



ФНКЦ РР

ISSN 2658-6843

Том 3, № 1

МАРТ 2021

ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА, МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

PHYSICAL AND REHABILITATION
MEDICINE, MEDICAL REHABILITATION

Официальное научное издание
специализированной медицинской прессы для врачей

Подписной индекс 71395

«ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА, МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ»

Том 3, № 1, 2021

Издается с 2019 г. Выходит раз в три месяца

**Учредитель и издатель:
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный научно-клинический центр
реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР)**

**При поддержке
Общероссийской общественной организации содействия развитию
медицинской реабилитологии «Союз реабилитологов России»**

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Регистрационный номер № ФС77-74092 от 19 октября 2018 г.

Ответственность за достоверность сведений, содержащихся в рекламных объявлениях, несут рекламодатели.

Все права данного издания защищены. Ни одна из частей журнала не может быть воспроизведена или передана ни в обычной форме, ни с помощью любых средств, включая электронные и механические, а также фотокопирование, без предварительного письменного разрешения его учредителей.

Формат 60 x 84 1/8. Бумага мелованная. Печать офсетная. Объем 21,5 п. л. тираж 1000 экз. Заказ № 210020.

Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель»
119501, г. Москва, ул. Веерная, 22-3-48

PHYSICAL AND REHABILITATION MEDICINE, MEDICAL REHABILITATION Peer-review medical journal

Vol 3, № 1 (2021)

Published since 2019. Issued once in three months

**Editorial office and founder
Federal Research and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation**

**Sources of Support :
«Union of rehabilitation specialists of Russia»
25 bld 2, Petrovka street, 107031, Moscow, Russia**

The journal is registered with Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media and Federal Service for Monitoring Compliance with Cultural Heritage Protection Law № FS77-74092 October, 19, 2018.

© Any unauthorized use or copying is strictly prohibited by the law of the Russian Federation.

Edition 1000 copies

**Состав редколлегии журнала
«Физическая и реабилитационная медицина,
медицинская реабилитация»:**

Главный редактор:

Председатель Общероссийской общественной организации содействия развитию медицинской реабилитологии «Союз реабилитологов России», главный специалист по медицинской реабилитации Минздрава России, заведующая отделом медико-социальной реабилитации инсульта НИИ ЦВПиИ, заведующая кафедрой медицинской реабилитации ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, д.м.н., профессор Иванова Галина Евгеньевна

Первый заместитель главного редактора:

д.м.н., проф., академик РАН Пузин С.Н.

**Зам. главного редактора по направлению
«Медицинская реабилитация в анестезиологии
и реаниматологии»:**

д.м.н., проф. Белкин А.А.

**Зам. главного редактора по направлению
«Медицинская реабилитация в неврологии
(нервные болезни)»:**

д.м.н., проф. Прокопенко С.В.

**Зам. главного редактора по направлению
«Медицинская реабилитация в травматологии
и ортопедии»:**

д.м.н., проф. Цыкунов М.Б.

**Зам. главного редактора по направлению
«Медицинская реабилитация в кардиологии»:**

д.м.н., проф. Мишина И.Е.

**Зам. главного редактора по направлению
«Медицинская реабилитация в онкологии»:**

д.м.н., проф. Семиглазова Т.Ю.

**Зам. главного редактора по направлению
«Медицинская реабилитация в педиатрии»:**

д.м.н., проф. Валиуллина С.А.

**Зам. главного редактора по направлению
«Медико-социальная экспертиза и медико-
социальная реабилитация»:**

д.м.н., проф. Пряников И.В.

**Зам. главного редактора по направлению
«Медицинская реабилитация в геронтологии
и гериатрии»:**

д.м.н., проф. Маличенко С.В.

**Зам. главного редактора по направлению
«Эстетическая реабилитация – регенеративно-
активные и реконструктивные технологии»:**

д.б.н. Труханов А.И.

Ответственный секретарь:

Пугачева Ульяна Григорьевна

**Члены редколлегии и редакционного совета журнала
«Физическая и реабилитационная медицина,
медицинская реабилитация»:**

Аронов Давид Меерович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Батышева Татьяна Тимофеевна, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Бердникович Елена Семёновна, к.п.н., доц. (Россия, Москва)
Бойцов Сергей Анатольевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН (Россия, Москва)
Бубнова Марина Геннадьевна, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Буйлова Татьяна Валентиновна, д.м.н., проф. (Россия, Нижний Новгород)
Герасименко Марина Юрьевна, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Гречко Андрей Вячеславович, д.м.н., проф., член-корр. РАН (Россия, Москва)
Даминов Вадим Дамирович, д.м.н. (Россия, Москва)
Данилов Алексей Борисович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Дымочка Михаил Анатольевич, д.м.н., доц. (Россия, Москва)
Zampolini Mauro, Professor, MD (Италия, Фолиньо, Перуджа)
Звоников Вячеслав Михайлович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Зельман Владимир Лазаревич, д.м.н., проф., академик РАН (США, Санта-Моника)
Зилов Вадим Георгиевич, д.м.н., проф., академик РАН (Россия, Москва)
Кадыков Альберт Серафимович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Касаткин Владимир Николаевич, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Корчажкина Наталья Борисовна, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Кузовлев Артём Николаевич, д.м.н., доц. (Россия, Москва)
Лебединский Константин Михайлович, д.м.н., проф. (Россия, Санкт-Петербург)
Левин Олег Семёнович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Лайшева Ольга Арленовна, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Мельникова Елена Валентиновна, д.м.н., доц. (Россия, Санкт-Петербург)
Молчанов Игорь Владимирович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Никитин Игорь Геннадьевич, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Николаев Николай Станиславович, д.м.н., проф. (Россия, Чебоксары)
Олескин Александр Владимирович, д.б.н., проф. (Россия, Москва)
Перепелица Светлана Александровна, д.м.н., проф. (Россия, Калининград)
Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН (Россия, Москва)
Петрова Марина Владимировна, д.м.н. (Россия, Москва)
Пирадов Михаил Александрович, д.м.н., проф., академик РАН (Россия, Москва)
Полетаев Александр Борисович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Поляев Борис Александрович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Румянцев Александр Григорьевич, д.м.н., проф., академик РАН (Россия, Москва)
Саидбегов Джалалутдин Гаджиевич, д.м.н., проф. (Италия, Рим)
Сарана Андрей Михайлович, к.м.н. (Россия, Санкт-Петербург)
Сергеев Сергей Васильевич, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Carmelo Rizzo, Professor, MD (Италия, Рим)
Sobotka Lubos, Professor, MD, PhD (Чешская Республика, Градец-Кралове)
Суворов Андрей Юрьевич, к.м.н. (Россия, Москва)
Супонева Наталья Александровна, д.м.н., проф., член-корр. РАН (Россия, Москва)
Weerkamp-Bartholomeus Paula, Professor, MD (Нидерланды, Вурендал)
Филоненко Елена Вячеславовна, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Хасанова Дина Рустемовна, д.м.н., проф. (Россия, Казань)
Хатькова Светлана Евгеньевна, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Чичановская Леся Васильевна, д.м.н., доц. (Россия, Тверь)
Шамалов Николай Анатольевич, д.м.н. (Россия, Москва)
Шакула Александр Васильевич, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Шестопалов Александр Ефимович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Щегольков Александр Михайлович, д.м.н., проф. (Россия, Москва)
Juocevicius Alvydas, PhD, Doctor of science, Professor. Academician EARM
(Больница Вильнюсского университета Santaros Klinikos, Литва, Вильнюс)

Адрес редакции:

107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Тел.: +7 (926) 001-43-85, +7 (925) 083-89-48; e-mail: prm-journal@fnkrr.ru

<https://journals.eco-vector.com/2658-6843>

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Оригинальные исследования

- Т.В. Михайловская, И.Е. Мишина, О.А. Назарова, Ю.В. Довгальук, Ю.В. Чистякова
Способы оценки толерантности к физической нагрузке по результатам теста с шестиминутной ходьбой в ходе реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца 4
- А.И. Дорохин, А.И. Крупаткин, А.А. Адрианова, В.И. Худик, Д.С. Сорокин, Д.А. Курьшев, Л.Б. Букчин
Закрытые переломы дистального отдела костей голени. Разнообразие форм и лечения (на примере старших возрастных групп). Ближайшие результаты 11

Обзоры

- А.М. Сарана, Т.А. Камилова, С.В. Лебедева, Д.А. Вологжанин, А.С. Голота, С.В. Макаренко, С.В. Апалько
Кардиореабилитация 24
- А.Н. Воробьев, И.В. Пряников, А.В. Яковлева, А.А. Шайбак
Реконструкция дефектов костей свода черепа с применением CAD/CAM-технологии на этапе реабилитации: состояние проблемы 40
- А.С. Голота, С.В. Макаренко, С.Г. Щербак, Т.А. Камилова
Регенеративная реабилитация при повреждениях костной ткани 48
- С.А. Перепелица, А.Н. Кузовлев
Высоочастотная вентиляция легких в лечении острой дыхательной недостаточности 63
- О.В. Шнейдер, Т.А. Камилова, А.С. Голота, А.М. Сарана, С.Г. Щербак
Биомаркеры и таргетная терапия при раке легких 74
- В.И. Быкова, А.И. Тютюкина, Ю.Г. Сиднева, С.А. Валиуллина
Психологический портрет подростка в состоянии спутанности сознания вследствие травм головного мозга 95
- С.Г. Щербак, Т.А. Камилова, С.В. Лебедева, Д.А. Вологжанин, А.С. Голота, С.В. Макаренко, С.В. Апалько
Биомаркеры каротидного стеноза 104

Клинические случаи

- М.В. Штерн, Е.В. Полковникова, М.В. Петрова
Опыт реабилитации пациентов после удаления злокачественных новообразований центральной нервной системы: клинический случай 131
- Т.В. Хоробрых, В.Г. Агаджанов, А.Е. Клашук, Э.Г. Османов, А.А. Яковлев
Этапный подход к хирургическому лечению рака кардиоэзофагеального перехода в условиях пандемии COVID-19 (клиническое наблюдение) 139

Новые методы и технологии, дискуссии

- А.А. Белкин, Е.Н. Рудник, В.А. Белкин, Е.А. Пинчук, Н.С. Липовка
Оптимизация этапной помощи пациентам отделений реанимации и интенсивной терапии на основе градации шкалы реабилитационной маршрутизации-6 142
- С.К. Яковлева, В.Э. Андреева, Е.В. Преображенская, Р.В. Петрова, О.И. Милова, Е.В. Шафеекина, Е.В. Макарова
Реабилитационный маршрут ребенка с детским церебральным параличом: опыт Чувашии 149
- А.В. Шакула, А.И. Мирошников
Подводный вакуумный гидромассаж в медицинской реабилитации пациентов с постковидным синдромом 159
- А.В. Есипов, А.И. Павлов, Ю.В. Немытин, А.В. Соловов, А.В. Хаев
Организация специализированной медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на базе многопрофильного стационара 163
- А.В. Соболев, Г.В. Гулеватый, В.М. Кузнецов, А.В. Шакула
Санаторно-курортные организации: возможность и эффективность использования во время режимно-ограничительных мероприятий по нераспространению коронавирусной инфекции 170

Original studies

- T.V. Mikhailovskaya, I.E. Mishina, O.A. Nazarova, Yu.V. Dovgalyuk, Yu.V. Chistyakova
Methods of Evaluation of Tolerance to Physical Activity Based on Six-Minute Walking Test During Outpatient Rehabilitation of Patients with Ischemic Heart Disease 4
- A.I. Dorokhin, A.I. Krupatkin, A.A. Adrianova, V.I. Khudik, D.S. Sorokin, D.A. Kuryshchev, L.B. Bukchin
Closed Fractures of the Distal Part of the Shin Bones. Different Types and Methods of the Treatment in Adolescence. Short Period Results 11

Reviews

- A.M. Sarana, T.A. Kamilova, S.V. Lebedeva, D.A. Vologzhanin, A.S. Golota, S.V. Makarenko, S.V. Apalko
Cardiac Rehabilitation 24
- A.N. Vorobyev, I.V. Pryanikov, A.V. Yakovleva, A.A. Shaybak
Reconstruction of Valvular Bones Defects Using CAD/CAM Technology at the Stage of Rehabilitation: State of the Problem 40
- A.S. Golota, S.V. Makarenko, S.G. Scherbak, T.A. Kamilova
Regenerative Rehabilitation for Bone Tissue Damage 48
- S.A. Perepelitsa, A.N. Kuzovlev
High-Frequency Ventilation in the Treatment of Acute Respiratory Failure 63
- O.V. Shneider, T.A. Kamilova, A.S. Golota, A.M. Sarana, S.G. Scherbak
Biomarkers and Target Therapy for Lung Cancer 74
- V.I. Bykova, A.I. Tyutyukina, Y.G. Sidneva, S.A. Valiullina
A Psychological Portrait of a Teenager in the Posttraumatic Confusional State 95
- S.G. Scherbak, T.A. Kamilova, S.V. Lebedeva, D.A. Vologzhanin, A.S. Golota, S.V. Makarenko, S.V. Apalko
Biomarkers of Carotid Stenosis 104

Case reports

- M.V. Stern, E.V. Polkovnikova, M.V. Petrova
Experience in the Rehabilitation of Patients After Removal of Malignant Neoplasms of the Central Nervous System: A Clinical Case 131
- T.V. Khorobrykh, V.G. Agadzhanov, A.E. Klaushuk, E.G. Osmanov, A.A. Yakovlev
New Approach to the Surgical Treatment of Cardioesophageal Cancer in the Context of the COVID-19 Pandemic (Case Report) 139

New methods and technologies, discussions

- A.A. Belkin, E.N. Rudnik, V.A. Belkin, E.A. Pinchuk, N.S. Lipovka
Optimization of Step-By-Step Care for Patients in Intensive Care Units Based on Grade 6 of the Rehabilitation Routing Scale 142
- S.K. Yakovleva, V.E. Andreeva, E.V. Preobrazhenskaya, R.V. Petrova, O.I. Milova, E.V. Shafeykina, E.V. Makarova
Rehabilitation Route for a Child with Cerebral Palsy: the Experience of Chuvashia 149
- A.V. Shakula, A.I. Miroshnikov
Underwater Vacuum Whirlpool in Medical Rehabilitation of Patients with Postcovid Syndrome 159
- A.V. Esipov, A.I. Pavlov, Yu.V. Nemytin, A.V. Solovov, A.V. Khaev
Organization of Specialized Medical Care for Patients with the New Coronavirus Infection COVID-19 on the Basis of a Multidisciplinary Hospital 163
- A.V. Sobolev, G.V. Gulevaty, V.M. Kuznetsov, A.V. Shakula
Spa Organizations: the Possibility and Effectiveness of Use During Regime-restrictive Measures on the Non-proliferation of Coronavirus Infection 170

<https://doi.org/10.36425/rehab64360>

Способы оценки толерантности к физической нагрузке по результатам теста с шестиминутной ходьбой в ходе реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца

Т.В. Михайловская, И.Е. Мишина, О.А. Назарова, Ю.В. Довгальук, Ю.В. Чистякова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Российская Федерация

Обоснование. Тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ) является одним из простых и доступных методов оценки толерантности к физической нагрузке, вместе с тем до конца не изучены вопросы представления и интерпретации его результатов. **Цель исследования** — оценить динамику толерантности к физической нагрузке в ходе кардиореабилитации больных ишемической болезнью сердца на основании оценки результатов ТШХ с учетом рассчитанной должной величины пройденной дистанции. **Методы.** В исследование были включены пациенты, перенесшие острый коронарный синдром, и больные со стенокардией напряжения после плановой операции реваскуляризации, направленные на III этап реабилитации. Всем больным до начала реабилитации и по ее окончании был выполнен ТШХ. Расчет должной величины пройденной дистанции производился по формуле Р. Enright и соавт. **Результаты.** Обследовано 97 пациентов, из них 70 мужчин и 27 женщин, средний возраст 59,6 [50; 60] лет. За период наблюдения было выявлено достоверное увеличение пройденной дистанции (с 418 [385; 465] до 485 [440; 525] метров; $p < 0,001$) и снижение числа больных с дистанцией менее 300 м (12; 12% и 2; 2% соответственно $p < 0,001$). У большинства больных (81; 84%) абсолютный прирост дистанции составил ≥ 30 м. При сравнении данных с рассчитанными должными величинами оказалось, что фактическая дистанция выросла с 79 [71; 82] до 92% [88; 96] от должной величины, 56 (58%) пациентов имели дистанцию $\geq 90\%$ от должного ее значения. **Заключение.** По окончании трехнедельного периода реабилитации более половины пациентов с ишемической болезнью сердца освоили дистанцию $\geq 90\%$ от ее расчетного должного значения, и у большинства больных выявлен абсолютный прирост дистанции ≥ 30 м. Полученные данные могут свидетельствовать о повышении толерантности к физической нагрузке у обследованных лиц.

Ключевые слова: кардиореабилитация; толерантность к физической нагрузке; физические тренировки; тест с шестиминутной ходьбой; ишемическая болезнь сердца; острый коронарный синдром.

Для цитирования: Михайловская Т. В., Мишина И. Е., Назарова О. А., Довгальук Ю. В., Чистякова Ю. В. Способы оценки толерантности к физической нагрузке по результатам теста с шестиминутной ходьбой в ходе реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(1): 4–10. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab64360>

Поступила: 20.03.2021 **Принята:** 30.03.2021 **Опубликована:** 08.04.2021

Обоснование

Впервые практические рекомендации, описывающие методику проведения теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ), были опубликованы в 2002 г. Американским торакальным обществом (The American Thoracic Society, ATS), в дальнейшем они были доработаны совместно с Европейским респираторным обществом (The European Respiratory Society, ERS) [1, 2].

Тест нашел широкое применение прежде всего среди больных с легочной гипертензией и сердечной недостаточностью. Несмотря на то, что золотым стандартом оценки толерантности к физической нагрузке является кардиопульмональное тестирование, ТШХ обладает рядом преимуществ и дает дополнительную информацию о функциональном

состоянии больного. Метод не требует специального оборудования, специально обученного персонала и потому не относится к дорогостоящим обследованиям. Проба хорошо переносится пациентами, что особенно важно для коморбидных больных, в том числе со сложной сочетанной патологией легких, испытывающих трудности при выполнении максимальных нагрузочных тестов.

Клиническая значимость ТШХ высока: он может служить инструментом оценки функционального статуса (активности) больного; результаты ТШХ могут иметь прогностическое значение и рассматриваться предикторами летальности; данные ТШХ в динамике используются в кардиореабилитации для оценки результатов проведенной терапии [3–6].

Methods of Evaluation of Tolerance to Physical Activity Based on Six-Minute Walking Test During Outpatient Rehabilitation of Patients with Ischemic Heart Disease

T.V. Mikhailovskaya, I.E. Mishina, O.A. Nazarova, Yu.V. Dovgalyuk, Yu.V. Chistyakova

Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russian Federation

Background. Even though the six-minute walking test is a simple and widely available tool for the evaluation of the functional capacity of cardiac patients, its interpretation is associated with some difficulties and contradictions. **Aims:** To evaluate the dynamics of tolerance to physical activity during outpatient rehabilitation of patients with ischemic heart disease using predicted values of distance in the six-minute walking test. **Materials and methods.** 97 patients (70 men and 27 women, average age 59.6 [50; 60] years) after acute coronary syndrome and after myocardial revascularization were included. The six-minute walking test was performed at the beginning of the 3-weeks stage of cardiac rehabilitation and before the patients' discharge. The results of the test were reported as an absolute value, a change in absolute value, and the percentage of predicted values, estimated with the reference equation by Enright and colleagues. **Results.** The absolute value of distance in the six-minute walking test was increased significantly from 418 [385; 465] m to 485 [440; 525] m ($p < 0.001$). The number of patients with a distance less than 300 m was decreased significantly (12 patients, 12% vs 2 patients, 2%, $p < 0.001$). In most patients, the absolute increase in distance was 30 m and more (81 people, 84%). After comparing the perceived data with the calculated predicted values, it was revealed that the distance raised from 79 [71; 82]% to 92 [88; 96]% of the predicted values. And 56 patients (58%) had a distance equal to 90% or more from its predicted value. **Conclusions.** During the third stage of cardiac rehabilitation the significant increase of the absolute value of the six-minute walking test, the growth of the percentage of predicted values, and the decrease of patients with a distance less than 300 m were found. All these estimation methods may be used to demonstrate and prove favourable changes of tolerance to physical activity in patients with ischemic heart disease.

Keywords: cardiac rehabilitation; tolerance to physical activity; six-minute walking test; ischemic heart disease; acute coronary syndrome.

For citation: Mikhailovskaya TV, Mishina IE, Nazarova OA, Dovgalyuk YuV, Chistyakova YuV. Methods of Evaluation of Tolerance to Physical Activity Based on Six-Minute Walking Test During Outpatient Rehabilitation of Patients with Ischemic Heart Disease. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(1):4–10. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab64360>

Received: 20.03.2021 **Accepted:** 30.03.2021 **Published:** 08.04.2021

Несмотря на изученность и простоту проведения ТШХ, использование методики сопряжено с рядом нерешенных вопросов. До сих пор остается неясным, каким образом следует оценивать результаты ТШХ в динамике, какой прирост дистанции может быть оценен как оптимальный и каким способом следует отражать результаты ТШХ в протоколе исследования.

Цель исследования — оценить динамику толерантности к физической нагрузке в ходе кардиореабилитации больных ишемической болезнью сердца на основании оценки результатов теста с шестиминутной ходьбой с учетом рассчитанной должной величины пройденной дистанции.

Методы

Дизайн исследования

Выполнено неконтролируемое проспективное когортное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты, перенесшие острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST и различные виды реваскуляризации в остром периоде заболевания; пациенты, перенесшие острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; пациенты со стенокардией напряжения III–IV функционального класса (согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, 1971), перенесшие чрескожную транслюминальную баллонную ангиопластику в плановом порядке и направленные на III этап реабилитации.

Критерии не включения: возраст пациентов младше 40 и старше 75 лет.

Критерии исключения: фракция выброса ниже 40% по данным эхокардиографии; нарушения ритма сердца (частая наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий) и нарушения проводимос-

ти (атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени); хронические заболевания в стадии декомпенсации, препятствующие освоению программ физической реабилитации (сахарный диабет, тяжелая и крайне тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и др.).

Условия проведения

Клиническое исследование выполнено на базе дневного стационара клиники ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России.

Продолжительность исследования

В исследование были включены пациенты с различными формами ишемической болезни сердца, направленные на амбулаторный этап реабилитации в период с января по май 2015 г. Продолжительность амбулаторного этапа наблюдения больных составила 3 нед.

Описание медицинского вмешательства

Программа кардиореабилитации была подобрана индивидуально и включала ежедневные занятия лечебной гимнастикой в группах (до 30 мин в день); контролируемые физические тренировки (до 30 мин в день) на тренажерах Kardiomed-700 (Германия); дозированную ходьбу и ходьбу по лестнице с достижением индивидуальной тренировочной частоты сердечных сокращений; психологическую, медикаментозную и информационную поддержку [7].

Исходы исследования

Основной исход исследования. В период реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца толерантность к физической нагрузке оценивалась на основании нескольких показателей. В соответствии с целями данной работы был выполнен анализ результатов ТШХ и расчет следующих параметров:

- 1) медиана прироста абсолютной величины пройденной дистанции в ТШХ;
- 2) относительная величина (процент) прироста дистанции во втором ТШХ от ее исходного значения в первом ТШХ;
- 3) процент фактически пройденной дистанции в ТШХ от предсказанной (должной) величины, рассчитанной для популяции здоровых лиц.

Для расчета должной величины пройденной дистанции в ТШХ была использована формула, разработанная Р. Enright и соавт. (2003) [8] на основании результатов тестирования здоровых взрослых лиц с учетом возраста, роста, веса и пола пациента:

$$\text{Дистанция должная (для мужчин)} = 7,57 \times \text{рост (см)} - 5,02 \times \text{возраст} - 1,76 \times \text{вес (кг)} - 309;$$

$$\text{Дистанция должная (для женщин)} = 2,11 \times \text{рост (см)} - 2,29 \times \text{вес (кг)} - 5,78 \times \text{возраст} + 667.$$

Дополнительные исходы исследования: не предусмотрены дизайном.

Анализ в подгруппах

Дополнительный анализ результатов с формированием подгрупп пациентов не проводился.

Методы регистрации исходов

Всем пациентам, направленным на кардиореабилитацию, было выполнено полное лабораторно-инструментальное обследование, в том числе каждому больному был выполнен ТШХ дважды: первый — до начала III этапа кардиореабилитации, второй — по его окончании перед выпиской из отделения дневного стационара. Методика выполнения ТШХ была стандартной (единообразной) и соответствовала методическим рекомендациям и обновленным рекомендациям. Для проведения тестирования был использован коридор длиной 50 м внутри помещения со специальными отметками каждые 3 м. После оценки противопоказаний и обучения пациента врач оценивал исходные клинические параметры (жалобы, частота сердечных сокращений, артериальное давление), измерял сатурацию кислорода, а больной отмечал степень одышки по шкале Борга. После выполнения тестирования регистрировали пройденную дистанцию, проводили повторную оценку клинических показателей и сравнение их с исходными значениями.

Этическая экспертиза

Процедура исследования не требовала проведения этической экспертизы.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Качественные признаки представлены абсолютной и относительной частотой (проценты). Для описания количественных признаков при их непараметрическом распределении рассчитывали медиану и интерквартильный размах (Me [25%; 75%]). Для анализа количественных критериев и оценки достоверности их различий в ходе трехнедельного периода наблюдения был использован критерий Вилкоксона. Для оценки различий между двумя связанными группами

по качественным порядковым и бинарным признакам был применен тест МакНемара. Для всех видов анализа статистически достоверными считали значения при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Обследовано 97 пациентов (70 мужчин и 27 женщин), из них 42 пациента перенесли острый коронарный синдром с исходом в острый инфаркт миокарда, в том числе 16 больных с различными видами реваскуляризации миокарда в остром периоде заболевания; 10 пациентов перенесли острый коронарный синдром с исходом в стенокардию напряжения; 35 пациентов направлены на повторную реабилитацию после ранее перенесенного инфаркта миокарда; 23 пациента с диагностированной стенокардией напряжения III–IV функционального класса и плановой чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластикой в анамнезе.

