128(3): 219–228. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.09.016
16. Kraus C., Kadriu B., Lanzenberger R., Zarate C.A. Jr, Kasper S. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Transl. Psychiatry.* 2019; 9(1): 127. DOI: 10.1038/s41398-019-0460-3

## REFERENCE

1. Sussman R.D., Syan R., Brucker B.M. Guideline of guidelines: urinary incontinence in women. *BJU Int.* 2020; 125(5): 638–655. DOI: 10.1111/bju.14927
2. Vaughan C.P., Markland A.D. Urinary Incontinence in Women. *Ann. Intern. Med.* 2020; 172(3): ITC17–ITC32. DOI: 10.7326/AITC202002040
3. Aoki Y., Brown H.W., Brubaker L., Cornu J.N., Daly J.O., Cartwright R. Urinary incontinence in women. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017; 3: 17042. DOI: 10.1038/nrdp.2017.42
4. Balk E.M., Rofeberg V.N., Adam G.P., Kimmel H.J., Trikalinos T.A., Jeppson P.C. Pharmacologic and Non-pharmacologic Treatments for Urinary Incontinence in Women: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Clinical Outcomes. *Ann. Intern. Med.* 2019; 170(7): 465–479. DOI: 10.7326/M18-3227
5. Felde G., Ebbesen M.H., Hunnskaar S. Anxiety and depression associated with urinary incontinence. A 10-year follow-up study from the Norwegian HUNT study (EPINCONT). *NeuroUrol. Urodyn.* 2017; 36(2): 322–328. DOI: 10.1002/nau.22921
6. Felde G., Engeland A., Hunnskaar S. Urinary incontinence associated with anxiety and depression: the impact of psychotropic drugs in a cross-sectional study from the Norwegian HUNT study. *BMC Psychiatry.* 2020; 20(1): 521. DOI: 10.1186/s12888-020-02922-4
7. Kade A.K., Akhedzhak-Naguze S.K. The change in stress resistance of the students when applying transcranial electrostimulation. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2018; 25(2): 78–81 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-78-81
8. O'Connor E., Nic An Riogh A., Karavitakis M., Monagas S., Nambiar A. Diagnosis and Non-Surgical Management of Urinary Incontinence — A Literature Review with Recommendations for Practice. *Int. J. Gen. Med.* 2021; 14: 4555–4565. DOI: 10.2147/IJGM.S289314
9. van der Hoorn F.A., Boomsma F., Man in 't Veld A.J., Schalekamp M.A. Determination of catecholamines in human plasma by high-performance liquid chromatography: comparison between a new method with fluorescence detection and an established method with electrochemical detection. *J. Chromatogr.* 1989; 487(1): 17–28. DOI: 10.1016/s0378-4347(00)83003-0
10. Mizutani H., Sakakibara F., Komuro M., Sasaki E. TAS-303, a Novel Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor that Increases Urethral Pressure in Rats, Indicating Its Potential as a Therapeutic Agent for Stress Urinary Incontinence. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2018; 366(2): 322–331. DOI: 10.1124/jpet.118.248039
11. Sanford M.T., Rodriguez L.V. The role of environmental stress on lower urinary tract symptoms. *Curr. Opin. Urol.* 2017; 27(3): 268–273. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000379
12. Mills K.A., West E.G., Sellers D.J., Chess-Williams R., McDermott C. Psychological stress induced bladder overactivity in female mice is associated with enhanced afferent nerve activity. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 17508. DOI: 10.1038/s41598-021-97053-5
13. Fioranelli M., Bottaccioli A.G., Bottaccioli F., Bianchi M., Rovesti M., Rocca M.G. Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrineimmunology-Based. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2031. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02031
14. Kupper N., Denollet J. Type D. Personality as a Risk Factor in Coronary Heart Disease: a Review of Current Evidence. *Curr. Cardiol. Rep.* 2018; 20(11): 104. DOI: 10.1007/s11886-018-1048-x
15. Böhm M., Reil J.C., Deedwania P., Kim J.B., Borer J.S. Resting heart rate: risk indicator and emerging risk factor in cardiovascular disease. *Am. J. Med.* 2015; 128(3): 219–228. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.09.016
16. Kraus C., Kadriu B., Lanzenberger R., Zarate C.A. Jr, Kasper S. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Transl. Psychiatry.* 2019; 9(1): 127. DOI: 10.1038/s41398-019-0460-3

## ВКЛАД АВТОРОВ

### Каде А.Х.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; создание окончательного варианта рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

### Казанчи Д.Н.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

**Поляков П.П.**

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; создание окончательного варианта рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

**Занин С.А.**

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; создание окончательного варианта рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

**Гаврикова П.А.**

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

**Катани З.О.**

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

**Черныш К.М.**

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

**AUTHOR CONTRIBUTIONS**

**Kade A.Kh.**

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout; creation of final manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

**Kazanchi D.N.**

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

**Polyakov P.P.**

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment;

contribution to the scientific layout; creation of final manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

#### **Zanin S.A.**

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout; creation of final manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

#### **Gavrikova P.A.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

#### **Katani Z.O.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

#### **Chernysh K.M.**

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

## **СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**Каде Азамат Халидович\*** — доктор медицинских наук; профессор; заведующий кафедрой общей и клинической патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0694-9984>

Контактная информация: e-mail: [palpal.p@yandex.ru](mailto:palpal.p@yandex.ru); тел.: +7 (861) 262-40-31;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

**Казанчи Джанетта Нурбиевна** — аспирант кафедры общей и клинической патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0111-171X>

**Поляков Павел Павлович** — кандидат медицинских наук; ассистент кафедры общей и клинической патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9532-0626>

**Azamat Kh. Kade\*** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of General and Clinical Morbid Physiology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-0694-9984>

Contact information: tel.: +7 (861) 262-40-31; e-mail: [palpal.p@yandex.ru](mailto:palpal.p@yandex.ru);

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

**Djanetta N. Kazanchi** — Postgraduate Student, Chair of General and Clinical Morbid Physiology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-0111-171X>

**Pavel P. Polyakov** — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of General and Clinical Morbid Physiology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9532-0626>

**Занин Сергей Александрович** — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры общей и клинической патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5667-0623>

**Гаврикова Полина Андреевна** — студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7287-4944>

**Катани Зорик Омарович** — студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3598-4121>

**Черныш Кристина Михайловна** — студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4955-7574>

**Sergey A. Zanin** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of General and Clinical Morbid Physiology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-5667-0623>

**Polina A. Gavrikova** — Graduate Student, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7287-4944>

**Zorik O. Katani** — Graduate Student, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3598-4121>

**Kristina M. Chernysh** — Graduate Student, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4955-7574>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