Средний возраст обследованных пациентов составил 59,6 [50; 60] года. У всех больных выявлены факторы сердечно-сосудистого риска, а именно: артериальная гипертензия (у 92; 95%), абдоминальное ожирение (у 75; 77%), гиперхолестеринемия (у 54; 56%), отягощенный семейный анамнез по кардиоваскулярным заболеваниям (у 33; 34%), курение (у 31; 32%). Индекс массы тела был повышен у большинства обследованных и в среднем составил 29 [26; 32] кг/м². Ожирение разной степени выявлено у 41 (42%) пациента.

По данным эхокардиографии, у большинства больных имела место гипертрофия левого желудочка, и индекс массы миокарда левого желудочка в среднем составил 136 [118; 160] г/м². Среди обследованных больных не было лиц с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (<40%), медиана фракции выброса, определенная по методу Симпсона, равна 62% [52; 68].

Основные результаты исследования

Перед началом программы кардиореабилитации больных ишемической болезнью сердца медиана пройденной дистанции в первом ТШХ составила 418 м [385; 465]. По окончании периода наблюдения выявлено достоверное увеличение данного показателя до 485 м [440; 525] ($p < 0,001$). В первом ТШХ дистанция менее 300 м была выявлена у 12 (12%) больных, в то время как при повторном тестировании их количество сократилось в 6 раз (2 пациента, 2%) ($p < 0,001$).

Абсолютная величина пройденной дистанции в ТШХ выросла на 61 м [18; 69]. У большинства лиц

прирост был значимым и составил ≥ 30 м: у 1/3 обследованных (35; 36%) абсолютный прирост дистанции находился в пределах 30–60 м, у 1/4 — 60–90 м (23; 24%), еще у 1/4 — > 90 м (23; 24%), и только у 17% обследованных (16 человек) прироста не наблюдалась и/или он составил < 30 м, что может быть связано с недостоверно более низкой фракцией выброса у этой категории пациентов.

В среднем за период наблюдения освоенная дистанция в ТШХ увеличилась на 19% [4; 45] от ее исходного значения в первом ТШХ, при этом абсолютное большинство больных (80; 83%) имели прирост $> 10\%$ от исходной величины.

Для каждого пациента с учетом его возраста, пола, веса и роста была рассчитана должная величина дистанции в ТШХ. Медиана рассчитанного должного значения в обследуемой выборке оказалась равна 533 м [498; 561]. До начала кардиореабилитации пациенты прошли дистанцию, которая составила 79% [71; 82] от должной величины, после окончания программы реабилитации — 92% [88; 96] от должной величины. За период наблюдения дистанция в ТШХ увеличилась в среднем на 13% [11; 16] от должного значения.

По результатам повторного ТШХ 24 (25%) пациента имели дистанцию, равную или превышавшую должное значение ($\geq 100\%$), наблюдаемое в популяции здоровых лиц, 32 (33%) — расстояние, составившее от 90 до 99% должного значения, 25 (26%) — 80–89% должной величины. Только у 16 (17%) человек освоенная дистанция была $< 80\%$ от должного показателя.

Дополнительные результаты исследования

Анализ дополнительных результатов не был предусмотрен дизайном исследования.

Нежелательные явления

За период наблюдения пациентов не выявлено повторных сердечно-сосудистых событий, повторных госпитализаций, связанных с коронарной болезнью сердца и ее осложнениями, а также случаев отказа от участия в реабилитации.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

По окончании периода кардиореабилитации у пациентов с ишемической болезнью сердца выявлено достоверное увеличение абсолютной величины пройденной дистанции в ТШХ. У большинства больных (81; 84%) абсолютный прирост дистанции

составил ≥ 30 м, или более 10% от исходного значения расстояния в первом ТШХ. При повторном ТШХ более половины пациентов (56; 58%) имели дистанцию $\geq 90\%$ от ее расчетного должного значения.

Обсуждение основного результата исследования

В ежедневной клинической практике ТШХ может рассматриваться как доступный и относительно простой способ оценки функционального статуса пациента, индивидуальной реакции и адаптивности сердечно-сосудистой системы на нагрузку. Представляется крайне важным для обеспечения точности и высокой воспроизводимости результатов тестирования придерживаться стандартного протокола проведения ТШХ, выполнения тестов на регулярной основе специально обученным персоналом в пределах одного медицинского центра [9].

До настоящего времени наименее изученными и противоречивыми остаются вопросы, связанные с представлением результатов ТШХ в динамике и прогностической значимостью выявленных изменений освоенной пациентом дистанции. Во многом вариативность подходов к оценке результатов связана с отличиями в методологии ТШХ в отдельных медицинских центрах, а также большим количеством факторов, влияющих на результаты тестирования (возраст, пол, рост, вес, необходимость постоянной оксигенотерапии, депрессия, анемия, нарушения памяти и познавательной сферы и т. д.).

Среди обследованных нами пациентов с ишемической болезнью сердца наблюдалось статистически значимое увеличение абсолютной величины пройденной дистанции в ТШХ, что может свидетельствовать о благоприятном влиянии программы кардиореабилитации на толерантность к физической нагрузке. При повторном тестировании было выявлено достоверное уменьшение числа больных с пройденной дистанцией в ТШХ менее 300 м. По данным литературы, в большинстве исследований, свидетельствующих о прогностической роли данных ТШХ, было показано, что дистанция ≤ 300 м может рассматриваться как индикатор неблагоприятного прогноза у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, и более низкие значения дистанции (< 200 м) могут быть использованы для выделения группы пациентов с высоким риском смертности [10, 11].

У большинства обследованных больных был выявлен абсолютный прирост освоенной дистанции ≥ 30 м. Ранее в отдельных исследованиях было продемонстрировано, что абсолютный прирост в ТШХ

30–50 м у больных с сердечно-сосудистой патологией имеет благоприятное влияние в отношении смертности пациентов, а более значимое увеличение дистанции (> 80 м) ассоциировано с увеличением качества жизни больных [12, 13].

Согласно данным Р. Enright, диапазон дистанции в ТШХ у здоровых лиц старше 21 года составляет от 400 до 700 м [14]. Отдельными авторами были также предложены формулы для расчета нормативных (должных) значений пройденной дистанции у взрослых здоровых лиц [8, 15, 16]. Большинство формул учитывают возраст, пол, рост, вес пациента, а отдельные из них — максимальную частоту сердечных сокращений. По нашим наблюдениям, на момент окончания периода кардиореабилитации более половины больных ишемической болезнью сердца освоили дистанцию, равную или превышавшую 90% должного значения ТШХ, рассчитанного по формуле Enright.

Ключевыми механизмами реализации положительных эффектов кардиореабилитации являются не только благоприятное влияние на толерантность к физической нагрузке, но и повышение мобильности и самостоятельности пациентов, достижение психологического благополучия, социальной и профессиональной интеграции, коррекция сердечно-сосудистых факторов риска, что в будущем приведет к уменьшению помощи пациентам в домашнем уходе [17].

Ограничения исследования

Ограничениями данного исследования являются относительно небольшой объем выборки обследованных пациентов, отсутствие сравнительного анализа результатов ТШХ в отдельных подгруппах пациентов.

Заключение

По окончании трехнедельного периода кардиореабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца было выявлено достоверно увеличение абсолютной величины пройденной дистанции в ТШХ. Более половины пациентов (56; 58%) при повторном ТШХ освоили дистанцию $\geq 90\%$ ее расчетного должного значения, и у большинства больных (81; 84%) наблюдался прирост дистанции ≥ 30 м. Таким образом, полученные данные могут свидетельствовать о повышении толерантности к физической нагрузке у обследованных пациентов с ишемической болезнью сердца.

Выполненный анализ способствует более глубокому пониманию подходов к оценке результатов ТШХ и способов их представления, в том числе

с учетом рассчитанных должных величин дистанции. Это позволяет использовать данные методы в дальнейшем как один из способов оценки эффективности проводимых медицинских вмешательств на II и III этапах реабилитации.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Список литературы / References

1. American Thoracic Society Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111–117. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
2. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, et al. An official European respiratory society/American thoracic society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1428–1446. doi: 10.1183/09031936.00150314
3. Мишина И.Е., Сарана А.М., Михайловская Т.В., Иванова Г.Е. Принципы назначения аэробных физических тренировок при проведении амбулаторной кардиореабилитации // Вестник восстановительной медицины. 2020. Т. 97, № 3. С. 83–95. [Mishina IE, Sarana AM, Mikhailovskaya TV, Ivanova GE. Principles of the appointment of aerobic physical training during outpatient cardiorehabilitation. *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny*. 2020;97(3):83–95. (In Russ).] doi: 10.38025/2078-1962-2020-97-3-83-95
4. Довгалюк Ю.В., Чистякова Ю.В., Воробьева Т.В., Мишина И.Е. Динамика толерантности к физической нагрузке с учетом гендерных особенностей у больных, перенесших острый коронарный синдром, в процессе амбулаторного этапа реабилитации // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020. Т. 2, № 2. С. 126–132. [Dovgalyuk YV, Chistyakova YV, Vorobyova TV, Mishina IV. Gender-related dynamics of exercise tolerance in patients with acute coronary syndrome undergoing the outpatient phase of rehabilitation. *Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation*. 2020;2(2):126–132. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.36425/rehab26343>
5. Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Белкин А.А. и др. Как организовать медицинскую реабилитацию? // Вестник восстановительной медицины. 2018. № 2. С. 2–12. [Ivanova GE, Melnikova EV, Belkin AA, et al. How to organize medical rehabilitation? *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny*. 2018;(2):2–12. (In Russ).]
6. Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A, et al. 6-minute walking test: a useful tool in the management of heart failure patients. *Ther Adv in Cardiovasc Dis*. 2019;13:1753944719870084. doi: 10.1177/1753944719870084
7. Баклушин А.Е., Мишина И.Е., Романчук С.В. и др. Содержание и первые результаты реабилитации кардиологических больных в клинике // Вестник восстановительной медицины. 2014. № 6. С. 43–46. [Baklushin AE, Mishina IE, Romanchuk SV, et al. Content and first results of rehabilitation of cardiac patients in the clinic *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny*. 2014;(6):43–46. (In Russ).]
8. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 1):1384–1387. doi: 10.1164/ajrccm.158.5.9710086
9. Beriault K, Carpentier AC, Gagnon C, et al. Reproducibility of the 6-minute walk test in obese adults. *Int J Sports Med*. 2009;30:725–727. doi: 10.1055/s-0029-1231043
10. Arslan S, Erol MK, Gundogdu F, et al. Prognostic value of 6-minute walk test in stable outpatients with heart failure. *Tex Heart Inst J*. 2007;34:166–169.
11. Curtis JP, Rathore SS, Wang Y, et al. The association of 6-minute walk performance and outcomes in stable outpatients with heart failure. *J Card Fail*. 2004;10:9–14.
12. Ferreira JP, Duarte K, Graves TL, et al. Natriuretic peptides, 6-min walk test, and quality of life questionnaires as clinically meaningful endpoints in HF trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(24):2690–2707. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.936

13. Ciani O, Piepoli M, Smart N, et al. Validation of exercise capacity as a surrogate endpoint in exercise-based rehabilitation for heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Heart Fail.* 2018;6(7):596–604. doi: 10.1016/j.jchf.2018.03.017
14. Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care.* 2003; 48(8):783–785.
15. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J.* 1999; 14(2):270–274. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14b06.x
16. Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, et al. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulm Rehabil.* 2001;21(2): 87–93. doi: 10.1097/00008483-200103000-00005
17. Juocevicius A, Oral A, Lukmann A, et al. Evidence-based position paper on Physical and Rehabilitation Medicine (PRM) professional practice for people with cardiovascular conditions. The European PRM position (UEMS PRM Section). *Eur J Phys Rehabil Med.* 2018;54(4):634–643. doi: 10.23736/S1973- 9087.18.05310-8

Информация об авторах

Михайловская Татьяна Валентиновна, к.м.н., доцент [Tatyana V. Mikhailovskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor]; адрес: Россия, 153012, Иваново, Шереметевский пр-кт, д. 8, [address: 8 Sheremetev avenue, 153012 Ivanovo, Russia]; e-mail: tanyadoc8484@mail.ru, eLibrary SPIN: 7209-0144

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4329-098X>

Мишина Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор [Irina E. Mishina, Dr. Sci. (Med.), Professor]; e-mail: mishina-irina@mail.ru, eLibrary SPIN: 2549-1182

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7659-8008>

Назарова Ольга Анатольевна, д.м.н., профессор [Olga A. Nazarova, Dr. Sci. (Med.), Professor]; e-mail: oanazarova@mail.ru, eLibrary SPIN: 6135-6646

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6920-0874>

Довгальчук Юрий Викторович, к.м.н., доцент [Yuri V. Dovgalyuk, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor]; e-mail: yuriy.d@mail.ru, eLibrary SPIN: 1148-7850

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9099-400X>

Чистякова Юлия Владимировна, к.м.н., доцент [Julia V. Chistyakova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor]; e-mail: chud.iv@mail.ru, eLibrary SPIN: 1193-2864

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9013-5763>

<https://doi.org/10.36425/rehab63615>

Закрытые переломы дистального отдела костей голени. Разнообразие форм и лечения (на примере старших возрастных групп). Ближайшие результаты

А.И. Дорохин¹, А.И. Крупаткин¹, А.А. Адрианова¹, В.И. Худик², Д.С. Сорокин², Д.А. Курышев², Л.Б. Букчин²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Обоснование. Переломы дистального отдела костей голени у детей ввиду особенностей локализации, наличия зоны роста, близости сустава и вовлечения в патологический процесс связочного аппарата представляют сложную проблему в выборе лечения и реабилитации. **Цель исследования** — создание лечебно-диагностического алгоритма и системы раннего восстановительного лечения переломов дистального метаэпифиза костей голени у детей старших возрастных групп. **Методы.** Представлен опыт лечения 56 детей в возрасте от 8 до 17 лет с острыми переломами. Когорта пациентов была разделена на 3 возрастные группы — 8–11 лет ($n=13$), 12–14 лет ($n=28$) и 15–17 лет ($n=15$). В диагностике наряду со стандартными рентгеновскими укладками выполнялись ультразвуковое исследование связочного аппарата и компьютерная томография. Тактика хирургического лечения была выбрана в зависимости от возраста пациента, характера перелома и повреждения связочно-сумочного аппарата. В ходе постоперационной реабилитации разработку движений начинали на 4-й нед., нагрузочный режим определялся индивидуально. Для разработки реабилитационной программы нагрузочного режима в послеоперационном периоде методом лазерной доплеровской флоуметрии у 15 пациентов была исследована активность микроциркуляторного русла области перелома как фактора репаративной регенерации. **Результаты.** По результатам лечения, полное восстановление функции у 10 пациентов первой группы наступило через 6–8 нед. от момента перелома; во второй группе у 24 пациентов в течение 8–10 нед. функция конечности была полностью восстановлена; в третьей группе полное восстановление функции наступило в течение 6–8 нед. у всех пациентов. **Заключение.** Таким образом, дифференцированный подход к лечению сложных переломов дистального метаэпифиза костей голени с учетом морфологических особенностей области повреждения позволяет в различных возрастных группах в большинстве случаев получить хорошие результаты.

Ключевые слова: травма; дети; дистальный метаэпифиз костей голени; дистальный межберцовый синдесмоз; лазерная доплеровская флоуметрия.

Для цитирования: Дорохин А.И., Крупаткин А.И., Адрианова А.А., Худик В.И., Сорокин Д.С., Курышев Д.А., Букчин Л.Б. Закрытые переломы дистального отдела костей голени. Разнообразие форм и лечения (на примере старших возрастных групп). Ближайшие результаты. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация.* 2021;3(1):11–23. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab63615>

Поступила: 16.03.2021 **Принята:** 24.03.2021 **Опубликована:** 02.04.2021

Обоснование

Переломы дистального отдела костей голени у детей ввиду особенностей локализации, наличия зоны роста, близости сустава и вовлечения в патологический процесс связочного аппарата представляют сложную проблему в выборе лечения и реабилитации. По данным официальной статистики Российской Федерации, переломы костей голени у детей и подростков в структуре переломов различ-

ной локализации составляют 10,4% без детализации локализации перелома [1]. Согласно статистическому отчету травматологического отделения ДГКБ им. З.А. Башляевой за 2019 г., переломы костей голени в структуре переломов различной локализации у детей составляют 8,6%, из них 53,7% приходится на повреждение дистального отдела костей голени.

Дистальный отдел костей голени у детей имеет только им присущие анатомо-физиологические осо-

Closed Fractures of the Distal Part of the Shin Bones. Different Types and Methods of the Treatment in Adolescence. Short Period Results

A.I. Dorokhin¹, A.I. Krupatkin¹, A.A. Adrianova¹, V.I. Khudik², D.S. Sorokin², D.A. Kuryshv², L.B. Bukchin²

¹ Priorov Central institute for Trauma and Orthopedics, Moscow, Russian Federation

² Moscow's Healthcare Department Children Hospital of Z.A. Bashlyaeva, Moscow, Russian Federation

Background. Fractures of the distal leg bones in children, due to the peculiarities of localization, the presence of a growth zone, the proximity of the joint and the involvement of the ligamentous apparatus in the pathological process, present a difficult problem in the choice of treatment and rehabilitation. **Aims:** In order to our aims we create the diagnostic and treatment algorithm in the system of early rehabilitation after fractures in the distal part of the shin bone in adolescence. **Methods.** Our clinical investigation based on the treatment of 56 patients in the age 8–17 years. Cohort of patients consist from three age groups: 8–11 years ($n=13$), 12–14 years ($n=28$) and 15–17 years ($n=15$). Examination was done with X-rays, CT and Ultrasound, specially in the cases where the damage of ligamentous apparatus was suspicious. The main method of treatment was surgical — osteosynthesis by pins, plates and screws. In the rehabilitation period the legs were immobilized by Plaster of Paris for 4–6 weeks. **Results.** In majority of cases the outcomes in the period of 6–8 weeks after trauma were good and satisfactory. The method of laser Doppler fluometry was performed in 16 cases in follow up period after trauma for examination of the regional blood circulation as a argumentation of regeneration process. **Conclusion.** The different choice in treatment of compound fractures of the distal part of the shin bones according to morphological changes in adolescence permits to aid good results in majority of caces.

Keywords: trauma; children; distal tibialmetaepiphysis; distal tibiofibular syndesmosis; laser Doppler flowmetry.

For citation: Dorokhin AI, Krupatkin AI, Adrianova AA, Khudik VI, Sorokin DS, Kuryshv DA, Bukchin LB. Closed Fractures of the Distal Part of the Shin Bones. Different Types and Methods of the Treatment in Adolescence. Short Period Results. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(1):11–23. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab63615>

Received: 16.03.2021 **Accepted:** 24.03.2021 **Published:** 02.04.2021

Список сокращений

Классификация Дэниса–Вебера (Danis–Weber) — метод описания переломов лодыжки, состоящий из трех категорий: (А) перелом наружной лодыжки дистальнее синдесмоза; (В) перелом малоберцовой кости на уровне синдесмоза; (С) перелом малоберцовой кости проксимальнее синдесмоза
Классификация Лауге–Хансена (Lauge–Hansen) — классификация переломов голеностопного сустава на основе положения стопы и приложенной силы
Классификация Салтера–Харриса (Solter–Harris) — классификация переломов с учетом расположения линии перелома относительно зоны роста, включающая пять видов эпифизеолиза
Перелом Тилау–Чепут (Tillaux–Chaput) — отрывной перелом фрагмента кости вместе с передней порцией тибιοфибулярной связки от передней поверхности большеберцовой кости

бенности, одной из которых является наличие ростковой зоны. Как известно, эпифизарная пластинка дистального отдела большеберцовой кости участвует в формировании 45% роста нижней конечности [2]. Следствием перелома дистального метаэпифизарного отдела костей голени является повреждение зоны роста, характер перелома определяет прогноз ее преждевременного закрытия [3]. В норме закрытие зоны роста начинается постепенно в возрасте от 12 до 14 лет, и переломы, возникающие в процессе закрытия зоны роста, имеют свои морфологические и биомеханические характеристики [2, 4].

Кровоснабжение данной зоны также имеет свою особенность ввиду отсутствия мышечного массива вокруг лодыжечной области. При переломе микроциркуляторная активность резко снижается, что приводит к выраженной гипоксии местных тканей [5]. Интенсивность посттравматической регенерации костной ткани зависит от многих факторов, но одним из ведущих является восстановление микроциркуляции в зоне перелома [6]. I. Masnab и W.G. Dehoas в 1974 г. доказали, что восстановление пери- и эндостальной микроциркуляции способствует заживлению перелома [7]. Существует

гипотеза, что клетки-предшественники костеобразования используют микроциркуляторную сосудистую сеть как каркас будущей костной ткани [8]. Таким образом, остеогенез следует за ангиогенезом.

Отличительной особенностью дистального отдела костей голени является наличие связочно-сумочного аппарата, стабилизирующего голеностопный сустав. К нему относят дельтовидную связку, пучки таранно-малоберцовых и малоберцово-пяточной связок, межберцовые связки, формирующие дистальный межберцовый синдесмоз. В результате травмы нередко происходит частичный или полный разрыв этих структур. Недооценка такого вида повреждения может привести к нарушению регенерации, формированию несостоятельности связочного аппарата и развитию нестабильности голеностопного сустава в старшем возрасте [2].

Ввиду вышесказанного неправильно выбранная тактика лечения, отсутствие учета повреждения связочного аппарата и недооценка степени повреждения зоны роста могут привести к развитию посттравматического артроза голеностопного сустава. По данным различных авторов, артроз голеностопного сустава, в отличие от других крупных суставов нижней конечности, в 78% случаев возникает после переломов, а повреждение связочного аппарата приводит к артрозу у 16% пациентов, в то время как клинические проявления с изменением хрящевой ткани появляются через 10–20 лет после травмы [9, 10].

Цель исследования — создание лечебно-диагностического алгоритма лечения переломов дистального метаэпифиза костей голени у детей старших возрастных групп и программы восстановительного лечения в послеоперационном периоде.

Методы

Дизайн исследования

Для создания лечебно-диагностического алгоритма мы провели проспективное исследование открытой когорты пациентов старших возрастных групп.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст пациентов 8–17 лет; наличие переломов в области лодыжек и дистальной метаэпифизарной зоны костей голени; отсутствие сопутствующих заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Критерии исключения: системные заболевания костной ткани и наличие патологических переломов; открытые переломы костей голени (такие пациенты требуют отдельного хирургического подхода, сроков иммобилизации, а также алгоритма раннего

восстановительного лечения и реабилитации); ипсилатеральные переломы костей голени (исследование посвящено изолированному повреждению дистального метаэпифиза костей голени).

Критерии не включения: пациенты с прямым механизмом травмы, которая приводит к другим повреждениям, ввиду наличия признаков сочетанной или множественной травмы.

Условия проведения

Участники исследования находились на стационарном лечении в ДГКБ имени З.А. Башляевой (Москва) в период с января 2020 по март 2021 г.

Описание медицинского вмешательства

В исследуемую когорту были включены дети от 8 до 17 лет, однако, учитывая различные морфологические особенности переломов, характерные для определенного возраста, мы разделили когорту пациентов на 3 группы.

Группа 1. В первую группу мы включили детей от 8 до 11 лет. Пациенты данной возрастной группы нередко получают травму лодыжек и переломы метафизарной области дистального отдела костей голени ввиду их высокой физической активности. Механизм травмы — не прямой: травма была получена в результате падения с самоката, скейтборда, велосипеда, ледовой горки, при использовании дополнительных спортивных снарядов.

Общее количество детей от 8 до 11 лет составило 13 человек, из них 8 мальчиков и 5 девочек. Зона роста у таких пациентов открыта, поэтому в повреждение костей нередко вовлекалась эпифизарная пластинка. Среди 13 пациентов эпифизарная пластинка была повреждена у 12 детей. Для оценки тяжести повреждения ростковой зоны использована классификация Солтера–Харриса (Solter–Harris) [11]. У 8 пациентов был диагностирован II тип повреждения, у 2 пациентов — IV тип или перелом медиальной лодыжки типа McFarland с супинационно-инверсионным механизмом травмы [4]. Перелом I типа по классификации Solter–Harris диагностирован у 2 пациентов, однако в обоих случаях перелом был неизолированным.

Хирургическая тактика

В соответствии с возрастом пациентов остеосинтез осуществлен по стандартной методике перекрещивающимися спицами; при диафизарном переломе малоберцовой кости перелом фиксирован спицей интрамедуллярно. При внутрисуставных переломах остеосинтез был осуществлен открыто. Одна пациентка из данной возрастной группы имела

авульсионный перелом области наружной лодыжки с отрывом передней таранно-малоберцовой связки: остеосинтез был выполнен методом динамического компрессионного остеосинтеза по Weber. Дополнительная иммобилизация поврежденного сегмента осуществлялась при помощи задней гипсовой лонгеты без фиксации коленного сустава.

Тактика реабилитационной программы в послеоперационном периоде

Рентгенографическое исследование выполняли через 4 нед. после травмы; при наличии консолидации костных отломков рекомендовано было удалить фиксирующие спицы. Гипсовую иммобилизацию заменяли полужестким ортезом; были рекомендованы разработка движений в голеностопном суставе и постепенное увеличение нагрузки на травмированную конечность, ходьба при помощи костылей с имитацией фаз шага. Больные на момент удаления спиц уже передвигались самостоятельно без помощи костылей. Фиксирующие спицы удалены через 6 нед. с последующей контрольной рентгенографией. Ограничения в нагрузке после удаления фиксирующих спиц не было.

Группа 2. Во вторую группу мы включили детей в возрасте от 12 до 14 лет. Общее количество пациентов составило 28 человек, из них 16 мальчиков и 12 девочек. Группа наиболее многочисленная, так как физическая активность детей данной возрастной группы самая высокая. Травмы — уличная и спортивная, механизм травмы — непрямой и связан с использованием различных средств передвижения. Из 28 пациентов зона роста была повреждена у 27. По классификации Salter–Harris у 10 пациентов был диагностирован II тип повреждения, III тип (перелом Tillaux–Chaput) — у 11 детей. Перелом IV типа, или тройной эпифизарный перелом (triplane epiphyseal fracture), встретился у 6 пациентов [12]. У одного пациента зона роста не была повреждена.

Хирургическая тактика

Так же как и в первой возрастной группе, переломы II типа были фиксированы по стандартной методике — закрыто, перекрещивающимися спицами. Переломы III и IV типа при смещении эпифизарной части перелома свыше 2 мм по данным компьютерной томографии были фиксированы спицами с экспозицией места перелома. Пациенту с изолированным переломом наружной лодыжки ниже уровня синдесмоза, без повреждения зоны роста остеосинтез выполнен закрыто перекрещивающимися спицами. Дополнительная иммобилизация поврежденного сегмента осуществлялась при помощи задней гипсовой лонгеты.

Тактика реабилитационной программы в послеоперационном периоде

Рентгенографическое исследование выполняли через 4 нед. При наличии консолидированного перелома рекомендовано удаление фиксирующих спиц. Однако в данной группе больных при недостаточной консолидации выполняли повторное рентгенографическое исследование через 6 нед. Разработку движений начинали через 4 нед. после травмы, а нагрузочный режим определяли индивидуально в зависимости от характера перелома, контрольных рентгенограмм и активности микроциркуляторного русла в области перелома. Больные на момент удаления спиц уже передвигались самостоятельно без помощи костылей. Фиксирующие спицы удалены через 6–8 нед. с последующей контрольной рентгенографией. Ограничения в нагрузке после удаления фиксирующих спиц не было.

Группа 3. В третью группу были включены дети от 15 до 17 лет. Общее количество пациентов составило 15 человек, из них 8 пациентов женского пола и 7 — мужского. Механизм травмы — непрямой, во многих случаях — в результате падения при гололедице. По классификации Salter–Harris у 1 пациента 17 лет мужского пола был диагностирован II тип повреждения, III тип — у 2 пациентов. Перелом IV типа (трехплоскостной перелом, или triplane epiphyseal fracture) встретился у 1 пациента 15 лет мужского пола. У 11 пациентов зона роста была закрытой, перелом произошел в области медиальной и латеральной лодыжек.

Хирургическая тактика

Пациентам с изолированным переломом наружной лодыжки ниже уровня синдесмоза остеосинтез выполнен закрыто перекрещивающимися спицами. Остеосинтез медиальной лодыжки в 2 случаях выполнен спицами, в 4 — методом динамического компрессионного остеосинтеза по Weber. Всем пациентам при сопутствующем диафизарном переломе малоберцовой кости перелом фиксировали пластиной, межберцовый синдесмоз в одном случае фиксирован позиционным винтом, в трех остальных — системой искусственной связки. Дополнительная иммобилизация поврежденного сегмента осуществлялась при помощи задней гипсовой лонгеты, наложенной до коленного сустава.

Тактика реабилитационной программы в послеоперационном периоде

Рентгенографическое исследование выполняли через 6 нед. после травмы. В ряде случаев повторную рентгенограмму выполняли через 8 нед. Разработку движений начинали со 2-й нед., а нагрузочный ре-

жим определяли индивидуально. Позиционный винт удаляли через 6 нед. и рекомендовали дозированную нагрузку на оперированную конечность с имитацией шага. Фиксирующие спицы удалены через 8 нед. с последующей контрольной рентгенографией. Ограничения в нагрузке после удаления фиксирующих спиц не было. Удаление пластины производили не ранее чем через 6 мес с момента ее установки.

Методы регистрации исходов

Исследование микроциркуляции в области перелома

Для разработки реабилитационной программы нагрузочного режима и дополнительной верификации консолидации костных отломков в послеоперационном периоде у 15 пациентов была исследована активность микроциркуляторного русла области перелома как фактора репаративной регенерации.

Доступными и широко применяемыми в клинической практике являются методы, использующие оптические системы диагностики состояния микрогемодинамики. Нами был использован метод лазерной доплеровской флоуметрии [13, 14]. Исследование микроциркуляции в области перелома выполняли с использованием лазерного анализатора отечественного производства ЛАКК-02 в красном и инфракрасном каналах в сроки от 4 до 6 нед. после операции у пациентов первых двух возрастных групп, и через 6–8 нед. у пациентов третьей возрастной группы. Общее число пациентов составило 15 человек (10–17 лет). Методом лазерной доплеровской флоуметрии оценивали стационарный кровоток в микрососудах и вейвлет-спектр колебаний кровотока в активных тонус-формирующих и пассивных диапазонах частот, связанных с колебаниями давления крови [13]. Оценивали величину M — среднюю перфузию крови за период измерения в перфузионных единицах (п.е.). Основное внимание при анализе вейвлет-спектра уделяли состоянию собственно миогенных осцилляций в диапазоне частот 0,07–0,145 Гц, отражающих тонус прекапиллярных сфинктеров, регулирующих состояние капиллярного кровотока. Высокий уровень капиллярного кровотока характерен для активного регенераторного процесса, и наоборот. Для верификации перелома выполняли рентгенологическое исследование в синдесмозной и боковой проекциях на аппарате GE Al01F (Германия). Для определения степени смещения отломков и уточнения характера перелома применяли метод мультиспиральной компьютерной томографии на томографе Toshiba cxl (Япония). При подозрении на повреждение связочного аппарата голеностопного сустава выполняли

исследование с использованием ультразвукового оборудования Toshiba Aplio 500 (Япония).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова». Протокол № 06/19 от 16.12.2019.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета прикладных программ Statistica v. 7.0 (StatSoft, США). Нормальность распределения выборки оценивали при помощи критерия Shapiro–Wilk. Был произведен расчет нормальных и относительных показателей вариации, данные представлены в табл. 1.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Общее количество пациентов — 56 человек, из них пациентов мужского пола было 31, женского — 25. Все пациенты поступали в первые 7 сут от момента травмы. Все пациенты находились на стационарном лечении для проведения хирургического вмешательства; по результатам обследования хирургическое лечение не показано 3 пациентам.

Основные результаты исследования

Консолидация костных отломков у всех 13 больных первой группы наступила в течение 4 нед. Осевающая нагрузка была рекомендована через 4 нед. после хирургического лечения; миграции спиц ни у кого из пациентов не наступило. При оценке ближайших результатов анатомическая структура дистального метаэпифиза костей голени была восстановлена у всех больных. У 10 пациентов функция конечности полностью была восстановлена через 6–8 нед. от момента перелома. У 3 больных сохранялось выраженное ограничение движений, связанное с нарушением нагрузочного режима и длительным иммобилизационным периодом. Преждевременного закрытия зоны роста ни у кого из пациентов в ближайший период не было. Хирургическое лечение в 10 случаях выполнено закрыто спицами, что является стандартной и безопасной методикой по отношению к открытой зоне роста. Кроме того, даже в этой группе больных на предоперационном планировании необходимо учитывать повреждение связочного аппарата.

Клиническое наблюдение 1

Девочка, 10 лет, диагноз: «Закрытый дистальный остеозипифизеолиз правой большеберцовой кости, Salter–Harris, II тип». Травму получила, упав с само-

Таблица 1. Данные средней перфузии крови в красном и инфракрасном канале для каждого пациента с расчетом показателей вариации

Пациенты, n=15	Красный канал М (М-Σ) ² п.е.	Инфракрасный канал М (М-Σ) ² п.е.
1	1,79 (0,05)	10,21 (0,010)
2	2,46 (0,0)	11,95 (3,391)
3	1,71 (0,092)	7,66 (5,996)
4	2,15 (0,018)	9,31 (0,638)
5	2,49 (0,476)	11,73 (2,629)
6	1,24 (0,599)	8,93 (1,389)
7	2,06 (0,002)	11,6 (2,224)
8	2,31 (0,087)	11,67 (2,438)
9	1,98 (0,001)	11,07 (0,924)
10	1,82 (0,037)	8,52 (2,524)
11	2,34 (0,106)	10,91 (0,642)
12	1,78 (0,054)	9,67 (0,192)
13	2,44 (0,181)	11,3 (1,419)
14	1,88 (0,018)	9,12 (0,977)
15	1,76 (0,064)	7,98 (4,531)
W-критерий	0,933	0,917
М	2,014	10,073
Σ	0,341	1,38
D	0,287	1,242
Kd	14,25%	12,33%

Примечание. М — средняя перфузия крови за период измерения в перфузионных единицах (п.е.); W-критерий — Шапиро–Уилка; Σ — среднее арифметическое значение; σ — среднее квадратическое отклонение; D — среднее линейное отклонение; Kd — относительное линейное отклонение.

Note. M is the average blood perfusion over the measurement period in perfusion units (p.u.); W — Shapiro–Wilk test; Σ is the arithmetic mean; σ is the standard deviation; Dd is the average linear deviation; Kd is the relative linear deviation.

Рис. 1. Девочка, 10 лет. Рентгенограммы дистального отдела костей правой голени. Дистальный остеоэпифизеолиз правой большеберцовой кости, Salter–Harris II тип: А — прямая проекция; Б — боковая проекция.



ката, вследствие чрезмерного сгибания стопы кзади. По механизму травмы — ротационно-флекссионный перелом дистального отдела костей голени. По данным компьютерной томографии выявлена значительная степень (5 мм) смещения отломков. Учитывая возраст больной, остеосинтез выполнен закрыто перекрещивающимися спицами. Дополнительная иммобилизация осуществлялась в задней гипсовой лонгете до коленного сустава. Контрольные рентгенограммы выполняли через 4 и 6 нед. после репозиции. Спицы удалены через 6 нед., конфигурация сустава восстановлена полностью (рис. 1–5).

Во второй группе консолидация костных отломков наступила у 17 больных в течение 4 нед., у 11 больных с трехплоскостными переломами консолидация произошла через 6 нед. В этом возрасте начинает постепенно закрываться эпифизарная пластинка роста, что приводит к изменению ее биомеханических свойств, таких как жесткость, эластич-

Рис. 2. Тот же пациент. Компьютерная томография дистального отдела костей голени. Дистальный остеоэпифизеолиз правой большеберцовой кости: А — горизонтальная плоскость; Б — саггитальная плоскость.

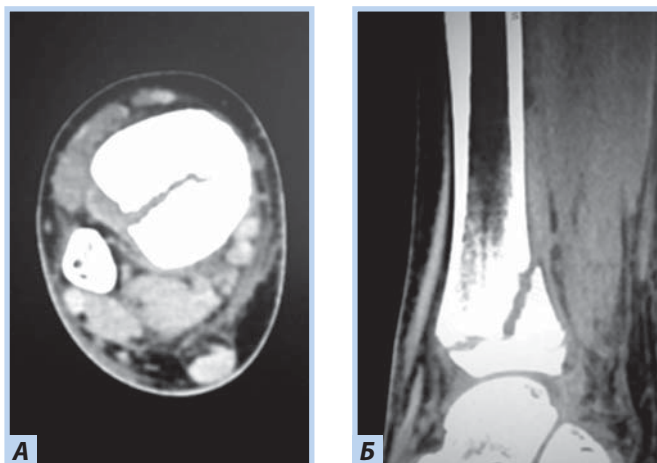


Рис. 3. Тот же пациент. Рентгенограммы дистального отдела костей правой голени. Полифокальный остеосинтез спицами: А — прямая проекция; Б — боковая проекция.

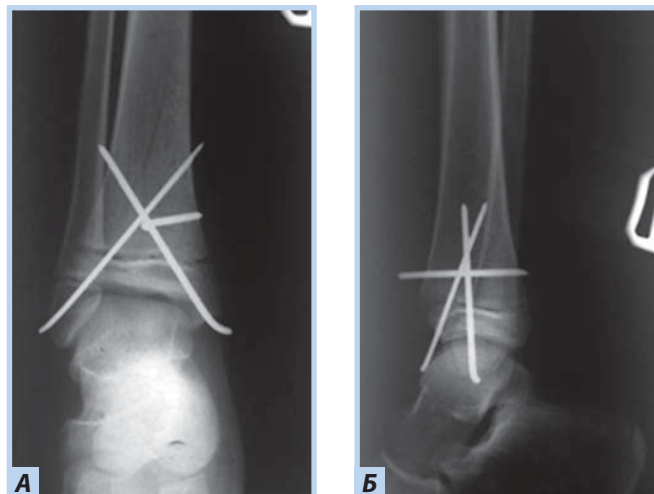


Рис. 4. Тот же пациент. Рентгенограммы дистального отдела костей правой голени через 4 нед. Консолидация костных отломков: А — прямая проекция; Б — боковая проекция.

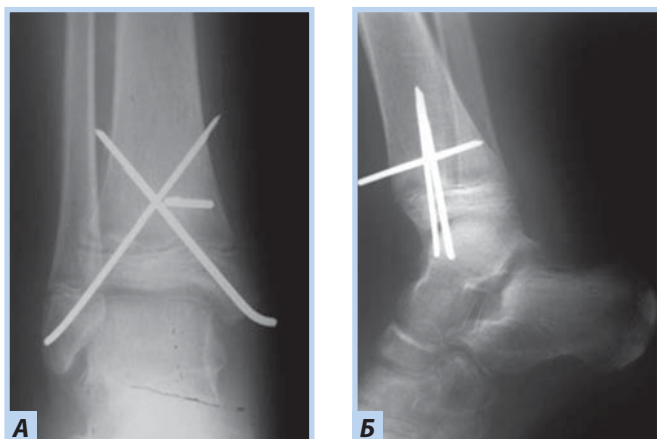
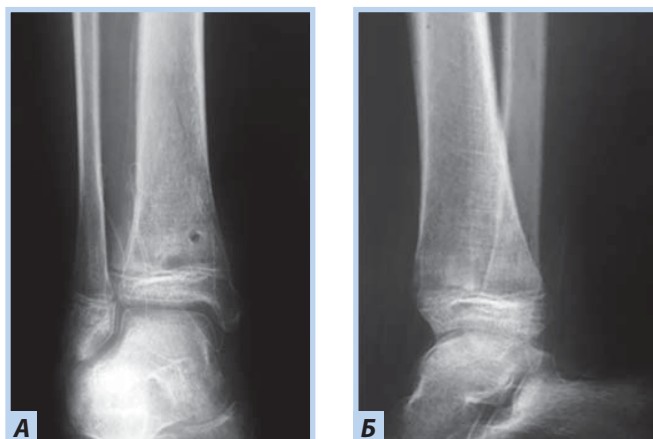


Рис. 5. Тот же пациент. Рентгенограммы дистального отдела костей правой голени через 6 нед. Консолидация костных отломков. Спицы удалены: А — прямая проекция; Б — боковая проекция.



ность и упругость. Данная структура становится неравномерной по своей структуре, и в результате частичного закрытия заднемедиальная зона эпифизарной пластинки становится прочнее, что приводит к возникновению дополнительных плоскостей перелома. Кроме фронтальной и сагиттальной плоскостей, перелом обнаруживается и в поперечной плоскости. По классификации Solter–Harris такие переломы относят к IV типу. Такие переломы требуют дополнительного обследования, в частности компьютерно-томографической диагностики. Фиксировать следует все элементы перелома вне зависимости от степени смещения. Однако, если эпифизарная часть большеберцовой кости имеет смещение менее 2 мм, то открытая репозиция не показана. Переломы Tillaux–Charut, встречающиеся

в этой возрастной группе, характеризуются отрывом бугорка Charut в переднелатеральном отделе с передней порцией межберцового синдесмоза [2]. Для диагностики перелома необходимо выполнить рентгенограмму в синдесмозной проекции, так как небольшой фрагмент кости может скрываться за латеральной лодыжкой. Переломы данного типа по классификации Solter–Harris относят к III типу. Перелом внутрисуставной и имеет авульсионный характер, поэтому консервативное лечение таких переломов может привести к нарушению конгруэнтности области эпифизарной части суставного хряща большеберцовой кости и развитию нестабильности голеностопного сустава. Репозиция такого типа перелома должна быть открытой, а фиксация произведена спицами. Переломы II типа по классификации

Solter–Harris встретились во всех трех возрастных группах, но во второй группе они имеют определенные морфологические особенности. При частичном закрытии зоны роста метаэпифизарная зона остается уязвимой в переднем отделе, и при падении нередко возникает перелом пилона с подвывихом стопы кзади и отрывом заднего края большеберцовой кости по зоне роста. Такой тип перелома не всегда требует оперативного лечения.

При оценке ближайших результатов анатомическая структура дистального метаэпифиза костей голени была восстановлена у всех больных. Так как нагрузочный режим мы начинали в те же временные промежутки, что и в первой группе, функция конечности восстановлена в течение 8 нед. у 14 пациентов. У 10 пациентов, преимущественно с переломами III и IV типа, — в течение 9–10 нед. У 4 пациентов через 10 нед. после травмы присутствовал болевой синдром в области сустава, сохранялась отечность мягких тканей. При изучении особенностей реабилитационного периода у этих пациентов выяснилось отсутствие осевой нагрузки на конечность.

Клиническое наблюдение 2

Девочка, 13 лет, диагноз: «Закрытый дистальный остеоэпифизеолиз левой большеберцовой кости, Salter–Harris III тип, Tillaux fractures». Травму получила, упав со скейтборда. По механизму травмы — супинационно-эверсионный перелом. Учитывая внутрисуставной характер перелома, остеосинтез выполнен с открытой репозицией и фиксацией отломков перекрещивающимися спицами. Дополнительная иммобилизация осуществлялась в задней гипсовой лонгете до коленного сустава. Контрольные рентгенограммы выполняли через 6 и 8 нед. после репозиции. Спицы удалены через 8 нед., конфигурация сустава восстановлена полностью (рис. 6–9).

У детей третьей возрастной группы было частичное или полное физиологическое закрытие зоны роста, и ее повреждение встречается гораздо реже, травма становится похожей на взрослую, классификация Solter–Harris теряет свою актуальность. У 5 пациентов данной возрастной группы было выявлено сочетание перелома медиальной лодыжки и диафизарного перелома малоберцовой кости выше уровня синдесмоза. Эти переломы нестабильные, так как происходят по сценарию пронационно-эверсионного механизма травмы. При постановке диагноза пациентам с закрытыми зонами роста необходимо использовать классификации Danis–Weber и Lauge–Hansen [15]. Капсула сустава и связочный аппарат становятся более ригидными, и отсутствие

дополнительной фиксации может привести к их неполному восстановлению. Динамический компрессионный остеосинтез медиальной лодыжки по Weber позволил начать раньше реабилитационные мероприятия, и функция конечности у таких пациентов была полностью восстановлена через 6 нед. с момента перелома. В случаях остеосинтеза спицами нагрузочный режим был более щадящим, поэтому восстановление функции наступило в течение 8 нед. Неудовлетворительных результатов в этой группе больных не было.

Рис. 6. Девочка, 13 лет. Рентгенограммы дистального отдела костей левой голени. Остеоэпифизеолиз дистального отдела левой большеберцовой кости Salter–Harris, III тип, Tillaux fractures: А — прямая проекция; Б — боковая проекция.

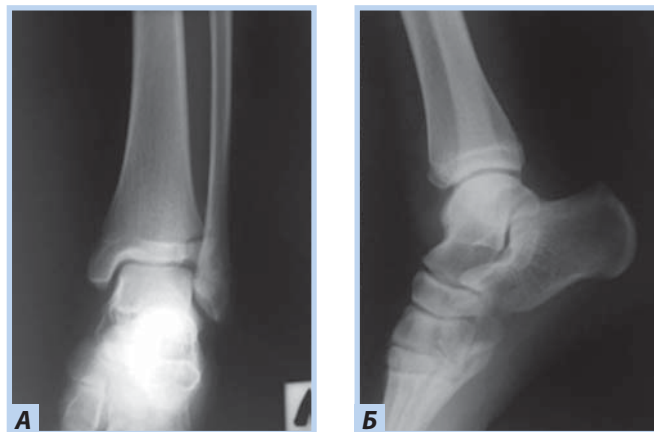


Рис. 7. Тот же пациент. Рентгенограммы дистального отдела костей левой голени. Остеосинтез перекрещивающимися спицами: А — прямая проекция; Б — боковая проекция.

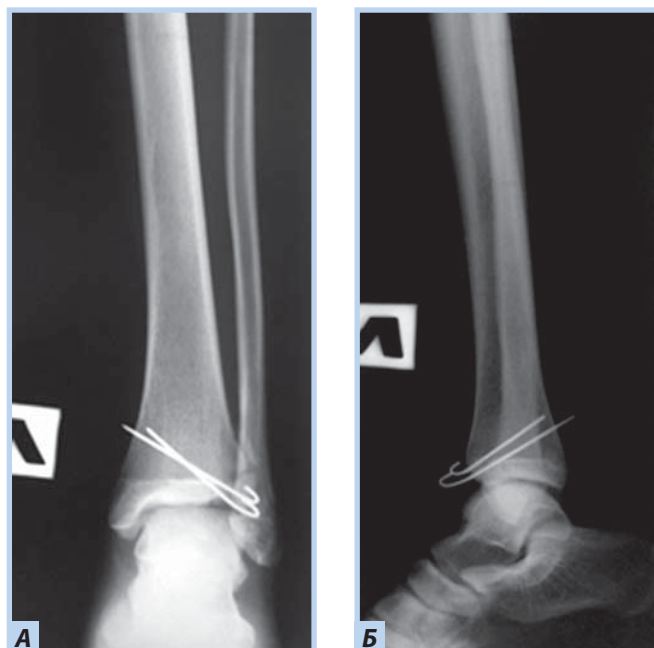


Рис. 8. Тот же пациент. Рентгенограммы дистального отдела костей левой голени через 6 нед. Консолидация костных отломков: А — прямая проекция; Б — боковая проекция.

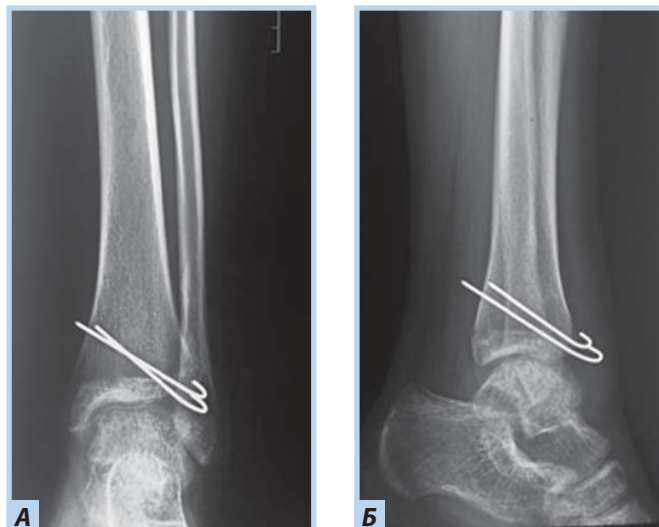


Рис. 9. Тот же пациент. Рентгенограммы дистального отдела костей левой голени через 8 нед. Консолидация костных отломков. Спицы удалены: А — прямая проекция; Б — боковая проекция.



Клиническое наблюдение 3

Мальчик, 16 лет, диагноз «Закрытый перелом обеих лодыжек правого голеностопного сустава с подвывихом стопы кнаружи. Супинационно-эверсионный механизм травмы». Травма получена в результате падения на льду. По данным ультразвуковой диагностики был диагностирован частичный разрыв передней порции дистального межберцового синдесмоза. Выполнен остеосинтез внутренней лодыжки спицами, дистальный межберцовый синдесмоз фиксирован синдесмозной системой (Arthrex Tightrope Ankle), перелом латеральной лодыжки фиксирован 1/3 трубчатой пластиной. Внешняя иммобилизация осуществлена гипсовой лонгетой. Контрольная рентгенография и исследование микроциркуляции в области перелома методом лазер-

ной доплеровской флоуметрии выполнены через 8 нед. после операции. На рентгенограммах имеются признаки зажившего перелома, по данным флоуметрии наблюдается активация капилляризации тканей и нутритивного кровотока в условиях регенераторного процесса. Спицы удалены через 8 нед., конфигурация сустава восстановлена полностью (рис. 10–13).

При анализе рентгенограмм пациентов с консолидированными переломами костей голени в метаэпифизарной зоне, поступивших на удаление металлоконструкций, у всех детей с сочетанным диафизарным переломом малоберцовой

Рис. 10. Мальчик, 16 лет. Рентгенограммы дистального отдела костей правой голени. Перелом обеих лодыжек правого голеностопного сустава с подвывихом стопы кнаружи: А — прямая проекция; Б — боковая проекция.

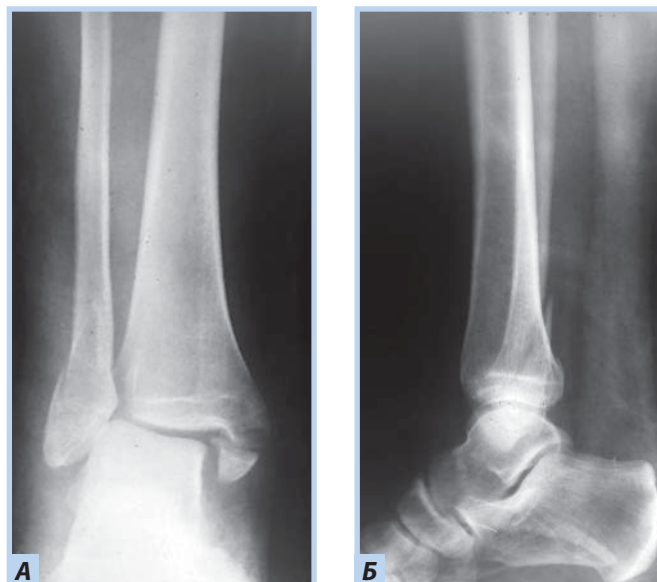


Рис. 11. Тот же пациент. Ультразвуковое исследование дистального межберцового синдесмоза. Признаки разрыва передней тибιοфибулярной связки.



Рис. 12. Тот же пациент. Рентгенограммы дистального отдела костей правой голени. Остеосинтез малоберцовой кости пластиной, остеосинтез внутренней лодыжки спицами, фиксация синдесмоза системой Arthrex Tightrope Ankle: А — прямая проекция; Б — боковая проекция.

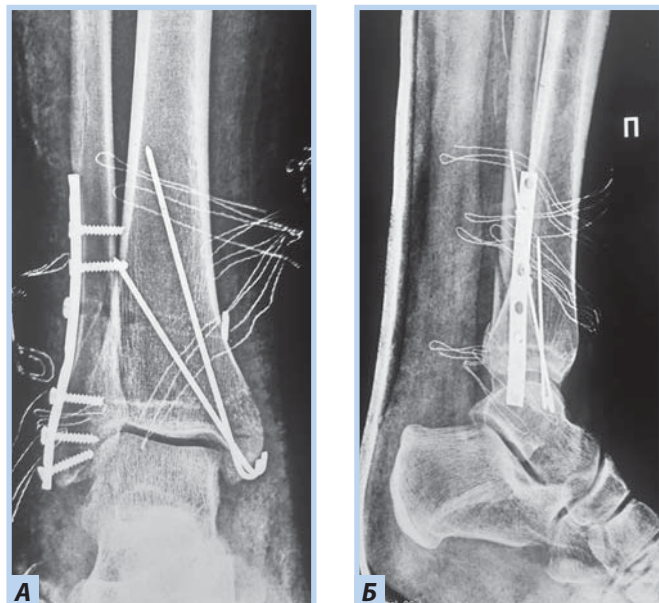
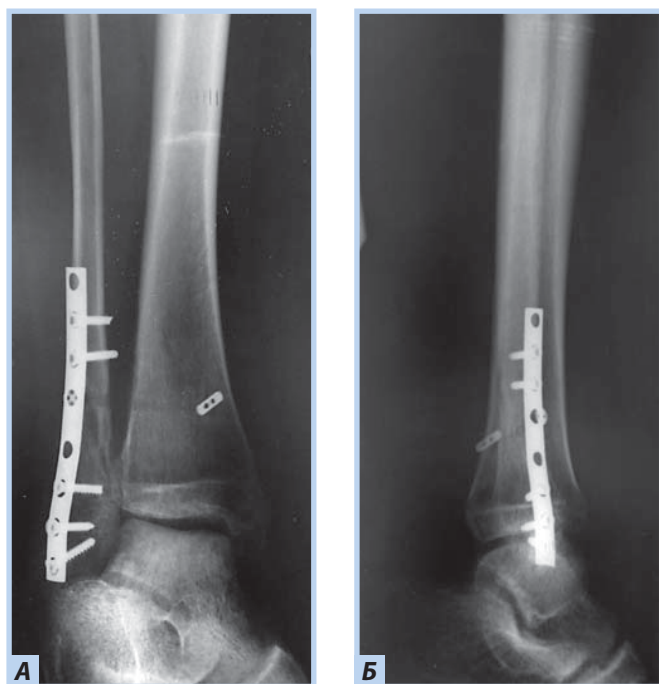


Рис. 13. Тот же пациент. Рентгенограммы дистального отдела костей правой голени через 8 нед. Консолидация костных отломков: А — прямая проекция; Б — боковая проекция.

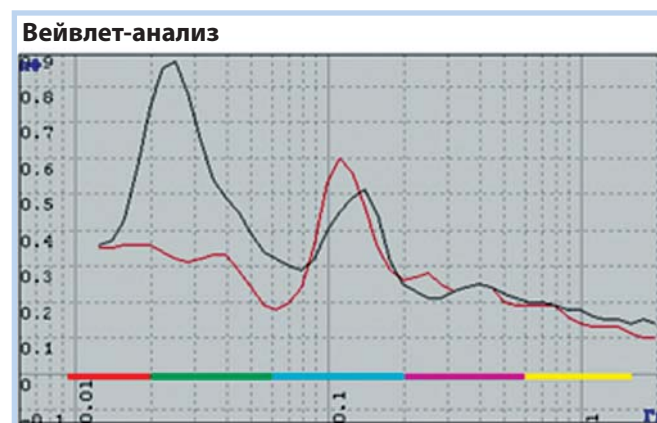


кости выявлены очаги склероза межберцового промежутка в нижней трети, что говорит о повреждении данного мягкотканного образования в анамнезе.

Данные лазерной флоуметрии по красному и инфракрасному каналу, согласно критерию Шапиро–Уилка, имели положительный показатель нормальности распределения. В результате расчета нормальных и относительных показателей вариации получено, что данные совокупности однородны с малой вариацией, что говорит о правильности выбора сроков исследования и подтверждает рентгенологические данные.

Метод лазерной доплеровской флоуметрии с вейвлет-спектром колебаний кровотока (рис. 14) и оценкой миогенного компонента осцилляций позволил укрепить доказательную базу рентгенологических признаков заживления перелома согласно установленным срокам консолидации.

Рис. 14. Вейвлет-спектр колебаний кровотока: по горизонтали — частота (F) осцилляций (в Гц), по вертикали — амплитуда (A) колебаний (в п.е.).



Обсуждение

Переломы у больных 1-й группы были фиксированы перекрещивающимися спицами: данный остеосинтез в сочетании с гипсовой иммобилизацией является наиболее безопасным и эффективным, а в условиях скоромощного стационара с большим потоком пациентов — еще и методом выбора. Метод динамического компрессионного остеосинтеза по Weber является одним из самых надежных и широко распространенных во взрослой практике. В детской практике метод применяется при переломах без повреждения зоны роста. При повреждении эпифизарной пластинки его следует избегать, так как дополнительная компрессия может вызвать ее ишемию и спровоцировать преждевременное закрытие. В ближайшем послеоперационном периоде преждевременного закрытия зоны роста не было. Однако в 2 случаях мы диагностировали переломы медиальной лодыжки типа McFarland, которые имеют самые неблагоприятные последствия. В иссле-

довании D. Petratos и соавт. [16] преждевременное закрытие зоны роста при таком типе перелома произошло в 35% случаях.

Существует мнение, что связочный аппарат у детей эластичный и редко подвергается серьезным повреждениям [17, 18]. Однако в данных работах не производилось измерения межберцового расстояния при помощи методов ультразвуковой диагностики. Кроме того, следует обратить внимание на сложность дифференциальной диагностики между повреждением связочного аппарата и повреждением зоны роста, что в противном случае может привести к неверному диагнозу. В работе K. Boutis и соавт. [19] ни у одного из 18 пациентов с диагнозом перелома наружной лодыжки Salter-Harris I по данным магнитно-резонансной томографии не было подтверждено повреждение зоны роста, у 14 детей выявлено растяжение связочного аппарата, у 1 пациента — авульсионный перелом малоберцовой кости с порцией передней таранно-малоберцовой связки.

Лазерная доплеровская флоуметрия является доступным, малоинвазивным и достоверным методом исследования активности микроциркуляторного русла в области перелома как фактора репаративной регенерации и может применяться на разных сроках консолидации переломов у детей [20].

Особенности локализации данных переломов и их морфологические характеристики требуют особого подхода к лечению, в том числе усовершенствования классификации. Используемая в педиатрической практике универсальная при повреждениях ростковой зоны классификация Salter-Harris не учитывает степени повреждения связочно-сумочного аппарата голеностопного сустава и механизм травмы. В 1973 г. была создана классификация Dias-Tachdjian, которая актуальна до сих пор [21]. Переломы были классифицируемы в зависимости от положения стопы и направления силы, прилагаемой к стопе. Но ни в пояснениях авторов к данной классификации, ни в ее визуальном описании не было упомянуто повреждение дистального межберцового синдесмоза. А ведь в то же время по классификации Danis-Weber у взрослых пациентов при переломах наружной лодыжки необходимо учитывать прохождение линии перелома относительно межберцового синдесмоза. Переломы типов В и С являются нестабильными и требуют дополнительной фиксации [22]. Таким образом, если на первичных рентгенограммах имеется диафизарный перелом малоберцовой кости выше уровня синдесмоза, необходимо выполнить ультразвуковое исследование для верификации повреждения дистального межберцового синдесмоза.

Заключение

Необходимость разработки структурно-функциональной классификации данных переломов и создание алгоритма лечения и реабилитации таких пациентов с учетом степени повреждения связочного аппарата и возрастных особенностей регенерации костной ткани является актуальной и своевременной.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов

А. И. Дорохин — разработка цели, методов исследования клинической части статьи, клиническая и инструментальная оценка пациентов, написание рукописи; **А. И. Крупаткин** — разработка цели, метода исследования лазерной доплеровской флоуметрии, клиническая и инструментальная оценка пациентов, написание рукописи раздела «Исследование микроциркуляции в области перелома»; **А. А. Адрианова** — отбор пациентов, статистическая обработка данных, личное участие в операциях, клиническая и инструментальная оценка пациентов, написание рукописи; **В. И. Худик** — отбор пациентов, личное участие в операциях, клиническая и инструментальная оценка пациентов; **Д. С. Сорокин** — личное участие в операциях, клиническая и инструментальная оценка пациентов; **Д. А. Курышев** — личное участие в операциях, клиническая и инструментальная оценка пациентов; **Л. Б. Букчин** — личное участие в операциях, клиническая и инструментальная оценка пациентов.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution

A. I. Dorokhin — development of the aims., research methods for the clinical part of the article, clinical and instrumental assessment of patients, participation in the writing of the manuscript; **A. I. Krupatkin** — participation of the method for studying laser Doppler flowmetry, clinical and instrumental assessment of patients, writing a manuscript for the section «Investigation of microcirculation in the fracture area»; **A. A. Adrianova** — selection of patients, statistical data processing, personal participation in operations, clinical and instrumental assessment of patients, writing a manuscript; **V. I. Khudik** — patient selection, personal

participation in operations, clinical and instrumental assessment of patients; **D. S. Sorokin** — personal participation in operations, clinical and instrumental assessment of patients; **D. A. Kuryshv** — personal participation in operations, clinical and instrumental assessment of patients; **L. B. Bukchin** — personal participation in operations, clinical and instrumental assessment of patients.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Список литературы / References

1. Травматизм, ортопедическая заболеваемость, состояние травматолого-ортопедической помощи населению России в 2018 г. Сборник. Москва, 2019. [Traumatism, orthopedic morbidity, the state of traumatological and orthopedic care for the population of Russia in 2018. Collection. Moscow; 2019. (In Russ).]
2. Rammelt S, Godoy-Santos AL, Schneiders W, et al. Foot and ankle fractures during childhood: review of the literature and scientific evidence for appropriate treatment. *Rev Bras Ortop*. 2016;51(6):630–639. doi: 10.1016/j.rboe.2016.09.001
3. Виленский В.А., Поздеев А.А., Зубаиров Т.Ф., Захарьян Е.А. Деформации костей голени у детей вследствие повреждения зоны роста: анализ хирургического лечения 28 пациентов (предварительное сообщение) // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2017. Т. 5, № 4. С. 38–47. [Vilenskiy VA, Pozdeev AA, Zubairov TF, Zakharyan EA. Treatment of pediatric patients with lower leg deformities associated with physeal arrest: analysis of 28 cases. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2017;5(4):38–47. (In Russ).] doi: 10.17816/PTORS5438-47
4. Birt M, Vopat B, Schroepfel P, et al. Diagnosis and management of McFarland fractures: a case report and review of the literature. *Am J Emerg Med*. 2017;36(3):527.e5–527.e7. doi: 10.1016/j.ajem.2017.12.023
5. Stegen S, Carmeliet G. The skeletal vascular system — Breathing life into bone tissue. *Bone*. 2018;115:50–58. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.022
6. Szabó A, Janovszky Á, Pócs L, Boros M. The periosteal microcirculation in health and disease: an update on clinical significance. *Microvasc Res*. 2017;110:5–13. doi: 10.1016/j.mvr.2016.11.005
7. Macnab I, Dehoas WG. The role of periosteal blood supply in the healing of fractures of the tibia. *Clin Orthop Relat Res*. 1974;105:27–33.
8. Langen UH, Pitulescu ME, Kim JM, et al. Cell-matrix signals specify bone endothelial cells during developmental osteogenesis. *Nat Cell Biol*. 2017;19(3):189–201. doi: 10.1038/ncb3476
9. Santos AL, Demange MK, Prado MP, et al. Cartilage lesions and ankle osteoarthritis: review of the literature and treatment algorithm. *Rev Bras Ortop*. 2014;49(6):565–572. doi: 10.1016/j.rboe.2014.11.003
10. Wasik J, Stoltz T, Leksowska-Pawliczek M, et al. Ankle Osteoarthritis — Arthroplasty or Arthrodesis? *Ortop Traumatol Rehabil*. 2018;20(5):361–370. doi: 10.5604/01.3001.0012.7282
11. Salter RB, Harris WR. Injuries Involving the Epiphyseal Plate. *J Bone Joint Surg Am*. 1963;45(3):587–622. doi: 10.2106/00004623-196345030-00019
12. Hadad MJ, Sullivan BT, Sponseller D. Surgically relevant patterns in triplane fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 2018;100(12):1039–1046. doi: 10.2106/jbjs.17.01279
13. Крупаткин А.И. Оценка локальной эффекторной функции сенсорных афферентов кожи конечностей с помощью лазерной доплеровской флоуметрии // Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова. 2002. Т. 88. № 5. С. 658–662. [Krupatkin AI. Evaluation of the local effector function of sensory afferents of the skin of the extremities using laser Doppler fluometry. *Russian Journal of Physiology*. 2002;88(5):658–662. (In Russ).]
14. Meertens R, Casanova F, Knapp KM, et al. Use of near-infrared systems for investigations of hemodynamics in human in vivo bone tissue: A systematic review. *J Orthop Res*. 2018;36(10):2595–2603. doi: 10.1002/jor.24035
15. Lauge-Hansen N. Fractures of the ankle. II. Combined experimental-surgical and experimental-roentgenologic investigations. *Arch Surg*. 1950;60(5):957–985.
16. Petratos DV, Kokkinakis M, Ballas EG, Anastasopoulos JN. Prognostic factors for premature growth plate arrest as a complication of the surgical treatment of fractures of the medial malleolus in children. *Bone Joint J*. 2013;95B(3):419–423. doi: 10.1302/0301-620X.95B3.29410
17. Швед С.И., Насыров М.З. Лечение больных с остеоэпифизеолизами дистального отдела голени мето-

- дом чрескостного остеосинтеза. Курган, 2012. 189 с. [Shved SI, Nasyrov MZ. Treatment of patients with osteoeiphyseolysis of the distal leg by the method of transosseous osteosynthesis. Kurgan; 2012. 189 p. (In Russ).]
18. Pesl T, Havranek P. Rare Injuries to the Distal tibiofibular joint in children. *Eur J Pediatr Surg*. 2006;16(4):255–259. doi: 10.1055/s-2006-924457
 19. Boutis K, Narayanan UG, Dong FF, et al. Magnetic resonance imaging of clinically suspected Salter-Harris I fracture of the distal fibula. *Injury*. 2010;41(8):852–856. doi: 10.1016/j.injury.2010.04.015
 20. Вековцев А.А., Тохириен Б., Слизовский Г.В., Позняковский В.М. Клинические испытания витаминно-минерального комплекса для лечения детей с травматологическим профилем // Вестник ВГУИТ. 2019. Т. 81. № 2. С. 147–153. [Vekovtsev AA, Tohiriyon B, Slizovsky GV, Poznyakovsky VM. Clinical trials of the vitamin-mineral complex for the treatment of children with a trauma profile. *Vestnik VGUIT*. 2019;81(2):147–153. (In Russ).] doi: 10.20914/2310-1202-2019-2-147-153
 21. Weber BG. Die Verletzungen des oberen Sprunggelenkes (The injuries of the upper ankle), 2nd edition. Huber; 1972.
 22. Pomeranz C, Bartolotta J. Pediatric ankle injuries: utilizing the Dias-Tachdjian classification. *Skeletal Radiol*. 2020; 49(4):521–530. doi: 10.1007/s00256-019-03356-0

Информация об авторах

Адрианова Анастасия Александровна [Anastasia A. Adrianova, MD]; адрес: Россия, 125130, Москва, ул. Приорова, д. 10 [address: 10 Priorova street, 125130, Moscow, Russia]; e-mail: nastyaloseva@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4675-4313>

Дорохин Александр Иванович, д.м.н. [Alexander I. Dorokhin, Dr. Sci. (Med.)]; e-mail: a.i.dorokhin@mail.ru, eLibrary SPIN: 1306-1729

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3263-0755>

Крупаткин Александр Ильич, д.м.н., профессор [Alexander I. Krupatkin, Dr. Sci. (Med.), Professor]; e-mail: ale.ale02@yandex.ru, eLibrary SPIN: 3671-5540

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5582-5200>

Худик Владимир Иванович [Vladimir I. Khudik, MD]; e-mail: sroitel@mail.ru

Сорокин Дмитрий Сергеевич [Dmitriy S. Sorokin, MD]; e-mail: lobnya.73@mail.ru

Курышев Данила Анатольевич, к.м.н. [Danila A. Kuryshchev, Cand. Sci. (Med.)], e-mail: Al_inad@mail.ru eLibrary SPIN: 9129-9481

Букчин Леонид Борисович [Leonid B. Bukchin, MD] e-mail: blb8@mail.ru

<https://doi.org/10.36425/rehab64287>

Кардиореабилитация

А.М. Сарана¹, Т.А. Камилова², С.В. Лебедева², Д.А. Вологжанин^{2,3}, А.С. Голота², С.В. Макаренко^{2,3}, С.В. Апалько²

¹ Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Кардиореабилитация на основе лечебной физкультуры — это ценное лечение для пациентов с широким спектром сердечно-сосудистых заболеваний. Современные руководства поддерживают его применение у пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца, а также после инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, шунтирования коронарной артерии, аортокоронарного шунтирования и операции на клапане. Его использование в этих условиях подтверждается обширными исследованиями, демонстрирующими улучшение клинических результатов. Значительное клиническое улучшение с помощью регулярной лечебной физкультуры у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями является результатом сложного взаимодействия различных эффектов: 1) повышения сердечно-легочной эффективности и функциональной работоспособности легких; 2) улучшения перфузии миокарда за счет снижения эндотелиальной дисфункции и индукции неоваскуляризации; 3) увеличения сократительной способности миокарда; 4) противодействия мышечной атрофии и кахексии; 5) снижения системного воспаления; 6) ослабления симпатовозбуждения, которое является типичным признаком хронической сердечной недостаточности, даже при сохранении сердечной дисфункции. Несмотря на эти доказательства, направление на кардиологическую реабилитацию и посещаемость остаются низкими, и необходимо разработать меры для увеличения ее использования.

Ключевые слова: кардиореабилитация; лечебная физкультура; сердечно-сосудистые заболевания; сердечная недостаточность; ишемическая болезнь сердца; инфаркт миокарда; эндотелиальная дисфункция; скелетная мышца; системное воспаление.

Для цитирования: Сарана А.М., Камилова Т.А., Лебедева С.В., Вологжанин Д.А., Голота А.С., Макаренко С.В., Апалько С.В. Кардиореабилитация. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(1):24–39. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab64287>

Поступила: 07.03.2021 **Принята:** 15.03.2021 **Опубликована:** 01.04.2021

Обоснование

Несмотря на то, что совершенствование диагностики и лечения ведет к постоянному увеличению выживаемости больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), возрастает потребность в эффективных стратегиях вторичной профилактики рецидивов, которая удовлетворяется в недостаточной степени, причем до 40% всех коронарных осложнений возникают у пациентов, которые ранее уже были госпитализированы. Именно поэтому снижение частоты рецидивов за счет повышения эффективности нефармакологических вмешательств должно считаться одним из приоритетов в области кардиологии [1].

Сердечно-сосудистая реабилитация (кардиореабилитация, КР) — это мультидисциплинарный подход к созданию и поддержанию оптимального уров-

ня физического, социального и психологического благополучия больных ССЗ. КР показана при аритмии, атеросклерозе коронарных и периферических артерий, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), стабильной стенокардии, после инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома и кардиоваскулярных операций, таких как чрескожная коронарная ангиопластика, замена или протезирование сердечного клапана, аортокоронарное шунтирование, коронарное стентирование, трансплантация сердца или легких. Противопоказаниями к КР являются нестабильная стенокардия, аортальный стеноз, декомпенсированная сердечная недостаточность, тяжелая обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, острый сердечный парietальный тромб, острый тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии [2–4].

Cardiac Rehabilitation

A.M. Sarana¹, T.A. Kamilova², S.V. Lebedeva², D.A. Vologzhanin^{2, 3}, A.S. Golota², S.V. Makarenko^{2, 3}, S.V. Apalko²

¹ Health Committee of Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russian Federation

² Saint Petersburg City Hospital No 40, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

Cardiac rehabilitation based on exercise therapy is a valuable treatment for patients with a broad spectrum of cardiovascular diseases. Current guidelines support its use in patients with stable chronic heart failure and coronary artery disease, after myocardial infarction, acute coronary syndrome, coronary artery bypass grafting, coronary stent placement, and valve surgery. Its use in these conditions is supported by a robust body of research demonstrating improved clinical outcomes. The significant clinical improvement obtained through the regular training in patients with cardiovascular diseases is the result of a complex interplay of different effects: 1) improved cardiopulmonary efficiency and pulmonary functional capacity; 2) amelioration of myocardial perfusion by reducing endothelial dysfunction and by inducing new vessel formation; 3) improved myocardial contractility; 4) counteract the muscle wasting and cachexia; 5) reduction of the systemic inflammation; 6) attenuation of the sympathoexcitation, a typical feature of CHF, even in the persistence of cardiac dysfunction. Despite this evidence, cardiac rehabilitation referral and attendance remains low and interventions to increase its use need to be developed.

Keywords: cardiac rehabilitation; exercise therapy; cardiovascular diseases; heart failure; coronary artery disease; myocardial infarction; endothelial dysfunction; skeletal muscle; systemic inflammation.

For citation: Sarana AM, Kamilova TA, Lebedeva SV, Vologzhanin DA, Golota AS, Makarenko SV, Apalko SV. Cardiac Rehabilitation. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(1):24–39. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab64287>

Received: 07.03.2021 **Accepted:** 15.03.2021 **Published:** 01.04.2021

Эффекты КР включают в себя ослабление факторов риска развития осложнений и рецидивов ССЗ, увеличение переносимости физической нагрузки, устранение неблагоприятного ремоделирования сердца и улучшение системного транспорта кислорода [2]. Малоподвижный образ жизни — самый распространенный фактор риска ССЗ. Осознание полезности лечебной физической культуры (ЛФК) для больных ССЗ — революционное изменение точки зрения, так как в течение длительного времени им назначали физический покой. Больным после сердечно-сосудистых катастроф рекомендовали по меньшей мере 6 нед. постельного режима, однако это было связано с увеличением частоты осложнений. Сегодня используется комплексная программа КР на основе ЛФК (КР/ЛФК) для улучшения клинических исходов у пациентов с ССЗ, которая состоит из трех фаз:

- 1) КР для стационарных пациентов (ЛФК на уровне слабой активности повседневной жизни, просвещение относительно образа жизни и перехода на амбулаторное лечение) предполагает раннюю мобилизацию при подготовке к выписке;

Список сокращений

АД — артериальное давление
ИБС — ишемическая болезнь сердца
КР — кардиореабилитация
ЛФК — лечебная физическая культура
ОАС — обструктивное апноэ во сне
РКИ — рандомизированное клиническое исследование
ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЧСС — частота сердечных сокращений
CO₂ (carbon dioxide) — двуокись углерода, углекислый газ
O₂ (oxygen) — диоксиген
V (volume) — объем
VE (ventilation expired) — минутная вентиляция
VO₂peak (peak oxygen consumption) — пиковое потребление кислорода

- 2) контролируемая врачом амбулаторная программа в течение нескольких месяцев после выписки с периодической переоценкой факторов риска, таких как сахарный диабет, гипертония, профиль липидов/липопротеинов и артериальное давление (АД);
- 3) пожизненная поддерживающая программа ЛФК, выполняемая дома, с контролем факторов риска.

В начале 2-й фазы для каждого пациента формулируется индивидуальный план ЛФК в диапазоне 50–70% максимальной функциональной способности и психосоциальной помощи с целью устранения стресса, тревоги, депрессии и отказа от курения [2, 5].

Регулярная ЛФК улучшает эндотелиальную функцию, резерв миокардиального кровотока; снижает АД; нормализует липидный профиль крови и частоту сердечных сокращений (ЧСС); повышает максимальную аэробную выносливость, антиоксидантную активность; уменьшает прогрессирование коронарного атеросклероза. Эти физиологические изменения приводят к ослаблению диастолической дисфункции, увеличению мышечной массы и улучшению когнитивных способностей [2]. КР также уменьшает депрессию и тревожность, повышает качество жизни пациентов. Депрессия ассоциирована с повышенной (до 4 раз) смертностью пациентов. Симптомы депрессии и смертность снизились более чем на 60 и 70% соответственно у депрессивных пациентов после КР по сравнению с пациентами, не участвовавшими в реабилитации [3]. Зачисление в программу КР получило рекомендацию класса I в руководствах Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association, АНА) для пациентов со стабильной стенокардией, пациентов после обострения ИБС или операции реваскуляризации коронарных артерий [6–8]. Несмотря на явное преимущество КР для пациентов с ССЗ, их участие в программах КР остается низким. Многие врачи недооценивают значение ЛФК и психосоциальной поддержки пациентов с ИБС, а участие в КР без направления врача маловероятно [3].

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) по изучению КР в домашних условиях проводятся с 2002 г., особенно среди пациентов с низким риском повторных осложнений ССЗ. У пациентов с ишемическим ССЗ умеренного риска не обнаружено существенных различий между традиционной КР под контролем врача и домашней КР/ЛФК по энергозатратам и восстановлению сердечного ритма [9], а также по результатам теста с 6-минутной ходьбой [10]. Метаанализ 17 РКИ с участием 2172 пациентов не обнаружил существенных различий в смертности, частоте острых осложнений ССЗ, переносимости физических нагрузок и большинстве других марке-

ров ССЗ при сравнении КР на дому и в реабилитационном центре. При этом домашние программы имеют более высокие показатели приверженности ЛФК [11].

Кардиореабилитация/лечебная физическая культура у пациентов с сердечной недостаточностью

ХСН является гетерогенным прогрессирующим синдромом, поэтому единого плана медицинской помощи для всех пациентов с ХСН не существует. Смертность при ХСН достигает 50% в течение 5 лет после первоначальной диагностики. Индивидуально адаптированная к каждому пациенту ЛФК используется для повышения эффективности терапии первой линии. Метаанализ клинических испытаний показал, что ЛФК уменьшает смертность пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка на 45%. Вентиляторный порог, субмаксимальная ЧСС при физической нагрузке, ЧСС в минуту и результаты 6-минутного теста также улучшаются у пациентов, проходящих КР. У пациентов с сохраненной фракцией выброса класса II–III по системе NYHA (New York Heart Association) специальная ЛФК для диастолической сердечной недостаточности улучшает диастолическую функцию, качество жизни и переносимость физической нагрузки, увеличивает пиковое потребление кислорода (VO_2peak), независимо ассоциированное с уменьшением смертности от ССЗ [3].

Непереносимость физической нагрузки — особенность всех пациентов с сердечной недостаточностью. Мультисистемная интегральная патофизиология сердечной недостаточности затрудняет выбор эффективной терапии, направленной на повышение толерантности к физической нагрузке. Этот непростой вопрос важен, поскольку хорошо известно, что непереносимость физических упражнений сопровождается ростом частоты госпитализации и смертности по всему спектру сердечной недостаточности. Быстрорастущий массив данных доказывает безопасность индивидуализированной ЛФК, повышающей VO_2peak и толерантность к физической нагрузке и уменьшающей частоту госпитализаций и смертность от сердечной недостаточности. Преимущества ЛФК при сердечной недостаточности связаны с интегральным увеличением VO_2peak , силы скелетных мышц, улучшением сердечной функции, циркуляции/перфузии органов и функций нервной системы. Несмотря на достоверные клинические данные в поддержку КР/ЛФК, сохраняется значительный разрыв между научными данными и внедрением этой терапевтической парадигмы в рутинную клиническую практику [12].

У больных сердечной недостаточностью имеется уникальный архетип скелетных мышц, напоминающий сочетание кахексии, саркопении и аномально высокой доли волокон II типа (гликолитических) по сравнению с волокнами I типа. Эта форма патологического ремоделирования тканей скелетных мышц имеет прямое отношение к непереносимости физической нагрузки и прогнозу при сердечной недостаточности. Потеря мышечных волокон I типа означает снижение окислительной метаболической способности и, следовательно, повышенную зависимость от неэффективного неокислительного способа производства энергии во время физических упражнений. Клеточные механизмы, связанные с нарушенной микроциркуляцией, аномальная митохондриальная ферментативная активность (цитохромоксидазы и цитратсинтетазы) и/или уменьшенное число митохондрий в скелетной мышце играют ключевую роль в непереносимости физической нагрузки [12].

Метаанализы показали преимущества ЛФК для пациентов с сердечной недостаточностью в плане увеличения физической работоспособности, повышения качества жизни и уровней биомаркеров, выживаемости и снижения частоты госпитализаций. Многоцентровое (82 медицинских центра США, Канады и Франции) исследование (Heart Failure: A Controlled Trial investigating Outcomes of Exercise Training) по изучению влияния ЛФК на клинически стабильных пациентов с систолической сердечной недостаточностью с поправкой на факторы риска (продолжительность сердечно-легочных упражнений, фракция выброса левого желудочка, показатель шкалы депрессии, фибрилляция или трепетание предсердий) выявило снижение смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Пациенты группы ЛФК увеличили расстояние, пройденное во время 6-минутного теста, время сердечно-легочной тренировки и $VO_2\text{peak}$. Таким образом, в одном из крупнейших РКИ, которое оценивало добавление ЛФК к обычной терапии, она оказалась безопасной и увеличила функциональную способность и выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью. У пациентов с ИБС также продемонстрирован дозозависимый эффект КР на снижение смертности (от всех причин и ССЗ), частоты госпитализаций (по поводу сердечной недостаточности) и увеличение $VO_2\text{peak}$ во время ЛФК. Эти результаты согласуются с тем, что неспособность улучшить $VO_2\text{peak}$ с помощью КР удваивает риск смерти или незапланированной госпитализации, особенно у пожилых пациентов и лиц с низкой приверженностью к выполнению программ ЛФК [5].

Кардиореабилитация у пожилых пациентов с систолической сердечной недостаточностью

Метаанализ 7 РКИ (530 пациентов в возрасте 70 лет — 81 года) показал, что ЛФК увеличила дистанцию 6-минутной ходьбы на 50,5 м и улучшила качество жизни, хотя не повлияла на смертность, частоту госпитализаций и $VO_2\text{peak}$. РКИ с участием 343 пациентов старше 70 лет с систолической сердечной недостаточностью и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка показало снижение госпитализации по всем причинам в группе ЛФК, увеличение 6-минутной дистанции и улучшение качества жизни. В моноцентровом РКИ у пациентов с систолической дисфункцией, начавших 4-недельную программу ЛФК максимум через 2 нед. после острого кардиогенного отека легких, увеличились продолжительность тренировок, $VO_2\text{peak}$ и порог вентиляции в обеих группах. Однако увеличение фракции выброса левого желудочка, максимального систолического объема крови и максимальной объемной скорости сердечного кровотока было более значительным в группе среднего возраста по сравнению с пожилыми пациентами, что указывает на зависимость эффективности ЛФК после острой декомпенсации от возраста. Тем не менее обе группы продемонстрировали улучшение функциональных возможностей [5].

Кардиореабилитация у пациентов с вспомогательным устройством поддержки левого желудочка

Метаанализ клинических исследований показал, что ЛФК повышает максимальную физическую работоспособность, которая считается лучшим предиктором смерти и измеряется в метаболических эквивалентах, выносливость и $VO_2\text{peak}$ у пациентов с устройством поддержки левого желудочка [3]. Увеличение максимальной работоспособности на один метаболический эквивалент улучшает выживаемость на 12%. В РКИ Rehab VAD (Cardiac Rehabilitation in Patients with Continuous Flow Left Ventricular Assist Devices) у пациентов с устройством поддержки левого желудочка из группы КР выявлены улучшения по $VO_2\text{peak}$, времени на беговой дорожке, 6-минутной ходьбе, силе ноги и тредмил-тесту. Это исследование показало не только улучшенные функциональные возможности и качество жизни, но и относительную безопасность КР у пациентов с устройством поддержки левого желудочка, поскольку серьезных побочных эффектов не обнаружено. Эти результаты согласуются с метаанализом 6 исследований пациентов с устройством поддержки левого желудочка, который также продемонстрировал улучшение функциональ-

ной способности с помощью КР/ЛФК без серьезных побочных эффектов, связанных с ЛФК [5].

Кардиореабилитация и порок сердечного клапана

В то время как ценность КР для пациентов с ИБС надежно доказана, данных о результатах КР у пациентов после операции на клапанах меньше. В небольшом РКИ ($n=148$) программа КР после операции на клапане привела к увеличению физической работоспособности; для оценки других результатов число участников слишком мало. В пилотном РКИ КР после транскатетерного протезирования аортального клапана 8-недельные контролируемые тренировки на выносливость увеличили VO_{2peak} и силу мышц по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию [3, 13].

Кардиореабилитация у больных после инфаркта миокарда

Данные РКИ показали, что КР/ЛФК у больных после инфаркта миокарда ассоциируется с благоприятным ремоделированием желудочков сердца, более низким риском рецидивирования инфаркта миокарда, снижением частоты осложнений, госпитализации и смертности от всех причин. Метаанализ случайных эффектов показал, что КР/ЛФК сокращает число случаев инфаркта миокарда на 20% независимо от количества минут ЛФК в неделю и типа обычного лечения. Более значительное снижение частоты случаев аортокоронарного шунтирования продемонстрировано в исследованиях пациентов со смешанной этиологией ССЗ, чем в тех, которые включали только пациентов с инфарктом миокарда [1]. По данным многоцентрового РКИ, проведенного в 65 реабилитационных кардиоцентрах ($n=25\,000$), наиболее серьезными осложнениями у пациентов, выполнявших ЛФК, являются острый инфаркт миокарда и внезапная сердечная смерть, как правило, из-за фибрилляции желудочков, особенно у пациентов с дисфункцией левого желудочка [2]. Метаанализ 36 РКИ КР после острого инфаркта миокарда показал снижение частоты повторного инфаркта на 47% [14]. В метаанализе G. van Halewijn и соавт. (18 исследований) КР/ЛФК снизила частоту рецидивов инфаркта миокарда на 30% [15].

Кардиореабилитация и ишемическая болезнь сердца

Хотя преимущества КР/ЛФК во вторичной профилактике ИБС хорошо известны [7], сложный характер этого вмешательства представляет собой серьезную проблему для его реализации. Исследования КР значительно различаются по типу и «дозе» упражнений,

участию в назначении и контроле за тренировками физиотерапевтов и специалистов по ЛФК, сочетанию с другими стратегиями вторичной профилактики, такими как консультирование, просвещение относительно факторов риска и контроль стресса, а также по полноте представления данных, что затрудняет обобщение и перевод этих данных в практику и понимание того, как и какие особенности вмешательства связаны с клиническими исходами. Анализ 69 исследований, оценивающих 72 программы КР/ЛФК (13423 пациентов с ИБС и инфаркт миокарда), эффективно снижающих сердечно-сосудистую и общую смертность, выявил заметные отличия компонентов ЛФК, однако ни один компонент упражнений не был идентифицирован в качестве значимого предиктора смертности, хотя в исследованиях с высоким уровнем приверженности пациентов выполнению ЛФК наблюдалось снижение и общей, и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с более низкими уровнями приверженности независимо от сердечной этиологии. Отмечена некоторая гетерогенность в эффективности КР в снижении общей смертности в зависимости от наличия липидоснижающей терапии. Обнаружена корреляция между длительностью сеанса тренировки, максимальной интенсивностью упражнений и риском инфаркта миокарда, а также с увеличением потребности в чрескожной коронарной ангиопластике. Индивидуальный диапазон интенсивности ЛФК основан на пиковой ЧСС, достигнутой во время максимальных физических нагрузок, ограниченных клиническим состоянием. Минимальная интенсивность ЛФК в этих исследованиях составляла 68% максимальной ЧСС, увеличиваясь до 80% в верхней части предписанного диапазона. Соблюдение предписанного режима упражнений варьировало от 60 до 100% [1].

Влияние кардиореабилитации/лечебной физической культуры на смертность

Исследование более 600 000 участников программы Medicare с ИБС показало снижение смертности на 21–34% через 5 лет после регистрации в программе КР. Метаанализ 63 РКИ с участием 914 000 пациентов показал, что КР значительно снижает смертность от ССЗ и частоту повторной госпитализации. Снижение риска смерти и инфаркта миокарда пропорционально числу сеансов КР [5]. Метаанализ 18 исследований, опубликованных в период с 2010 по 2015 г., с участием 7691 пациента выявил снижение смертности от ССЗ на 58% [15]. Девятилетнее наблюдение пациентов после аортокоронарного шунтирования, прошедших КР, выявило снижение частоты осложнений, госпитализаций и смерти от всех причин независимо от возраста, пола, предшествующего ин-

фаркта миокарда и диабета. Исследование 3975 пациентов после аортокоронарного шунтирования продемонстрировало снижение смертности от всех причин на 20% с помощью фазы 1 КР и на 40% с помощью фазы 2 КР [3]. Эффективность КР/ЛФК для снижения общей и сердечно-сосудистой смертности, а также частоты инфаркта миокарда у пациентов с ИБС сохраняется при сравнении групп пациентов с различной сердечной этиологией, получавших различные виды обычной терапии и более/менее 150 мин тренировок в неделю. Хотя наибольшую долю включенных в метаанализ исследований и вмешательств составляли традиционные групповые программы контролируемых аэробных (и часто силовых) упражнений, существует широкий спектр вмешательств, включающий в себя программы домашней ходьбы и высокоинтенсивные интервальные тренировки, т. е. предписанная доза ЛФК варьировала в широких пределах. Тем не менее не удалось продемонстрировать эффективность какого-либо одного параметра упражнений, такого как интенсивность, частота, длительность сеанса или тип ЛФК, на снижение смертности. Напротив, обнаружено негативное влияние увеличения предписанной длительности тренировки на риск инфаркта миокарда и интенсивности на риск чрескожной коронарной ангиопластики [1].

Установлено положительное влияние регулярной ЛФК на смертность пациентов с ИБС как одного из основных факторов риска смерти от всех причин и от ССЗ. Систематические обзоры и метаанализы продемонстрировали снижение общей смертности от всех причин на 13–27% и смертности от ССЗ на 26–36%, связанное с КР. Метаанализ 25 рандомизированных и нерандомизированных исследований с участием 219 702 пациентов подтвердил значение КР в общем снижении смертности у пациентов с ИБС, после острого коронарного синдрома и после аортокоронарного шунтирования [16]. Кокрановский метаанализ 63 РКИ за 1970–2014 гг., включивший 14 486 пациентов с ИБС [7], и метаанализ только РКИ за 2010–2015 гг. (18 исследований, 7691 пациент) подтвердили роль контролируемых программ КР/ЛФК в снижении смертности от ССЗ, но не от всех причин [15]. Однако анализ исследований программ КР/ЛФК с контролем основных факторов риска развития ИБС показал значительное снижение смертности и от ССЗ, и от всех причин. Снижение общей смертности более выражено, если исключить исследования со специфической липидснижающей терапией [1, 15]. Хотя преимущества структурированной КР явно перевешивают риски, дополнительные данные по стратификации рисков и профилактическим стратегиям (например, о значении преду-

преждающих симптомов) могут помочь уменьшить частоту осложнений ССЗ, связанных с ЛФК. В настоящее время ведется разработка валидированной шкалы оценки физической активности, основанной на аэробной выносливости, которая прогнозирует смертность от ССЗ и смертность от всех причин [17].

Посещаемость сеансов КР негативно коррелирует со смертностью от всех причин, частотой обострений и повторных госпитализаций, факторами клинического риска (гиперлипидемией, гипертензией, диабетом, курением) и позитивно — с медикаментозной и диетической приверженностью. Способность достичь целей лечения ассоциирована со знанием пациента персональных факторов риска, которое он должен получать на сеансах КР. Таким образом, эффект соблюдения назначенной КР/ЛФК играет важнейшую роль в достижении клинических результатов. Именно поэтому программы ЛФК, повышающие степень приверженности пациентов, важнее деталей конкретных компонентов программы. Учитывая наблюдаемый эффект высокой приверженности на улучшение результатов, самыми важными могут оказаться программы ЛФК, направленные на достижение более строгого соблюдения предписанного режима тренировок [1].

Влияние предписанной дозы лечебной физической культуры

Метаанализ [18] не обнаружил влияния частоты или продолжительности сеансов ЛФК на улучшение физического состояния пациентов, однако наблюдается значимая взаимосвязь между максимальной интенсивностью упражнений, предписанной пациентам, и повышенным риском чрескожной коронарной ангиопластики. Вероятно, более интенсивные упражнения вызывают повышенную потребность в кислороде (в результате увеличения ЧСС) и ишемию миокарда, которая не наблюдается при меньшей интенсивности [1]. Специфический высокоэнергетический (3000–3500 ккал/нед.) режим ЛФК для пациентов с сердечной недостаточностью, страдающих избыточным весом или ожирением, с использованием менее интенсивных (50–60% пикового VO_2), но более частых и продолжительных тренировок приводит к значительно большей потере веса и повышению чувствительности к инсулину по сравнению со стандартными протоколами умеренной интенсивности [2]. По другим данным, наряду с интенсивностью ЛФК важную роль играют частота и оптимальное «дозирование» сеансов. Тридцатиминутные сеансы увеличили эластичность сосудов и улучшили антиоксидантный баланс; однако эти преимущества были утрачены, когда продол-

жительность сеанса увеличили до 60 мин. Чрезмерное увлечение ЛФК не связано с уменьшением риска развития сосудистых заболеваний [19].

Влияние кардиореабилитации/лечебной физической культуры на психологическое здоровье и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Участие пациентов с депрессией после тяжелых осложнений ССЗ в программе КР уменьшило депрессивные симптомы на 63% ($p < 0,0001$). Смертность пациентов с депрессией, прошедших КР, на 73% ниже, чем пациентов с депрессией, которые не завершили КР ($p = 0,0005$). Уменьшение депрессивных симптомов и смертности связано с улучшением физической формы. Комплексные программы КР, в которых уделяется внимание и другим факторам сердечного риска, таким как гиперлипидемия, гипертония и курение, снижают уровни общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и АД [2, 5, 15], что указывает на критическую роль модификации факторов риска во вторичной профилактике ИБС [2].

Виды лечебной физической культуры

Хотя не существует стандартного плана ЛФК для всех пациентов с сердечной недостаточностью, индивидуализированная КР, исходящая из общих рекомендаций Американской ассоциации сердечно-сосудистой и легочной реабилитации (American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, AACVPR) [20] и Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой профилактике и реабилитации (European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, EACPR) [8], обеспечивает оптимальные результаты. Правильно подобранная КР с использованием комбинаций различных режимов упражнений, акцентирующих двусторонние движения больших мышц, их частоты и продолжительности, может привести к повышению переносимости физической нагрузки с незначительным риском неблагоприятных событий [12]. Наиболее распространенные виды ЛФК — тренировки на выносливость (аэробные тренировки), высокоинтенсивный интервальный тренинг и силовой тренинг [21].

Аэробные тренировки

В кардиореабилитационных центрах оптимальная ЛФК обычно начинается с предварительного тренинга, лимитированного симптоматикой и переносимостью физической нагрузки, после чего выполняются индивидуально подобранный комплекс контролируемых аэробных упражнений и короткая

фаза «охлаждения». Аэробный комплекс состоит из 20–60-минутных упражнений 3–5 дней/нед. с физической нагрузкой 50–80% от максимальной [3]. Метаанализ крупных РКИ по изучению эффективности аэробных тренировок различной интенсивности для повышения физической выносливости при сердечной недостаточности показал, что контролируемые программы КР, включающие в себя умеренные (40–60% максимальной нагрузки), энергичные и/или интенсивные ($> 60\%$ максимальной интенсивности) тренировочные занятия ≥ 2 дней/нед. (≥ 45 мин/сеанс) в течение ≥ 4 нед. вызывают значительное увеличение $VO_2\text{peak}$ по сравнению с пациентами, прошедшими тренировку низкой интенсивности. Контролируемая аэробная тренировка при сердечной недостаточности ассоциирована со снижением смертности от всех причин и частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Предполагается, что улучшение окислительных метаболических механизмов, специфичных для ремоделирования скелетных мышц, эндотелиальной функции, увеличение микроциркуляции, плотности митохондрий, ферментативной активности играют значимую роль в этих процессах [12].

Силовые тренировки

Упражнения с сопротивлением (силовые тренировки), включенные в ЛФК пациентов с ИБС и ХСН относительно недавно, увеличивают мышечную массу. Увеличение мышечной массы у пациентов всех возрастов ассоциировано с увеличением мышечной силы, плотности костной ткани, процентным содержанием жира в организме, безжировой массой, реакцией инсулина на глюкозную стимуляцию, базальным уровнем инсулина, чувствительностью к инсулину и АД [21].

Силовые тренировки первоначально считались опасными при ССЗ из-за быстрого увеличения ЧСС и АД, однако выяснилось, что силовые упражнения можно безопасно выполнять в рамках КР до 90% от максимального веса, который пациент может поднять [22]. У всех пациентов с ХСН силовые тренировки средней и средневысокой интенсивности приводят к улучшению сердечной и сосудистой функции, увеличению мышечной силы, аэробной емкости и $VO_2\text{peak}$, улучшению общего физического состояния без повышенного риска побочных эффектов. Увеличение $VO_2\text{peak}$ представляет особый интерес при индивидуализации программы упражнений, чтобы вызвать желаемую физиологическую адаптацию больных. Этот клинически важный объективный критерий принят в подтверждение гипотезы о том, что дисфункция скелетных мышц при

сердечной недостаточности играет ключевую роль в непереносимости физической нагрузки и прогнозе у пациентов с сердечной недостаточностью [12, 23]. Постепенное усиление силовой тренировки путем изменения частоты, времени и интенсивности может существенно увеличить мышечную силу и уменьшить риск смерти. Для КР рекомендована силовая тренировка низкой/умеренной интенсивности с 10–15 повторениями каждого упражнения. Однако существует зависимость доза–ответ в отношении интенсивности силовой тренировки, и мышечная сила увеличивается с повышением интенсивности тренировки даже у людей в возрасте 65 лет. Авторы метаанализа [24] считают, что включение высокоинтенсивной силовой тренировки в КР больных ИБС способствует более раннему возвращению к обычной жизни, т. е. более быстрому достижению целей КР, чем силовой тренировки низкой интенсивности [24].

Тренировки на выносливость

Это тип физической активности, который выполняется в течение длительного периода времени при постоянной нагрузке субмаксимальной интенсивности для увеличения ЧСС. Тренировка на выносливость — самый распространенный вид аэробной тренировки в повседневной жизни: к нему относятся прогулки, скандинавская ходьба, бег, езда на велосипеде, беговые лыжи и плавание. Тренировки на выносливость надежно и воспроизводимо улучшают работоспособность и эффективно снижают смертность от ССЗ и от всех причин. У пациентов со стабильной ИБС три часовых сеанса тренировки на выносливость в неделю с интенсивностью 75–80% максимальной ЧСС за 6 нед. увеличили физическую работоспособность на 21% [21].

Уменьшение ишемии миокарда как положительный эффект тренировки на выносливость сохраняется, если пациенты продолжают тренироваться. У пациентов с нарушенной функцией левого желудочка при ХСН тренировка на выносливость повышает VO_{2peak} , физическую работоспособность, уменьшает частоту госпитализаций и смертность от всех причин. Связь между длительным выполнением тренировок на выносливость и клиническим результатом наблюдали у пациентов, которые выполняли программу тренировок в течение 10 лет с очень высоким уровнем соблюдения режима терапии. Тренинг умеренной интенсивности (2 раза/нед.) в течение 10 лет поддерживал стойкое улучшение качества жизни, связанное с повышением переносимости физической нагрузки и сокращением числа серьезных сердечно-сосудистых осложнений.

В последние годы лечение пациентов с сердечной недостаточностью при сохраненной фракции выброса с помощью ЛФК привлекает внимание, поскольку фармакотерапия приносит только ограниченную пользу пациентам этой группы [21]: 15 мин в день тренировки на выносливость средней интенсивности снижают смертность от всех причин на 14% и увеличивают продолжительность жизни на 3 года [25]. Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) рекомендует 30-минутные тренировки умеренной и высокой интенсивности до 3–5 дней/нед. общей продолжительностью не менее 150 мин/нед. [8]. Несмотря на некоторые различия, все рекомендации поддерживают мнение о том, что пациенты с ИБС должны тренироваться 3–5 раз/нед. в течение 30–60 мин/день с минимальной продолжительностью в неделю 150 мин при интенсивности 70% от максимальной ЧСС (ЧСС_{макс}). Помимо улучшения физического состояния, тренировки на выносливость также помогают значительно уменьшить тревожность, депрессию и суицидальные мысли [21].

Высокоинтенсивный интервальный тренинг

Это чередование коротких периодов интенсивных упражнений с периодами активного восстановления. Протоколы высокоинтенсивного интервального тренинга, используемые в КР пациентов с ИБС и ХСН, различаются в отношении определения «интервала высокой интенсивности»: 90–95% ЧСС_{макс}, 80–90% ЧСС_{макс}, 90% VO_{2peak} [2, 26]. Продолжительность и количество повторений максимальной нагрузки варьируют. Авторы РКИ EXCITE [27] сообщили об одинаково значимом увеличении коллатерального коронарного кровотока в ответ на высокоинтенсивный интервальный тренинг средней и высокой интенсивности. Другие клинические исследования показали, что у пациентов с ИБС и ХСН высокоинтенсивный интервальный тренинг превосходит тренировки на выносливость в отношении улучшения физической работоспособности (по VO_{2peak}) [21]. Метаанализы исследований с протоколами ЛФК высокой и средней интенсивности выявили преимущество высокоинтенсивного интервального тренинга перед непрерывными тренировками средней интенсивности, используемыми в качестве текущего стандарта КР, в улучшении функционального состояния сердечно-сосудистой системы [28] и увеличении VO_{2peak} [29]. Масштабные национальные исследования по всему миру, в том числе исследование 416175 пациентов [30], поддерживают эти данные. Высокоинтенсивный

интервальный тренинг ассоциирован с более значительным изменением ремоделирования левого желудочка, чем ЛФК более низкой интенсивности [2].

У пациентов со стабильной ишемической кардиомиопатией, рандомизированных либо в группу непрерывной тренировки средней интенсивности при 70% ЧСС_{макс}, либо в группу высокоинтенсивного интервального тренинга при 95% ЧСС_{макс}, продемонстрировано увеличение VO_2peak на 14% в группе непрерывной тренировки и на 46% в группе высокоинтенсивного интервального тренинга. Высокоинтенсивный интервальный тренинг также улучшает функцию эндотелия и увеличивает фракцию выброса левого желудочка в большей степени, чем непрерывные тренировки [3]. Однако интенсивность нагрузки не влияет на эффективность ЛФК в снижении смертности или предотвращении инфаркта миокарда в долгосрочной перспективе [1].

Комбинированный аэробный и силовой тренинг

Рассматривая уникальную для сердечной недостаточности патологию скелетных мышц и эффекты аэробных и силовых тренировок на биоэнергетические пути, из общих соображений можно предположить, что максимальная польза может быть получена с помощью контролируемых гибридных программ, включающих в себя структурные компоненты и аэробной, и силовой тренировки. Эта гипотеза подтверждена тем, что комбинированные программы аэробной и силовой ЛФК восстанавливают глобально нарушенную интегральную цепь транспорта O_2 , силу скелетных мышц, периферическую микроциркуляцию, системную гемодинамику и VO_2peak , что приводит к увеличению переносимости физической нагрузки и улучшению прогноза сердечной недостаточности [12]. Метаанализ [24] продемонстрировал повышение VO_2peak и максимальной работоспособности, особенно при сочетании комбинированного аэробного и силового тренинга с дыхательными упражнениями. Увеличение VO_2peak при комбинированном тренинге высокой интенсивности значительнее, чем при комбинированном тренинге низкой или средней интенсивности. Достаточно надежные данные систематических обзоров и метаанализов исследований, сравнивших комбинированный тренинг с аэробной и силовой тренировкой в отношении кардиореспираторной выносливости, VO_2peak , мышечной массы, мышечной силы, максимальной работоспособности (измеренной по длительности тренировки) у пациентов с ССЗ, продемонстрировали значительный эффект в пользу комбинированного тренинга независимо от интенсивности силового компонента [24].

Сердечно-легочный нагрузочный тест

Если у пациентов с ССЗ во время ЛФК появляются такие симптомы, как боль в груди, одышка и/или усталость ног, их нельзя игнорировать, даже если результаты обследования в состоянии покоя отрицательны. Для выявления изменений гемодинамики во время ЛФК у пациентов с ССЗ используют сердечно-легочный нагрузочный тест с протоколом ЛФК постепенно возрастающей интенсивности. Этот протокол позволяет выяснить, как изменяется потребность в кислороде, какая интенсивность упражнений вызывает стенокардию, и определить тяжесть расстройства.

Газоанализатор измеряет содержание O_2 и CO_2 во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе, рассчитывает VO_2 , измеряет дыхательный объем и скорость дыхания. По этим параметрам рассчитывается минутная вентиляция (VE). Используя VO_2 , объем выводимого CO_2 (VCO_2), VE и ЧСС, рассчитывают отношения VE/VCO_2 , VE/VO_2 и $\text{VO}_2/\text{ЧСС}$. Газоанализатор также измеряет парциальное давление O_2 и CO_2 в конце спокойного выдоха. VO_2 уменьшается в случае альвеолярной гиповентиляции, ограничения легочного артериального потока, сердечной дисфункции, периферической сосудистой недостаточности, дисфункции скелетных мышц и перераспределения кровотока, т.е. этот параметр отражает факторы, детерминирующие VO_2 — функции легких, скелетных мышц, сердца, легочных и периферических сосудов, вегетативных нервов [31]. Когда процент $\text{VO}_2\text{peak}/\text{ЧСС}$ непропорционально меньше процента VO_2peak , это означает, что во время тренировки нарушается сердечная функция. Когда процент $\text{VO}_2\text{peak}/\text{ЧСС}$ больше процента VO_2peak , первичная причина снижения переносимости физической нагрузки заключается в дисфункции скелетных мышц, кроме тех случаев, когда пациент принимает блокаторы бета-адренергических рецепторов, так как бета-блокаторы увеличивают $\text{VO}_2/\text{ЧСС}$ [32]. Если коронарный стеноз достаточно тяжелый, чтобы вызвать дисфункцию миокарда, $\text{VO}_2/\text{ЧСС}$ не достигает стандартного значения, если коронарный артериальный стеноз не так тяжел, чтобы ишемия миокарда влияла на функцию желудочка, $\text{VO}_2/\text{ЧСС}$ достигает нормального значения. Таким образом, $\text{VO}_2/\text{ЧСС}$ определяет степень тяжести стенокардии. VE/VCO_2 при ССЗ определяется в основном легочным кровотоком, если у пациента нет тяжелой легочной недостаточности. При ресинхронизирующей терапии следует определить оптимальную атриовентрикулярную задержку, чтобы получить наиболее благоприятный эффект. Поскольку толерантность к физической нагрузке пациента, нужда-

ющегося в сердечной ресинхронизирующей терапии, очень низка, используют нагрузку, соответствующую очень низкой повседневной активности. При этой интенсивности нагрузки атриовентрикулярная задержка дает наибольшее $VO_2/ЧСС$ и самый низкое VE/VCO_2 [31]. Если сердечная функция зависит от постнагрузки вместо преднагрузки (механическое напряжение мышцы желудочка сердца в момент времени перед началом систолы желудочка), сердечный выброс ритмически изменяется из-за флуктуации диаметра аорты. Это приводит к колебательному паттерну VO_2 , VCO_2 и VE . Прогноз для пациентов с колебательной вентиляцией неблагоприятный, но может быть улучшен с помощью КР [33].

Частота повторных госпитализаций снижается у пациентов, которым была проведена КР/ЛФК, при наблюдении пациентов в течение последующих 12 мес. Исследование клиники Майо (2991 пациент с инфарктом миокарда) [34], Кокрановский обзор 2016 г. [7], метаанализ В. Rauch и соавт. (219 702 пациента с ИБС, острым коронарным синдромом и после аортокоронарного шунтирования) [16] и многие другие сообщили о снижении риска повторной госпитализации, связанного с КР.

Нарушение дыхания во сне

Нарушение дыхания во сне в форме синдрома обструктивного апноэ во сне (ОАС), или апноэ центрального происхождения, — важный фактор сердечно-сосудистого риска, который характеризуется повторяющимися эпизодами коллапса верхних дыхательных путей во время сна. В целом 53% пациентов, попадающих в программы КР, имеют либо ОАС, либо высокий риск развития ОАС [35]. Пациенты с нарушением дыхания во сне имеют значительно больший объем инфарктной зоны миокарда и менее выраженное уменьшение размера инфаркта в течение 3 мес после острого инфаркта миокарда. У пациентов с сердечной недостаточностью и сопутствующим ОАС значительно уменьшены фракция выброса левого желудочка и индекс сократимости. Из-за гемодинамических нарушений, связанных с ОАС, пациенты подвержены риску возникновения неблагоприятных последствий ЛФК. Именно поэтому раннее распознавание и лечение ОАС должно быть важной частью КР. Основу лечения ОАС при сердечной недостаточности составляет создание постоянного повышенного давления в дыхательных путях путем неинвазивной вентиляции. Это улучшает систолическую функцию, АД, сердечный ритм и уменьшает частоту повторной госпитализации больных сердечной недостаточностью с сопутствующей ОАС. Учитывая потенциальные преимущества для ускорения

восстановления пациентов с ССЗ, улучшения когнитивных функций и качества жизни, скрининг и лечение ОАС следует включить в КР в качестве неотъемлемого компонента терапии этих пациентов [36].

Молекулярные механизмы эффектов лечебной физической культуры

ЛФК вызывает изменения в скелетных мышцах, эндотелии и миокарде на клеточно-молекулярном уровне. Повышенные метаболические потребности во время ЛФК активируют деление митохондрий и энергетические пути в этих органеллах [26]. Увеличение количества митохондрий в мышцах способствует преобладанию окисления жиров над окислением углеводов, благоприятно влияет на ремоделирование сердца и приводит к улучшению сердечной деятельности [37]. Эти эффекты связаны с активацией ангиогенеза в скелетных мышцах, опосредованной β -адренергической стимуляцией роста капилляров ангиогенными факторами VEGF (vascular endothelial growth factor — *фактор роста эндотелия сосудов*), PDGF (platelet-derived growth factor — *тромбоцитарный фактор роста*) и IGF-1 (insulin-like growth factor 1 — *инсулиноподобный фактор роста 1*), экспрессирующимися пропорционально физической нагрузке [38].

Патологическое кардиальное ремоделирование тесно связано с нейрогуморальной активацией, вызванной усилением симпатического и ослаблением парасимпатического тонуса, и является фактором риска внезапной сердечной смерти после острого инфаркта миокарда [39]. ЛФК способствует стойкому увеличению парасимпатического тонуса и улучшает прогноз [40]. Соответственно, эктопические сокращения желудочков менее распространены у пациентов, проходящих КР/ЛФК после инфаркта миокарда [2]. Улучшение состояния сердечно-сосудистой системы связано с уменьшением реакции ЧСС и АД на ЛФК посредством изменения продукции альдостерона. Уменьшение концентрации альдостерона снижает симпатический тонус в дополнение к эффектам других ЛФК-индуцированных модуляторов парасимпатической активности, таких как адреномедуллин плазмы и натрийуретические пептиды. Эти молекулы снижают АД, улучшая функцию эндотелия [41].

ЛФК защищает от оксидантного стресса, увеличивая биодоступность оксида азота, который обладает антигипертензивными эффектами, и снижая уровни системных воспалительных маркеров у физически активных людей с ИБС — С-реактивного белка и адгезионной молекулы VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) по сравнению с их уровнями у малоподвижных людей. Кроме того, при постепенном увеличении физической активности уровни

адипонектина повышаются, а уровни интерлейкина 6 (IL-6), провоспалительных адипокинов лептина и резистина снижаются, что способствует подавлению системного воспаления [42, 43]. У пациентов с сердечной недостаточностью при регулярной ЛФК снижается локальная экспрессия фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor-alpha, TNF α), IL-1 β и IL-6 в скелетных мышцах по сравнению с малоподвижными пациентами. ЛФК улучшает липидный профиль: снижает уровень общего холестерина и триглицеридов и повышает уровень липопротеинов низкой плотности у пациентов с ИБС [2].

Атрофия скелетных мышц является сильным предиктором смертности. Потеря мышечной массы обусловлена в основном убиквитин-протеасомной системой деградации белка и миостатин-опосредованным сигналингом. В скелетной мышце экспрессируются убиквитинлигазы MuRF1 и MAFbx, которые считаются маркерами атрофии мышц. В скелетных мышцах пациентов с ХСН и ИБС обнаружена повышенная экспрессия белков MuRF1 и MAFbx. ЛФК (тренировка на выносливость в течение 10 нед.), выполняемая пациентами с сердечной недостаточностью при 70% VO_{2peak}, снижает экспрессию MuRF1 и MAFbx и уменьшает кахексию мышц [21].

Миостатин, член семейства факторов клеточного роста и дифференцировки TGF (transforming growth factor), продуцируемый миоцитами, является негативным аутокринным регулятором мышечной массы. В экспериментальных моделях инфаркта миокарда показана непосредственная регуляция атрофии скелетных мышц сердечным миостатином [44]. В скелетных мышцах пациентов с ХСН экспрессия миостатина значительно повышена [21]. ЛФК (тренировка на выносливость в течение 12 нед., ежедневно при 60% от ЧСС_{макс}) привела к снижению экспрессии миостатина, демонстрируя обратимость кахексии при ХСН [45]. Эти факты позволяют предположить активную роль этой молекулы в повреждении миокарда, а также протективную роль ингибиторов миостатина (например, фоллистатина), индуцированных ЛФК и опосредующих восстановление после острого эпизода ИБС [25].

Помимо усиленной деградации белка, на мышечную массу влияет регуляция синтеза белка анаболическими факторами. Одним из наиболее сильных анаболических факторов является фактор IGF-I (insulin-like growth factor I — *инсулиноподобный фактор роста I*). В биоптатах мышц пациентов со стабильной ИБС через 8 нед. после тренировки на выносливость низкой интенсивности значительно повышены уровни мРНК IGF-I. Выполнение ЛФК в течение 6 мес привело к увеличению экспрес-

сии IGF-I в скелетных мышцах пациентов с ХСН на 81%. Кроме того, упражнения влияют на экспрессию никотинацетилхолиновых рецепторов и целостность нервно-мышечных соединений [21].

Одной из причин одышки у пациентов с ХСН является дисфункция дыхательных мышц. В биоптатах инспираторных мышц диафрагмы пациентов с ХСН наблюдается сдвиг соотношения волокон от типа II к типу I (в отличие от периферических мышц конечностей, где происходит сдвиг от типа I к типу II) и уменьшено содержание тяжелой цепи миозина. Миофибриллярные белки очень восприимчивы к окислительному повреждению, которое вызывает карбонилирование и нитрирование саркомерных белков и способствует уменьшению мышечной силы. В биоптатах скелетных мышц пациентов с ХСН после 6 мес ЛФК нитрирование белков уменьшено на 35%. Карбонилирование сократительных белков (актина и тяжелой цепи миозина) обусловлено увеличением продукции ROS. ЛФК повышает экспрессию глутатионпероксидазы и предотвращает карбонилирование белков, митохондриальные и функциональные нарушения диафрагмы [46].

У больных ХСН и ИБС нарушены биогенез митохондрий и продукция аденозинтрифосфата. ЛФК стимулирует продукцию аденозинтрифосфата, коррелирующую с увеличением VO_{2peak}, объема и плотности митохондрий, активирует митохондриальное дыхание. При увеличении напряжения ламинарного сдвига во время ЛФК активация рецепторов VEGFR2 и адгезионной молекулы PECAM1 (platelet endothelial cell adhesion molecule 1) инициирует сигнальный каскад, активирующий эндотелиальную нитрооксидсинтазу eNOS, которая в свою очередь стимулирует биогенез митохондрий. Снижение активности eNOS участвует в патогенезе атеросклероза, гипертензии и ХСН. ЛФК активирует экспрессию eNOS, а также антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы [21, 25].

Эндотелиальная дисфункция является предиктором развития атеросклероза и ССЗ и часто используется в клинических исследованиях как суррогатная конечная точка [47]. В сосудистой ткани экспрессируются специфические микроРНК (miR), регулирующие окислительно-восстановительный статус и функцию эндотелия. Модулируя экспрессию miR-221, miR-21, miR-17 и miR-92a, ЛФК (тренировка на выносливость) способствует улучшению эндотелиальной функции. MiR-21 участвует в гемодинамически индуцированной активации eNOS и увеличении продукции оксида азота, тогда как ингибирование miR-21 отменяет эту активацию. Эндотелиальная miR-92a идентифицирована как

atheromiR, экспрессия которой регулируется сочетанием низкого напряжения сдвига и атерогенных окисленных липопротеинов низкой плотности. Гиперэкспрессия miR-92a непосредственно подавляет экспрессию eNOS. Дефицит miR-126 в эндотелиальных клетках вовлечен в процесс сосудистого ремоделирования и атерогенеза. Воздействие ламинарного напряжения сдвига на эндотелий приводит к двукратному повышению экспрессии miR-126. Кроме того, снижение уровня miR-696 и miR-378 в скелетных мышцах после 12 нед. ЛФК (силовая тренировка) способствует биогенезу митохондрий и коррелирует с увеличением мышечной массы тела [21].

Ряд метаанализов привел к выводу, что ЛФК (тренировка на выносливость) улучшает фракцию выброса левого желудочка на 30–35%, отменяет ремоделирование левого желудочка, улучшает конечно-диастолический и конечно-систолический объем. Из-за невозможности молекулярного анализа миокарда можно только предположить, что наблюдаемые эффекты являются вторичными по отношению к уменьшению постнагрузки, улучшению АД и эндотелиальной функции. На экспериментальных моделях ХСН показано, что ЛФК влияет на убиквитин-протеасомную систему и экспрессию миостатина не только в скелетных мышцах, но и миокарде, а также на катаболическую/анаболическую систему, обмен Ca_2 и пролиферацию стволовых клеток. Четырехнедельный тренинг животных с ХСН на беговой дорожке подавляет активность убиквитин-протеасомной системы и миостатина в миокарде, улучшает сократимость кардиомиоцитов, нормализуя обмен и транспорт Ca_2 , концентрация которого в саркоплазматическом ретикулуме сердечной мышцы уменьшена при ХСН.

Парадигма, согласно которой сердце является органом, не способным к регенерации, изменилась. Эндогенные сердечные стволовые клетки обнаружены в биоптатах грызунов, собак и человека. Обновление кардиомиоцитов происходит на уровне 1 и 0,45% в год в возрасте 25 и 75 лет соответственно. Сердце взрослого человека реагирует на увеличение нагрузки активацией эндогенных сердечных стволовых клеток. ЛФК увеличивает количество вновь образованных кардиомиоцитов, особенно при интенсивных тренировках (85–90% $\text{VO}_{2\text{peak}}$), по сравнению с тренировками на выносливость (55–60% $\text{VO}_{2\text{peak}}$). Капиллярная плотность также увеличивается, уравнивая генерацию новых кардиомиоцитов. На молекулярном уровне физическая нагрузка подавляет экспрессию транскрипционного фактора C/EBP β , который негативно контролирует пролиферацию кардиомиоцитов. Снижение экспрессии C/EBP β приводит

к улучшению сердечной функции и повышению устойчивости к патологическому ремоделированию и развитию сердечной дисфункции. Препараты, которые подавляют экспрессию C/EBP β в сердце, могут иметь клиническую ценность при ССЗ [21].

Экспрессия и секреция миокинов клетками скелетных мышц

Кахексия, саркопения, ХСН, ИБС, гипертония и цереброваскулярные заболевания связаны с хроническим воспалением, иммуновоспалительной активацией (повышенным уровнем некоторых цитокинов в циркуляции). Регулярная ЛФК предотвращает начало и развитие многих хронических заболеваний, в том числе ССЗ, рака и деменции. Защитные эффекты физической активности связаны с мышечным продуцированием во время и после мышечного сокращения пептидных медиаторов системных эффектов тренинга — миокинов. Скелетные мышцы представляют собой секреторный орган, способный выделять сотни миокинов, которые аутокринно, паракринно и эндокринно активируют специфические метаболические пути в различных тканях. Группу миокинов, высвобождаемую скелетной мышцей в ответ на физические упражнения, определяют как факторы физической активности, которые секретируются в циркуляцию и действуют «гормоноподобным» способом. К ним относятся интерлейкины IL-6, IL-8, IL-15, MCP1 и миостатин. Только об этих молекулах имеется информация в контексте КР [25].

Типичный миокин IL-6 ответственен за высокую метаболическую активность во время физических упражнений, обеспечивающую энергию для сокращения мышц во время тренировки. IL-6 экспрессируется мышечными волокнами обоих типов (I и II) в ответ на сокращение мышцы и действует локально через сигнальный комплекс IL-6Ra/gp130R β для усиления поглощения глюкозы и окисления липидов. При физической активности IL-6 играет эндокринную роль: усиливается синтез глюкозы в печени, повышаются уровни циркулирующего инсулина. У пациентов с ХСН ЛФК уменьшает экспрессию IL-6 в скелетных мышцах, хотя базовые уровни IL-6 у этих пациентов выше, чем у здоровых людей. Продукция IL-6 сокращающейся скелетной мышцей является основным источником IL-6 в циркуляции и объясняет индуцированное упражнением повышение его уровня в плазме. Хотя при атеросклерозе регулярные тренировки снижают плазменные уровни IL-6, во время острой физической нагрузки повышенные уровни IL-6 служат для поддержания мышечного и немusшечного метаболизма. Адаптация к тренировкам делает роль IL-6 менее необхо-

димой, циркулирующий уровень его снижается, и во избежание неблагоприятных эффектов хронического повышения IL-6 усиливается клиренс этого цитокина через гепатовисцеральный кровоток.

КР/ЛФК (12–15 нед. упражнений на выносливость) заметно снижает уровни воспалительного маркера атеросклероза хемокина IL-8 у пациентов с ИБС и множественными сердечно-сосудистыми факторами риска.

IL-15 — миокин, синтезируемый в скелетных мышцах человека, который оказывает анаболическое действие на рост мышц. Существует негативная связь между уровнями IL-15 в плазме и жировой массой. Концентрация мРНК IL-15 в скелетной мышце повышается после физической активности, особенно после регулярных тренировок.

МСП1 (monocyte chemotactic protein) — хемокин, высвобождаемый в кровоток из скелетной мышцы после определенных видов упражнений, таких как марафонский бег или силовая тренировка большой продолжительности. После систематической ЛФК у пациентов с ХСН и ИБС поведение плазматического МСП1 аналогично поведению IL-6, IL-8 и других провоспалительных и проатеросклеротических медиаторов: их уровни снижаются.

Экспрессия и секреция миокинов в кровоток скелетной мышцей во время сокращения предполагает связь между миокинами и метаболизмом как в физиологических, так и в патологических состояниях. Поскольку циркулирующие маркеры воспаления хронически повышены при ССЗ, подавление их экспрессии, вызванное физической активностью, может играть определенную роль в лечении этих заболеваний [25].

Гипертензия. Основные руководства указывают, что ежедневные упражнения играют фундаментальную роль в профилактике и лечении гипертонии [48]. Метаанализ РКИ показал, что регулярные аэробные тренировки на выносливость наиболее эффективно снижают уровень АД у больных гипертензией, заметное снижение АД обнаружено и у предгипертензивных субъектов. Некоторые данные свидетельствуют о генетической связи между физической нагрузкой и снижением АД. Генетический полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента (ACE), аполипопротеина Е (ApoE) и липопротеинлипазы (LPL) обнаружен у больных гипертонией, у которых АД и сердечно-сосудистый риск могут быть уменьшены регулярной ЛФК. У лиц с генотипами ACE II (insertion/insertion) и ACE ID (insertion/deletion), LPL PvuII^{+/+} и LPL HindIII^{+/+} АД снижается с помощью тренировки в большей степени, чем у индивидов с генотипами ACE DD (deletion/deletion), LPL PvuII^{+/-}, PvuII^{-/-}, HindIII^{+/-} и HindIII^{-/-}. Трениров-

ки снижают АД у лиц с генотипами APOE3 и APOE4, но не APOE2. Эти данные согласуются с данными фармакогенетики о том, что знание генотипа по APOE, ACE и LPL помогает индивидуально подбирать антигипертензивные препараты и препараты, которые улучшают липидный профиль [25].

ХСН. Хотя основным пораженным органом при ХСН является сердце, у многих больных дисфункция скелетных мышц преобладает над нарушением гемодинамики, вызванным дисфункцией сердца. ЛФК (аэробные тренировки) на протяжении 4–6 мес увеличивают приток крови к периферической мускулатуре и повышают переносимость физической нагрузки у пациентов с ХСН. Эти изменения сопровождаются снижением экспрессии воспалительных медиаторов TNF α , IL-1 β и IL-6 скелетными мышцами и системного воспаления [25].

ИБС. Продemonстрировано стойкое снижение уровней С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, INF γ , а также значительное повышение уровня противовоспалительного цитокина IL-10 после 12-недельной программы КР/ЛФК у пациентов с ИБС независимо от терапии статинами и потери веса. Значительное снижение концентрации IL-8 обнаружено у пациентов, перенесших операцию на сердце, после 15-дневной КР/ЛФК. Эти данные показывают, что общий эффект КР/ЛФК у пациентов с ИБС заключается в уменьшении хронического воспаления [25].

Обсуждение

Имеющиеся данные РКИ, систематических обзоров и метаанализов убедительно свидетельствуют о положительной роли КР/ЛФК у широкого спектра пациентов с ССЗ — сокращении числа рецидивов и повторных госпитализаций, снижении инвалидизации и смертности, повышении кардиореспираторной выносливости, мышечной силы и качества жизни. Включение КР/ЛФК в комплексную программу лечения позволяет значительно улучшить исходы после сердечно-сосудистых и цереброваскулярных катастроф. Все описанные методы ЛФК оказывают благотворное влияние как на пациентов, так и на здоровых людей. Регулярная физическая активность улучшает контроль факторов сердечно-сосудистого риска (липидный профиль, гомеостаз глюкозы, чувствительность к инсулину, АД), улучшает вегетативный тонус, эндотелиальную и сердечную функцию, усиливает коронарный кровоток. Кроме того, физическое воздействие, охватывающее физиологию сердечно-сосудистой, легочной, нейрогормональной и скелетно-мышечной систем, играет фундаментальную роль в первичной и вторичной профилактике

ССЗ, модулируя хроническое воспаление, о котором свидетельствуют уровни циркулирующих воспалительных медиаторов, непосредственно связанных с большинством хронических заболеваний. Совершенствование программ ЛФК способствует дальнейшему повышению эффективности КР. Вклад каждого компонента КР требует уточнения в целях ее оптимизации и индивидуализации.

В последние годы кардиологи и специалисты в области КР пришли к пониманию молекулярных изменений в скелетных мышцах, эндотелии и миокарде, ответственных за непереносимость физической нагрузки, свойственной пациентам с сердечной недостаточностью. Стало известно, что ЛФК вызывает полезные эффекты многофакторным способом. Значительный массив данных свидетельствует о преимуществах регулярной умеренно-интенсивной физической активности при лечении ИБС на молекулярном и физиологическом уровне.

Заключение

Несмотря на очевидные клинические преимущества программ КР и рекомендации профессиональных обществ, использование и посещаемость КР остаются недостаточными. Повышение способности человека вернуться к повседневной жизни, включая бытовую и профессиональную деятельность, определено как важная цель КР. Следует предпринять дальнейшие усилия для использования комплексных программ КР, которые могут быть адаптированы к индивидуальным потребностям пациентов.

Список литературы / References

1. Abell B, Glasziou P, Hoffmann T. The contribution of individual exercise training components to clinical outcomes in randomised controlled trials of cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-regression. *Sports Med Open*. 2017;3(1):19. doi: 10.1186/s40798-017-0086-z
2. Kachur S, Chongthammakun V, Lavie CJ, et al. Impact of cardiac rehabilitation and exercise training programs in coronary heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;60(1):103–114. doi: 10.1016/j.pcad.2017.07.002
3. McMahon SR, Ades PA, Thompson PD. The role of cardiac rehabilitation in patients with heart disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(6):420–425. doi: 10.1016/j.tcm.2017.02.005
4. Pesah E, Supervia M, Turk-Adawi K, Grace SL. A Review of cardiac rehabilitation delivery around the world. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;60(2):267–280.
5. Shah NP, AbuHaniyeh A, Ahmed H. Cardiac rehabilitation: current review of the literature and its role in patients with heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20(2):12. doi: 10.1007/s11936-018-0611-5
6. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(25):2354–2394. doi: 10.1161/CIR.0000000000000133
7. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(1):1–12. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.044
8. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

- Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
9. Bravo-Escobar R, González-Represas A, Gómez-González AM, et al. Effectiveness and safety of a home-based cardiac rehabilitation programme of mixed surveillance in patients with ischemic heart disease at moderate cardiovascular risk: A randomised, controlled clinical trial. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):66. doi: 10.1186/s12872-017-0499-0
 10. Hwang R, Bruning J, Morris NR, et al. Home-based telerehabilitation is not inferior to a centre-based program in patients with chronic heart failure: a randomised trial. *J Physiother*. 2017;63(2):101–107. doi: 10.1016/j.jphys.2017.02.017
 11. Buckingham SA, Taylor RS, Jolly K, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation: abridged Cochrane systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2016;3(2):e000463. doi: 10.1136/openhrt-2016-000463
 12. Van Iterson EH, Olson TP. Therapeutic targets for the multi-system pathophysiology of heart failure: exercise training. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19(11):87. doi: 10.1007/s11936-017-0585-8
 13. Pressler A, Christle JW, Lechner B, et al. Exercise training improves exercise capacity and quality of life after transcatheter aortic valve implantation: a randomized pilot trial. *Am Heart J*. 2016;182:44–53. doi: 10.1016/j.ahj.2016.08.007
 14. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2011;162(4):571–584.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2011.07.017
 15. Van Halewijn G, Deckers J, Tay HY, et al. Lessons from contemporary trials of cardiovascular prevention and rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;232:294–303. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.125
 16. Rauch B, Davos CH, Doherty P, et al. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and metaanalysis of randomized and non-randomized studies — The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(18):1914–1939. doi: 10.1177/2047487316671181
 17. Nes BM, Gutvik CR, Lavie CJ, et al. Personalized Activity Intelligence (PAI) for prevention of cardiovascular disease and promotion of physical activity. *Am J Med*. 2017;130(3):328–336. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.09.031
 18. Uddin J, Zwisler A-D, Lewinter C, et al. Predictors of exercise capacity following exercise-based rehabilitation in patients with coronary heart disease and heart failure: a meta-regression analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(7):683–693. doi: 10.1177/2047487315604311
 19. Armstrong ME, Green J, Reeves GK, et al. On behalf of the Million Women Study Collaborators. Frequent Physical Activity May Not Reduce Vascular Disease Risk as Much as Moderate Activity: Large Prospective Study of Women in the United Kingdom. *Circulation*. 2015;131(8):721–729. doi: 10.1161/circulationaha.114.010296
 20. American Association of Cardiovascular Pulmonary Rehabilitation. Guidelines for cardiac rehabilitation and secondary prevention programs-(with web resource). Champaign: Human Kinetics; 2013. 336 p.
 21. Adams V, Reich B, Uhlemann M, Niebauer J. Molecular effects of exercise training in patients with cardiovascular disease: focus on skeletal muscle, endothelium, and myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;313(1):H72–H88. doi: 10.1152/ajpheart.00470.2016
 22. Yamamoto S, Hotta K, Ota E, et al. Effects of resistance training on muscle strength, exercise capacity, and mobility in middle-aged and elderly patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *J Cardiol*. 2016;68(2):125–134. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.09.005
 23. Giuliano C, Karahalios A, Neil C, et al. The effects of resistance training on muscles strength, quality of life and aerobic capacity in patients with chronic heart failure — A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;227:413–423. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.023
 24. Xanthos PD, Gordon BA, Kingsley MI. Implementing resistance training in the rehabilitation of coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;230:493–508. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.076
 25. Di Raimondo D, Miceli G, Musiari G, et al. New insights about the putative role of myokines in the context of cardiac rehabilitation and secondary cardiovascular prevention. *Ann Transl Med*. 2017;5(15):300. doi: 10.21037/atm.2017.07.30
 26. MacInnis MJ, Gibala MJ. Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. *J Physiol (Lond)*. 2017;595(9):2915–2930. doi: 10.1113/JP273196
 27. Möbius-Winkler S, Uhlemann M, Adams V, et al. Coronary collateral growth induced by physical exercise: results of the Impact of Intensive Exercise Training on Coronary Collateral Circulation in Patients With Stable Coronary Artery Disease (EXCITE) Trial. *Circulation*. 2016;133(15):1438–1448. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016442
 28. Weston M, Weston KL, Prentis JM, Snowden CP. High-intensity interval training (HIT) for effective and time-efficient pre-surgical exercise interventions. *Perioper Med (Lond)*. 2016;5:1. doi: 10.1186/s13741-015-0026-8
 29. Elliott AD, Rajopadhyaya K, Bentley DJ, et al. Interval training versus continuous exercise in patients with coronary artery disease: a metaanalysis. *Heart Lung Circ*. 2015;24(2):149–157. doi: 10.1016/j.hlc.2014.09.001
 30. Wen CP, Wai JP, Tsai MK, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet*. 2011;378(9798):1244–1253. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60749-6
 31. Adachi H. Cardiopulmonary exercise test. *Int Heart J*. 2017;58(5):654–665. doi: 10.1536/ihj.17-264
 32. Murata M, Adachi H, Oshima S, Kurabayashi M. Influence of stroke volume and exercise tolerance on peak oxygen pulse in patients with and without beta-adrenergic receptor blockers in patients with heart disease. *J Cardiol*. 2017;69(1):176–181. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.02.017
 33. Yamauchi F, Adachi H, Tomono J, et al. Effect of a cardiac rehabilitation program on exercise oscillatory ventilation in Japanese patients with heart failure. *Heart Vessels*. 2016;31(10):1659–1668. doi: 10.1007/s00380-015-0782-x

34. Dunlay SM, Pack QR, Thomas RJ, et al. Participation in cardiac rehabilitation, readmissions, and death after acute myocardial infarction. *Am J Med.* 2014;127(6):538–546. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.02.008
35. Le Grande MR, Neubeck L, Murphy BM, et al. Screening for obstructive sleep apnoea in cardiac rehabilitation: a position statement from the Australian centre for heart health and the Australian cardiovascular health and rehabilitation association. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(14):1466–1475. doi: 10.1177/2047487316652975
36. Jafari B. Rehabilitation of cardiovascular disorders and sleep apnea. *Sleep Med Clin.* 2017;12(2):193–203. doi: 10.1016/j.jsmc.2017.01.001
37. Wilson MG, Ellison GM, Cable NT. Basic science behind the cardiovascular benefits of exercise. *Br J Sports Med.* 2016;50(2):93–99. doi: 10.1136/bjsports-2014-306596rep
38. Roof SR, Boslett J, Russell D, et al. Insulin-like growth factor 1 prevents diastolic and systolic dysfunction associated with cardiomyopathy and preserves adrenergic sensitivity. *Acta Physiol.* 2016;216(4):421–434. doi: 10.1111/apha.12607
39. Lin CY, Chang SL, Lin YJ, et al. An observational study on the effect of premature ventricular complex burden on long-term outcome. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(1):e5476. doi: 10.1097/MD.00000000000005476
40. Jørgensen RM, Abildstrøm SZ, Levitan J, et al. Heart rate variability density analysis (dyx) and prediction of long-term mortality after acute myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2016;21(1):60–68. doi: 10.1111/anec.12297
41. Krzeminski K. The role of adrenomedullin in cardiovascular response to exercise — a review. *J Hum Kinet.* 2016; 53:127–142. doi: 10.1515/hukin-2016-0017
42. Park HK, Kwak MK, Kim HJ, Ahima RS. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. *Korean J Intern Med.* 2017;32(2):239–247. doi: 10.3904/kjim.2016.229
43. Vella CA, Allison MA, Cushman M, et al. Physical activity and adiposity-related inflammation: The MESA. *Med Sci Sports Exerc.* 2017;49(5):915–921. doi: 10.1249/MSS.0000000000001179
44. Castillero E, Akashi H, Wang C, et al. Cardiac myostatin upregulation occurs immediately after myocardial ischemia and is involved in skeletal muscle activation of atrophy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;457(1):106–111. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.12.057
45. Lenk K, Erbs S, Höllriegel R, et al. Exercise training leads to a reduction of elevated myostatin levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(3): 404–411. doi: 10.1177/1741826711402735
46. Bowen TS, Rolim NP, Fischer T, et al; Optimex Study Group. Heart failure with preserved ejection fraction induces molecular, mitochondrial, histological, and functional alterations in rat respiratory and limb skeletal muscle. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(3):263–272. doi: 10.1002/ehf.239
47. Van Craenenbroeck EM, Frederix G, Pattyn N, et al. Effects of aerobic interval training and continuous training on cellular markers of endothelial integrity in coronary artery disease: a SAINTEX-CAD substudy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309(11):H1876–H1882. doi: 10.1152/ajpheart.00341.2015
48. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281–1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc

Информация об авторах

Макаренко Станислав Вячеславович [Stanislav V. Makarenko, MD]; адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9 [address: 7/9 Universitetskaya Embankment, 199034, Saint Petersburg, Russia]; e-mail: st.makarenko@gmail.com; eLibrary SPIN: 8114-3984

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1595-6668>

Сарана Андрей Михайлович, к.м.н. [Andrey M. Sarana, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.)]; e-mail: asarana@mail.ru; eLibrary SPIN: 7922-2751

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3198-8990>

Камилова Татьяна Аскарровна, к.б.н. [Tatyana A. Kamilova, Cand. Sci. (Biol.)]; e-mail: kamilovaspb@mail.ru; eLibrary SPIN: 2922-4404

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6360-132X>

Лебедева Светлана Владимировна [Svetlana V. Lebedeva]; e-mail: dr.lebedeva@gmail.com

Вологжанин Дмитрий Александрович, д.м.н., [Dmitry A. Vologzhanin, Dr. Sci. (Med.)]; e-mail: volog@bk.ru; eLibrary SPIN: 7922-7302

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>

Голота Александр Сергеевич, к.м.н., доцент [Alexander S. Golota, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor]; e-mail: golotaa@yahoo.com; eLibrary SPIN: 7234-7870

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5632-3963>

Апалько Светлана Вячеславовна, к.б.н. [Svetlana V. Apalko, Cand. Sci. (Biol.)]; e-mail: svetlana.apalko@gmail.com; eLibrary SPIN: 7053-2507

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3853-4185>

Реконструкция дефектов костей свода черепа с применением CAD/CAM-технологии на этапе реабилитации: состояние проблемы

А.Н. Воробьев¹, И.В. Пряников^{1, 2}, А.В. Яковлева¹, А.А. Шайбак¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация

Количество пострадавших с посттравматическими и посттрепанационными дефектами костей свода черепа, которым необходимо восстановление целостности черепа, ежегодно растет. Тенденция обусловлена ростом числа тяжелых черепно-мозговых травм, также расширением показаний к декомпрессивной трепанации черепа, в частности при черепно-мозговой травме, сосудистой патологии, нейроонкологии с целью купирования гипертензионно-дислокационного синдрома. Проведение краниопластики на этапе ранней реабилитации пациентам после декомпрессивной трепанации черепа является важным условием эффективности реабилитационных мероприятий. В настоящее время в качестве материала для имплантата активно используются титан, полиэфирэфиркетон (РЕЕК), полиметилметакрилат (РММА) и гидроксиапатит. К сожалению, ни один из применяемых синтетических материалов не отвечает условиям «идеального имплантата» на 100%. Для достижения абсолютной точности имплантата, повторяющего отсутствующую часть кости черепа пациента, применяются CAD/CAM-технологии 3D-печати, что особенно актуально при наличии обширных и сложных дефектов. Использование компьютерных возможностей на дооперационном этапе непосредственно в медицинском учреждении, где будет проводиться краниопластика, позволяет избежать дополнительной логистики, сократить время от поступления пациента в стационар до операции и уменьшить расходы на производство имплантатов, сделав их более доступными для учреждений здравоохранения. Отсутствие необходимости интраоперационной подгонки имплантата также существенно сокращает время операции, уменьшает риск инфекционных осложнений и осложнений, связанных с длительной общей анестезией. Благоприятное течение послеоперационного периода позволяет возобновить реабилитационные мероприятия на 3–4-е сутки после краниопластики.

Ключевые слова: 3D-технология; краниопластика; реабилитация; дефекты черепа.

Для цитирования: Воробьев А.Н., Пряников И.В., Яковлева А.В., Шайбак А.А. Реконструкция дефектов костей свода черепа с применением CAD/CAM-технологии на этапе реабилитации: состояние проблемы. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(1):40–47. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab56387>

Поступила: 21.12.2020 **Принята:** 09.03.2021 **Опубликована:** 07.04.2021

Список сокращений

CAD (computer aided design) — компьютерный дизайн имплантата
CAM (computer aided manufacturing) — система компьютерного управления
РЕЕК (polyether ether ketone, полиэфирэфиркетон) — полукристаллический полимер с высокотемпературной устойчивостью
РММА (poly(methyl methacrylate, полиметилметакрилат) — синтетический виниловый полимер

Обоснование

Количество пострадавших с посттравматическими и посттрепанационными дефектами костей свода черепа, которым необходимо восстановление целостности черепа, ежегодно растет, что обусловлено ростом числа тяжелых черепно-мозговых травм, а также расширением показаний к декомпрессивной трепанации черепа, связанных с черепно-мозговой травмой, сосудистой патологией, нейроонкологией для купирования гипертензионно-дислокационного синдрома (рис. 1) [1–3]. В дальнейшем при стабилизации состояния и исчезновении риска вклинения вещества мозга наличие дефектов костей свода черепа вызывает

Reconstruction of Valvular Bones Defects Using CAD/CAM Technology at the Stage of Rehabilitation: State of the Problem

A.N. Vorobyev¹, I.V. Pryanikov^{1, 2}, A.V. Yakovleva¹, A.A. Shaybak¹

¹ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

The number of victims with difficult defects of the skull bones, which should restore the integrity of the skull is growing annually, both in connection with the increase in severe traumatic brain injury (TBI), and in connection with the expansion of indications for decompressive craniotomy not only in traumatic brain injury, but also vascular disease, neuro-Oncology for the relief of hypertension-dislocation syndrome. Cranioplasty at the stage of early rehabilitation of patients after decompressive craniotomy is an important condition for effective rehabilitation measures. Currently, titanium, polyether ethyl ketone (PEEK), polymethyl methacrylate (PMMA) and hydroxyapatite are actively used as the material for the implant. Unfortunately, none of the synthetic materials used meet the conditions of the «perfect implant» by 100%. CAD/CAM 3D printing technologies are used to achieve absolute accuracy of the implant that replicates the missing part of the patient's skull bone, which is especially important in the presence of extensive and complex defects. The use of this technology at the preoperative stage directly in the medical institution where the cranioplasty will be performed avoids additional logistics, reduces the time from the patient's admission to the hospital before the operation and reduces the cost of manufacturing implants, making them more accessible to healthcare institutions. also, the absence of the need for intraoperative implant adjustment significantly reduces the operation time, reduces the risk of infectious complications and complications associated with prolonged general anesthesia. The favorable course of the postoperative period allows you to resume rehabilitation activities on the third or fourth day after cranioplasty.

Keywords: 3D-dimensional; cranioplasty; rehabilitation; defects of the skull bones.

For citation: Vorobyev AN, Pryanikov IV, Yakovleva AV, Shaybak AA. Reconstruction of Valvular Bones Defects Using CAD/CAM Technology at the Stage of Rehabilitation: State of the Problem. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(1): 40–47. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab56387>

Received: 21.12.2020 **Accepted:** 09.03.2021 **Published:** 07.04.2021

у пациентов «синдром трепанированного черепа», который включает в себя головные боли, в том числе связанные с изменением условий окружающей среды, невротизированные и депрессивные расстройства, косметические дефекты в виде западения кожного лоскута в области дефекта, а также выпячивание интракраниального содержимого в трепанационное окно при физических нагрузках, кашле, чихании и т.д. Таким пациентам необходимо восстановление целостности черепа не только с косметической, но и лечебной целью [2, 4].

В современных работах на эту тему показано, что краниопластика после декомпрессивной трепанации черепа может улучшить неврологический статус пациента, особенно выполненная в ранние сроки после декомпрессивной краниотомии, что имеет большое значение для дальнейшей реабилитации и ее сроков [5, 6]. В настоящее время оптимальными сроками для проведения пластики дефектов костей свода черепа считается интервал от 1 до 6 мес после декомпрессивной краниотомии [1, 4]. Несмотря на кажущуюся простоту этой операции, краниопластика остается довольно тру-

Рис. 1. 3D-реконструкция данных компьютерной томографии пациента с дефектом костей свода черепа.



доемкой и кропотливой процедурой для челюстно-лицевых и нейрохирургов, связанной с потенциальным риском осложнений [7–9].

Выбор материала имплантата

Еще одной темой, активно обсуждаемой в современной научной литературе, является выбор материала имплантата для краниопластики. Пластика дефектов костей черепа возможна ауто-, алло- или ксеноимплантатами [4, 7].

Использование аллоимплантатов для этих целей в настоящее время прекращено, что обусловлено большим, чем при других видах имплантации, числом послеоперационных осложнений (резорбция, риск отторжения, риск инфекционных заражений, в том числе вирусом иммунодефицита человека, гепатитом и т.д.), а также этическими вопросами (использование костей черепа умерших людей).

Аутокость для краниопластики применяется по настоящее время. Однако результаты целого ряда исследований показывают, что по сравнению с синтетическими материалами стерилизованная аутокость имеет наибольший процент гнойно-септических осложнений после операции. При пластике дефектов костей черепа аутокостью существует также риск послеоперационной частичной или полной резорбции костного имплантата (с вероятностью от 25 до 50%). Это связано с тем, что организм начинает воспринимать стерилизованную аутокость как чужеродную и через реакцию асептического воспаления «растворяет» ее [2, 7, 10]. Учитывая указанные недостатки, а также то, что сохранить аутокость после декомпрессивной трепанации черепа или черепно-мозговой травмы с оскольчатыми переломами черепа не всегда представляется возможным, с развитием реконструктивной хирургии последствий черепно-мозговой травмы для проведения краниопластики были разработаны и внедрены в клиническую практику синтетические материалы, так называемые ксенотрансплантаты.

Для ксенотрансплантатов, применяемых в краниопластике в настоящее время, существует ряд требований, определяющих «идеальный» материал. Имплантат должен быть достаточно прочным, чтобы осуществлять защитную функцию по отношению к интракраниальному содержимому; он должен быть абсолютно биологически инертным, точно повторять форму отсутствующей части костей черепа, а также не вызывать гнойно-септических осложнений или реакций отторжения после операции [1, 11]. К сожалению, ни один из применяемых в настоящее время синтетических материалов не отвечает данным условиям на 100% [1, 7, 11].

Исторически применялись абсолютно различные синтетические материалы для краниопластики, большинство из которых, по объективным причинам, в настоящее время не используется. Так, первым металлом, успешно примененным в пластике дефектов костей

черепа, был алюминий (Booth и Curtis, 1893). В различные исторические периоды для этих целей применялись также сталь, золото, серебро, тантал, которые имели свои существенные недостатки и в настоящее время не используются. Из синтетических материалов для краниопластики наибольшее распространение получили и в настоящее время успешно применяются титан, полиэфирэфиркетон (polyether ether ketone, ПEEK), полиметилметакрилат (poly(methyl methacrylate, PMMA) и гидроксипатит [12–14].

Ксенотрансплантаты из титана. Применяются два варианта материала. Первый — титановая сетка (рис. 2), из которой фабрично или в условиях операционной происходит формирование имплантата. Титановая сетка податлива, ее можно формировать вручную. Соответственно, при определенных физических воздействиях имплантаты из такого материала деформируются, что может потребовать ревизии или их замены. Второй вариант — фабрично изготовленные имплантаты из титана. Такие изделия прочны, но их интраоперационная подгонка при несоответствии краям дефекта затруднительна и занимает много времени. Изготовление подобных имплантатов возможно с применением технологии 3D-печати при сплавлении титанового порошка. При этом могут образовываться побочные продукты, абсолютная безопасность которых для организма пациента не доказана. Другими проблемами имплантатов из титана, кроме их высокой стоимости, можно назвать снижение качества жизни пациентов: так, при утере свидетельства об их установке у человека ограничиваются возможности для общей диагностики, в том числе проведения магнитно-резонансной томографии, к тому же титановый имплантат дает положительный сигнал на всех системах металлодетекции, что создает дополнительные неудобства при перемещениях пациента [11, 13, 14].

Ксенотрансплантаты на основе PMMA (рис. 3). Основная проблема связана с гнойно-воспалительными осложнениями: по данным разных авторов, отмечается от 6,25 до 80% гнойно-септических осложнений [7, 9]. Среди других проблем стоит отметить следующие:

- сложность работы с материалом: анатомически точный имплантат может быть сформирован только при помощи пресс-формы, что требует время на ее изготовление, но даже применение пресс-формы требует доработки имплантата интраоперационно после застывания;
- пресс-форма не может быть изготовлена в операционной;
- большая усадка, низкая степень однократного отверждения, низкая механическая прочность и низкая бактериальная устойчивость;

Рис. 2. Интраоперационная фотография имплантата из титановой сетки, уложенного на дефект костей свода черепа.

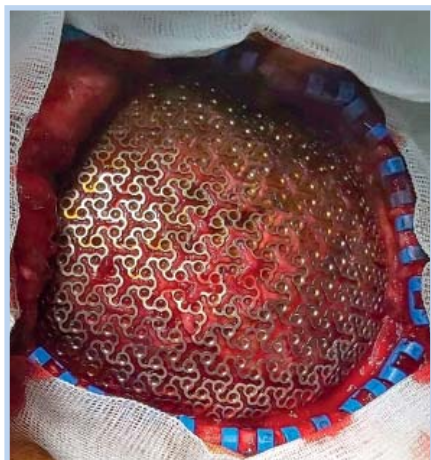


Рис. 3. Имплантат из полиметилметакрилата (РММА).



Рис. 4. Производство модели дефекта черепа и пресс-формы имплантата при помощи лазерной стереолитографии.



- высокая стоимость;
- отсутствие российских производителей РММА (все материалы необходимо приобретать у иностранных поставщиков, что ведет к снижению доступности для пациентов);
- при переходе из «мягкого» в «твердое» состояние материал выделяет много тепла, долго остывает, а до застывания его остатки при попадании на другие предметы приклеиваются к поверхностям, при этом удаление после застывания весьма проблематично.

Гидроксиапатит является природным материалом, одним из компонентов костной ткани. Единственный ксенотрансплантат, который со временем замещается костной тканью. К его недостаткам можно отнести высокую стоимость, хрупкость до замещения костной тканью, а также необходимость только фабричного производства имплантов.

Полиэфирэфиркетон (РЕЕК) — высокотемпературный пластик, достаточно прочный и биологически инертный — успешно применяется в настоящее время для производства имплантатов как в нейрохирургии (в том числе спинальной), так и ортопедии и стоматологии. Единственным вариантом материала на сегодняшний день, сертифицированным для производства медицинских имплантатов, который достаточно дорог, поскольку производится за рубежом, является РЕЕК ОПТИМА [15].

Выбор способа моделирования имплантата

Наибольшие трудности при восстановлении нормальных контуров и конфигурации свода черепа возникают в случаях дефектов больших размеров и/или сложной формы. В связи с этим большую роль

играет не только выбор пластического материала, но и способ моделирования имплантата. Моделирование имплантатов во время операции сужает выбор пластического материала, снижает предсказуемость косметического результата, увеличивая при этом длительность хирургического вмешательства. В последние годы в медицинскую практику внедряются современные компьютерные технологии по производству индивидуальных имплантатов с целью устранения дефектов черепа на основе данных спиральной компьютерной томографии (см. рис. 1). Они позволяют изготовить имплантат практически из любого синтетического материала прямым или непрямым способом [15]. При непрямом изготовлении предварительно методом компьютерного моделирования создается дизайн имплантата (computer aided design, CAD). Затем методом быстрого прототипирования выполняется его шаблон [16]. Примером может являться методика производства стереолитографических моделей черепа пациента с областью костного дефекта и пресс-формы для изготовления имплантатов из РММА (рис. 4). Индивидуальный имплантат из РММА готовится по пресс-форме вручную, что может отражаться на его точности и требует определенного опыта со стороны хирурга [11, 15]. Методика предусматривает возможность проведения доработки имплантата на стерильных моделях и их подгонку к краям дефекта высокоскоростными фрезами.

Более совершенным является прямое промышленное изготовление индивидуальных имплантатов из титана, полимерных материалов, керамики с использованием различных производственных технологий: высокоскоростного фрезерования, селективного лазерного спекания, литья на высокоточных станках,

оснащенных системой компьютерного управления (computer aided manufacturing, CAM) [6, 15]. Все указанные технологии производства имплантатов предусматривают определенную логистику, так как производство моделей и самих изделий производится вне лечебного учреждения, где будет проводиться пластика дефекта костей черепа. А, как известно, любая логистика подразумевает под собой затраты времени и ресурсов, что сказывается на сроках проведения операции и конечной стоимости имплантата.

Технология 3D-печати также относится к CAD/CAM-технологиям (рис. 5). 3D-печать является технологией производства, суть которой заключается в том, что при помощи специального устройства (3D-принтер) материал (например, металл или пластик) укладывается слоями, сплавляемыми под высокой температурой, чтобы получить цельный объемный объект. Использование технологии 3D-печати в медицине началось с диагностики заболеваний и образовательных моделей для обучения. В настоящее время технология 3D-печати — это также разработка и производство медицинских приборов и хирургических имплантатов. В медицине 3D-печать может оказать важное влияние на то, как пациенты будут лечиться от различных заболеваний в ближайшем будущем. Эта инновационная технология используется в настоящее время для трехмерной печати костей, ушей, экзоскелетов, воздухопроводов, роговицы и кровеносных сосудов [17, 18].

Применение технологии 3D-печати для производства имплантатов костей свода черепа на доопе-

рационном этапе непосредственно в медицинском учреждении, где будет проводиться краниопластика, позволит избежать дополнительной логистики, сократить время от поступления пациента в стационар до операции, снизить операционное время и уменьшить расходы на производство имплантатов, сделав их более доступными для учреждений здравоохранения. Использование CAD/CAM-технологий 3D-печати при проведении краниопластики позволяет добиться абсолютной точности производимого имплантата, повторяющего отсутствующую часть кости черепа пациента (рис. 6), в результате чего исчезает необходимость этапа интраоперационной подгонки имплантата под дефект, что сокращает время операции и уменьшает риск инфекционных осложнений и осложнений, связанных с длительной общей анестезией.

Алгоритм нейрохирургического лечения

Показаниями к пластике дефекта костей свода черепа являются:

- наличие дефекта костей свода черепа;
- наличие синдрома «трепанованного черепа»;
- головная боль, связанная с наличием дефекта костей свода черепа;
- косметический дефект, связанный с наличием дефекта костей свода черепа;
- астеноневротические нарушения, связанные с наличием дефекта костей свода черепа;
- снижение качества жизни пациента, связанное с наличием дефекта костей свода черепа.

Рис. 5. Фото 3D-принтера с рабочей станцией для создания 3D-моделей (А) и пример напечатанной модели черепа пациента с дефектами костей (Б).



Абсолютные противопоказания к проведению краниопластики:

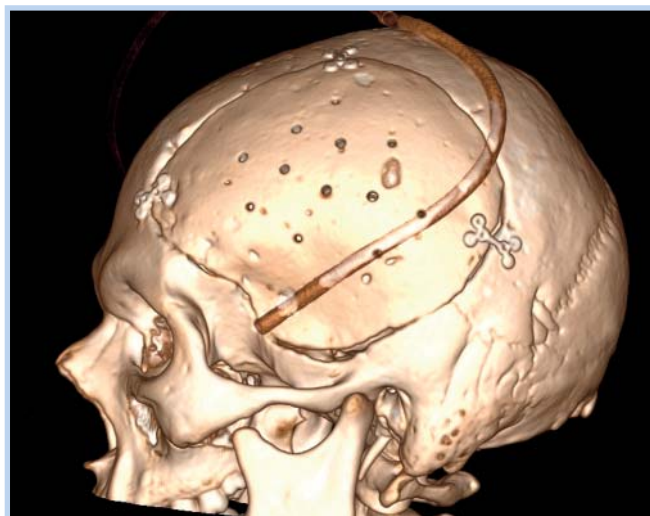
- кома II–III степени;
- высокий операционно-анестезиологический риск (ASA 5);
- нестабильная гемодинамика (необходимость проведения вазопрессорной поддержки);
- внутричерепная гипертензия;
- злокачественное новообразование головного мозга.

Все относительные противопоказания — это общие противопоказания к проведению плановой хирургической операции, связанные в основном с наличием острого или хронического инфекционного процесса у пациента или изменениями лабораторных показателей, требующими коррекции [19, 20].

Выбор материала для краниопластики и способа изготовления имплантата является в каждом случае индивидуальным и зависит от множества факторов. Предпочтительно применение имплантатов из сертифицированных для имплантации материалов, изготовленных по CAD/CAM-технологии [11, 15, 19].

Операция выполняется под общим наркозом. Предоперационная подготовка проводится по стандартной методике перед плановой операцией. Если пациент получает антикоагулянты, их временная отмена должна произойти за сутки до операции. Если пациент получает варфарин или иные антикоагулянты, временная отмена которых невозможна, то на время операции и послеоперационного периода его переводят на низкомолекулярные гепарины в профилактической дозировке. Разрез кожи должен быть достаточным, чтобы выделить края дефекта костей свода черепа на всем протяжении. Во время проведения декомпрессивной краниотомии на предыдущем пластике этапе лечения важно выполнять расширяющую пластику твердой мозговой оболочки, а не просто вскрывать или иссекать ее, так как во время отделения кожно-апоневротического лоскута в области дефекта костей свода черепа отделение рубцово-измененной мозговой ткани достаточно травматично и связано с высоким риском кровотечения и образования послеоперационных внутримозговых гематом. В случае когда часть твердой мозговой оболочки в области дефекта отсутствует, или во время выделения кожно-апоневротического лоскута происходит ее повреждение и истечение спинномозговой жидкости в рану, следующим этапом необходимо выполнить пластику твердой мозговой оболочки с целью ее герметизации и профилактики послеоперационной раневой ликвореи. Следующим этапом, когда дефект костей свода черепа выделен на всем протяжении, про-

Рис. 6. Данные 3D-реконструкции спиральной компьютерной томографии пациента с установленным имплантатом костей свода черепа.



исходит установка изготовленного по CAD/CAM-технологии имплантата на дефект и его фиксация к краям костного дефекта титановыми винтами с/без титановых мини-пластин. Имплантат должен быть плотно прикреплен к костям свода черепа, чтобы избежать в дальнейшем его дислокации при воздействии на эту область внешних сил [11, 19]. Следует отметить, что важно на всех этапах операции проводить тщательный гемостаз для предупреждения образования гематомы в области имплантата после операции. В конце операции ставится подкожный раневой дренаж над имплантатом с системой активной аспирации для удаления в послеоперационном периоде из раны остаточной крови и экссудата. В случае благоприятного течения послеоперационного периода раневой дренаж удаляется в конце первых суток после операции. Выбор препарата и длительности периоперационной антибиотикопрофилактики регламентирован федеральными клиническими рекомендациями Национальной ассоциации по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, «Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения» (2014) [21]. В послеоперационном периоде пациенту проводятся также симптоматическая терапия и анальгезия. При необходимости назначения антикоагулянтов после операции это возможно не ранее третьих суток послеоперационного периода. Реабилитационные мероприятия также возможно возобновить в полном объеме не ранее третьих суток после операции при условии благоприятного течения послеоперационного периода [1, 22].

Заключение

Проведение краниопластики на этапе ранней реабилитации пациентам после декомпрессивной трепанации черепа является важным условием для эффективного проведения реабилитационных мероприятий. В настоящее время в качестве материала для имплантата активно используются титан, полиэфирэфиркетон (ПЕЕК), полиметилметакрилат (РММА) и гидроксиапатит. К сожалению, ни один из применяемых синтетических материалов не отвечает условиям «идеального имплантата» на 100%. Для достижения абсолютной точности имплантата, повторяющего отсутствующую часть кости черепа пациента, применяются CAD/CAM-технологии 3D-печати, что особенно актуально при наличии обширных и сложных дефектов. Применение данной технологии на дооперационном этапе непосредственно в медицинском учреждении, где будет проводиться краниопластика, позволяет избежать дополнительной логистики, сократить время от поступления пациента в стационар до операции и уменьшить расходы на производство имплантатов, сделав их более доступными для учреждений здравоохранения. Отсутствие необходимости интраоперационной подгонки имплантата существенно сокращает время операции, уменьшает риск инфекционных осложнений и осложнений, связанных с длительной общей анестезией. Благоприятное течение послеоперационного периода позволяет возобновить реабилитационные мероприятия на 3–4-е сут после проведения краниопластики.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов

А. Н. Воробьёв — проведение хирургического лечения, сбор и обработка данных, написание текста статьи; **И. В. Пряников** — общее руководство, редактирование текста статьи; **А. В. Яковлева** — написание текста статьи; **А. А. Шайбак** — сбор и обработка данных.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution

A. N. Vorobyev — conducting surgical treatment, collecting and processing data, writing the text of the article; **I. V. Pryanikov** — general management, editing the text of the article; **A. V. Yakovleva** — writing the text of the article; **A. A. Shaybak** — data collection and processing. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Список литературы / References

1. Потапов А.А., Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б. и др. Реконструктивная хирургия дефектов черепа. Клинические рекомендации. Москва, 2015. [Potapov AA, Kravchuk AD, Likhberman LB, et al. Reconstructive surgery of skull defects. Clinical recommendations. Moscow; 2015. (In Russ).]
2. Коновалов А.Н., Пилипенко Ю.В., Элиава Ш.Ш. Технические особенности и осложнения краниопластики у пациентов после декомпрессивной трепанации черепа в остром периоде субарахноидального кровоизлияния // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2018. Т. 82, № 5. С. 88–95. [Konovalov AN, Pilipenko YuV, Eliava ShSh. Technical features and complications of cranioplasty in patients after decompressive craniectomy in the acute period of subarachnoid hemorrhage. *Burdenko's journal of neurosurgery*. 2018;82(5)88–95. (In Russ).] doi: 10.17116/neiro20188205188
3. Pallesen LP, Barlinn K, Puetz V. Role of Decompressive Craniectomy in Ischemic Stroke. *Front Neurol*. 2019;9: 1119. doi: 10.3389/fneur.2018.01119
4. Hutchinson PJ, Koliass AG, Tajsic T, et al. Consensus Statement From the International Consensus Meeting on the Role of Decompressive Craniectomy in the Management of Traumatic Brain Injury. *Acta Neurochir*. 2019 161:1261–1274. doi: 10.1007/s00701-019-03936-y
5. Malcolm JG, Rindler RS, Chu JK, et al. Early cranioplasty is associated with greater neurological improvement:

- a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgery*. 2018; 82(3):278–288. doi: 10.1093/neuros/nyx182
6. Alkhaibary A, Alharbi A, Alnefaie N, et al. Cranioplasty: A Comprehensive Review of the History, Materials, Surgical Aspects, and Complications. *World Neurosurg*. 2020;139:445–452. doi: 10.1016/j.wneu.2020.04.211
 7. Leão RS, Maior JR, Lemos CA, et al. Complications with PMMA compared with other materials used in cranioplasty: a systematic review and meta-analysis. *Braz Oral Res*. 2018;32:e31. doi: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0031
 8. Robles LA, Cuevas-Solórzano A. Massive brain swelling and death after cranioplasty: a systematic review. *World Neurosurg*. 2018;111:99–108. doi: 10.1016/j.wneu.2017.12.061
 9. Асланов Б.И., Зуева Л.П., Колосовская Е.Н. и др. Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения. Федеральные клинические рекомендации. Москва, 2014. 42 с. [Aslanov BI, Zueva LP, Kolosovskaya EN, et al. Principles of organization of perioperative antibiotic prophylaxis in healthcare institutions. Federal clinical guidelines. Moscow; 2014. 42 p. (In Russ).]
 10. Malcolm JG, Mahmooth Z, Rindler RS, et al. Autologous cranioplasty is associated with increased reoperation rate: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg*. 2018;116:60–68. doi: 10.1016/j.wneu.2018.05.009
 11. Khader BA, Towler MR. Materials and techniques used in cranioplasty fixation: A review. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016;66:315–322. doi: 10.1016/j.msec.2016.04.101
 12. Zanotti B, Zingaretti N, Verlicchi A, et al. Cranioplasty: Review of Materials. *J Craniofac Surg*. 2016;27(8): 2061–2072. doi: 10.1097/SCS.00000000000003025
 13. Alkhaibary A, Alharbi A, Alnefaie N, et al. Cranioplasty: a comprehensive review of the history, materials, surgical aspects and complications. *World Neurosurgery*. 2020;139: 445–452. doi: 10.1016/j.wneu.2020.04.211
 14. Honeybul S, Morrison DA, Ho KM, et al. A randomised controlled trial comparing autologous cranioplasty with custom-made titanium cranioplasty: long-term follow-up. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018;160(5):885–891. doi: 10.1007/s00701-018-3514-z
 15. Еолчийн С.А. Пластика сложных дефектов черепа имплантатами из титана и полиэтерэтеркетона (PEEK), изготовленными по CAD/CAM технологиям // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2014. Т. 78, № 4. С. 3–13. [Yeolchiyan SA. Complex skull defects reconstruction with CAD/CAM titanium and polyetheretherketone (PEEK) implants. *Burdenko's journal of neurosurgery*. 2014;78(4):3–13. (In Russ).]
 16. Cheng AC, Wee AG. Reconstruction of cranial bone defects using alloplastic implants produced from a stereolithographically-generated cranial model. *Ann Acad Med Singap*. 1999;28(5):692–696.
 17. Ghai S, Sharma Y, Jain N, et al. Use of 3D-printing technologies in craniomaxillofacial surgery: a review. *Oral Maxillofac Surg*. 2018;22(3):249–259. doi: 10.1007/s10006-018-0704-z
 18. Nyberg EL, Farris AL, Hung BP, et al. 3D-Printing Technologies for Craniofacial Rehabilitation, Reconstruction, and Regeneration. *Ann Biomed Eng*. 2017;45(1): 45–57. doi: 10.1007/s10439-016-1668-5
 19. Winn HR. Youmans Neurological Surgery. Sixth Edition. Saunders, Philadelphia; 2011. 505 p.
 20. Prabhakar H, Zulfiqar A, eds. Textbook of Neuroanesthesia and Neurocritical Care. Vol. I: Neuroanesthesia. Springer Nature; 2019. doi: 10.1007/978-981-13-3387-3
 21. Gopalakrishnan MS, Shanbhag NC, Shukla DP, et al. Complications of Decompressive Craniectomy. *Front Neurol*. 2018;9:977. doi: 10.3389/fneur.2018.00977
 22. Greenberg MS. Handbook of neurosurgery. Fifth edition. Thieme medical publishers, New York; 2001.

Информация об авторах

Воробьёв Алексей Николаевич [Alexey N. Vorobyev]; адрес: Россия, 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2 [address: 25-2, Petrovka street, Moscow, 107031, Russia]; e-mail: avorobyev@fnkcr.ru, eLibrary SPIN: 3253-7996

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3742-6171>

Пряников Игорь Валентинович, д.м.н., профессор [Igor V. Pryanikov, Dr. Sci. (Med.), Professor]; e-mail: drpr@yandex.ru, eLibrary SPIN: 8551-2286

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3792-9107>

Яковлева Александра Витальевна [Alexandra V. Yakovleva]; e-mail: avyakovleva@fnkcr.ru, eLibrary SPIN: 3133-3281

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9903-7257>

Шайбак Александр Анатольевич [Alexandr A. Shaybak]; e-mail: shaybak@mail.ru, eLibrary SPIN: 8544-5407

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0087-1466>

<https://doi.org/10.36425/rehab64333>

Регенеративная реабилитация при повреждениях костной ткани

А.С. Голота¹, С.В. Макаренко^{1, 2}, С.Г. Щербак^{1, 2}, Т.А. Камилова¹

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Статья посвящена анализу современного состояния регенеративно-реабилитационного лечения в ортопедии, возможностям восстановления костной ткани, утраченной в результате травм или болезней. Дан обзор основных методов и подходов, позволяющих проводить эффективные регенеративно-реабилитационные мероприятия. Изучение молекулярно-генетических основ механотрансдукции и механотерапии позволит идентифицировать гены и молекулы, уровни экспрессии которых могут служить биомаркерами эффективности регенеративно-реабилитационных мероприятий. Эти механизмы представляют собой потенциальные терапевтические мишени для стимуляции регенерации кости. Особый раздел посвящен исследованию особенностей клеточных технологий в терапии дефектов и болезней этих тканей. Основное внимание в статье обращается на выбор индивидуального подхода как при проведении фундаментальных научных исследований, так и при разработке программ реабилитации. Все это позволит значительно улучшить результаты лечения пациентов.

Ключевые слова: *кость; реабилитация; регенерация; физиотерапия; механотрансдукция; механотерапия; молекулярно-генетический механизм.*

Для цитирования: Голота А.С., Макаренко С.В., Щербак С.Г., Камилова Т.А. Регенеративная реабилитация при повреждениях костной ткани. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация.* 2021;3(1):48–62. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab64333>

Поступила: 07.03.2021 Принята: 15.03.2021 Опубликовано: 04.04.2021

Regenerative Rehabilitation for Bone Tissue Damage

A.S. Golota¹, S.V. Makarenko^{1, 2}, S.G. Scherbak^{1, 2}, T.A. Kamilova¹

¹ Saint Petersburg City Hospital No 40, Saint Petersburg, Russian Federation

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

The article is devoted to the analysis of the current state of regenerative and rehabilitative treatments in orthopedics, the possibilities of restoring of bone lost due to injuries or diseases. An overview of the main methods and approaches to enable effective regenerative and rehabilitation measures is given. The study of the molecular genetic basis of mechanotransduction and mechanotherapy will allow the identification of genes and molecules, the expression levels of which can serve as biomarkers of the effectiveness of regenerative-rehabilitation measures. These mechanisms are potential therapeutic targets for stimulating of regeneration of bones. A special section is devoted to the study of the characteristics of cellular technologies in the treatment of injuries and diseases of these tissues. The focus of the article is on the choice of an individual approach, both when conducting basic scientific research and developing rehabilitation programs. All this will significantly improve patient outcomes.

Keywords: *bone; rehabilitation; regeneration; physiotherapy; mechanotransduction; mechanotherapy; molecular genetic mechanism.*

For citation: Golota AS, Makarenko SV, Scherbak SG, Kamilova TA. Regenerative Rehabilitation for Bone Tissue Damage. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation.* 2021;3(1):48–62. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab64333>

Received: 07.03.2021 Accepted: 15.03.2021 Published: 04.04.2021

Обоснование

Регенеративная реабилитация является новой областью исследований, которая стремится объединить регенеративную медицину с реабилитационной медициной. Она основана на осознании того, что объединение этих двух областей медицины на ранней стадии лечения приведет к лучшему клиническому результату, чем традиционный линейный подход, заключающийся в том, что сначала вводят элементы регенерации с последующей, после паузы, реабилитацией. Механическая чувствительность кости известна давно, но молекулярные механизмы, ответственные за эти явления, изучены недостаточно, что привело к ограниченному клиническому применению.

Завершение проекта «Геном человека» в 2003 г. ознаменовало рождение персонализированной терапии во всех областях медицины, в том числе физиотерапии. Реакции пациентов на реабилитационные вмешательства, как известно, неодинаковы, несмотря на сходство нарушений. Одна из самых больших проблем для любого терапевта — решить, какое вмешательство лучше подходит для отдельного пациента. Знание генетических вариаций поможет физиотерапевтам лучше понять индивидуальные различия, влияющие на проявление нарушений, реакции на лечение и общее самочувствие пациентов. Обеспечение терапевтов этим инструментом для стратификации пациентов усилит эффект терапии.

Механотерапия. Механотрансдукция

Ткань, в которой находится клетка, и расположение клетки в этой ткани влияют на силы, воздействию которых подвергается клетка; но точная природа сил не всегда очевидна. Например, механочувствительные клетки в кости подвергаются преимущественно сжатию, исходя из функции тканей, в которых они находятся. Тем не менее длинные кости (например, большеберцовая и бедренная) изгибаются при нагрузке в осевом направлении для создания сжимающих сил внутри ткани на той стороне, к которой сгибается кость, и растягивающих напряжений на противоположной стороне. Таким образом, клетки кости могут подвергаться воздействию либо сжимающих, либо растягивающих сил. Понимая силы, на которые реагируют клетки, можно разработать новые способы введения этих сил, чтобы вызвать желаемый клеточный ответ и адаптацию ткани. В частности, можно стимулировать привлечение и линейное коммитирование эндогенных стволовых клеток и клеток-предшественников для усиления регенеративного потенциала. Путем вве-

Список сокращений

БМК — безжировая масса конечностей
ВКМ — внеклеточный матрикс
вМПК — волюметрическая минеральная плотность кости
КТ — компьютерная томография
МПК — минеральная плотность кости
МСК — мезенхимальные стромальные клетки
BMP (bone morphogenetic protein) — костный морфогенетический белок
FNIH (Foundation for the National Institutes of Health) — ассоциация национальных институтов здравоохранения США
GSI (gamma-secretase inhibitor) — ингибитор гамма-секретазы
LIPUS (low-intensity pulsed ultrasound) — ультразвуковой импульс низкой (≤ 100 мВт/см²) интенсивности
SNP (single nucleotide polymorphisms) — однонуклеотидные полиморфизмы

дения определенных сил в определенное время резидентные регенеративные клетки могут быть коммитированы к дифференцировке в специфические линии и созданию определенного типа ткани [1].

Биохимические и физические свойства внеклеточного матрикса (ВКМ), окружающего клетки, одинаково важны для клеточных реакций. Повышенная жесткость ВКМ направляет дифференцировку стволовых клеток в механически компетентные ткани, включая кость. Стволовые клетки, вынужденные прикрепляться к небольшим островкам фибронектина, приобретают округлую форму, тогда как клетки, прикрепленные к более крупным островкам, — удлиненную морфологию с повышенной активностью сигнальных белков RhoA (Ras homolog gene family member A) и ROCK (Rho-associated protein kinase), что усиливает остеогенное коммитирование. RhoA/ROCK-сигналинг увеличивает образование актиновых волокон, поэтому расстояние от субстрата, к которому прикрепляются клетки, определяет физическую структуру клеток и, следовательно, их дифференцировочный потенциал. Эти знания имеют значение при разработке биоинженерных субстратов для регенерации тканей, которые должны включать в себя биоактивные анаболические молекулы и учитывать пространственные и физические свойства ВКМ [2].

Многие типы клеток реагируют на механические раздражители: остециты, хондроциты, фибробласты, кератиноциты, стволовые клетки и другие. Механизмы клеточной чувствительности и реагирования на механические нагрузки — это взаимодействия типа клетка–клетка, клетка–матрикс и клетка–просвет посредством рецепторов клеточной поверхности, интегринов, адгезионных комплексов и активируемых растяжением ионных каналов [3]. Механотрансдукция как преобразование механических стимулов в клеточный и молекулярный ответ представляет собой основной компонент адаптивной способности тканей в ответ на механические раздражители и подразумевает наличие в клетке механизма для восприятия сигнала. Клетки могут подвергаться воздействию различных микромеханических раздражителей, причем точная природа раздражителя зависит как от свойств самих клеток, так и от взаимодействия между поступающим механическим сигналом и ВКМ. К механическим стимулам относятся напряжение, сжатие и сдвиг, гидростатическое давление, вибрация и движение жидкости параллельно клеточной мембране [1].

Экспрессия генов является механизмом динамического контроля физиологических процессов. Физиологические адаптации к стрессовым стимулам тренировочных упражнений отражают молекулярные изменения, отчасти объясняемые изменениями в экспрессии генов. Дифференциальная регуляция различных типов клеток генерирует молекулярную сигнатуру специфических транскриптов. Уточнение биологической роли геномных маркеров тренировок помогает проследить связь с физиологическими изменениями и описать фенотип тренированности [4].

Преобразованный в биохимический сигнал механический стимул либо передается в ядро, либо распространяется в эффекторные клетки. Интегринопосредованная трансмиссия мембранного натяжения активирует сигнальные протеинкиназы в точках прикрепления клетки к ВКМ. Это приводит к изменению контроля генной транскрипции, увеличению жесткости клеток и снижению образования жировой ткани. Другим примером является силовая регуляция поступления кальция внутрь клетки. Фармакологическое ингибирование механочувствительных кальциевых каналов приводит к снижению анаболических реакций в кости. Чувствительные к электрическому напряжению субъединицы кальциевых каналов, соединенные с клеточной мембраной, способны прикрепляться к ВКМ при механической активации остеоцитов [5].

Интеграция знаний о механотрансдукции в регенеративную реабилитацию

Механотрансдукция лежит в основе механотерапии, а механотерапия — одна из самых больших групп вмешательств в физиотерапии. Понимая механические раздражители, на которые лучше всего реагируют клетки костной ткани, и механизмы, которые эти клетки используют для преобразования механических сигналов в молекулярные реакции, физиотерапевты могут усиливать реакцию клеток на механические раздражители. Конечным результатом может быть аддитивное или синергическое ускорение регенерации тканей и восстановление функций у пациентов, получающих регенеративную терапию. Остеоциты, окруженные костным матриксом, являются механосенсорами скелетной системы. Физической деформации костного матрикса недостаточно для деформации клеточной мембраны остеоцитов и инициирования ответа; тем не менее осевое сжатие и изгиб увеличивают интрамедуллярное давление, вызывая поток жидкости из областей высокого давления (сжатие) в область низкого давления (растяжение) внутри лакуно-каналикулярной сети остеоцитов и их дендритных отростков. Прерывистая механическая нагрузка усиливает поток интерстициальной жидкости и подвергает остеоциты действию сил, вызванных касательным потоком жидкости. Таким образом, небольшое натяжение ткани усиливает сдвиг на мембране клетки, а также механический стимул, создаваемый клетками [1].

Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) костного мозга воспринимают силовое воздействие, в частности прямое напряжение мембраны, в отличие от напряжения сдвига жидкости, испытываемого преимущественно остеоцитами [6]. Поскольку МСК костного мозга могут дифференцироваться в различные типы тканей, включая кость, понимание оптимальных для линейного коммитирования параметров нагрузки имеет решающее значение для включения физических стимулов в тканевую инженерию.

Примером экзогенного механического стимула, который может безопасно сочетаться с другими регенеративными методами лечения, является ультразвуковой импульс низкой (≤ 100 мВт/см²) интенсивности (low-intensity pulsed ultrasound, LIPUS). Хотя стандартная клиническая ультразвуковая терапия перестала пользоваться популярностью, LIPUS является официально утвержденным методом лечения травм костей. Интенсивность LIPUS намного ниже, чем у обычных ультразвуковых аппаратов, используемых в физиотерапии, и применяется ежедневно

с длительностью сеансов 20 мин. Эта методика оказывает стимулирующее воздействие на МСК, а также на остеогенез, сокращает время клинического и радиологического заживления переломов большеберцовой, лучевой и лопаточной костей на 30–38% и стимулирует сращение 86% несросшихся переломов. LIPUS безопасно сочетается с другими методами регенеративной терапии для улучшения заживления костей в исследованиях, включающих в себя терапию стволовыми клетками, и способствует приживлению аллотрансплантата [1].

Манипуляции с мишенью для индукции биохимического сигнала могут независимо вызывать клеточный ответ или иметь аддитивные эффекты в сочетании с механотерапией. Молекулярное таргетирование может так сенсibilизировать специфический путь механотрансдукции, что в сочетании с механической нагрузкой приводит к большей реакции, чем только механическая нагрузка или только молекулярное таргетирование. Чтобы вызвать такие синергические эффекты, необходимо согласовать время введения механической нагрузки с пиковой сенсibilизацией механотрансдуктивного пути. Например, паратиреоидный гормон является скелетным анаболиком и стимулирует остеоциты и остеобласты посредством активации рецептора PTH1R (PTH type 1 receptor). PTH1R в этих клетках играет ключевую роль в анаболическом ответе кости на механические раздражители. Поскольку эффекты паратиреоидного гормона и механической нагрузки осуществляются через PTH1R, одновременное использование этих агентов позволяет одной модальности усиливать клеточный ответ на другую. Поэтому механотерапию следует проводить сразу после назначения паратиреоидного гормона с целью оптимизации синергических эффектов между ними [1].

Механотрансдукция и механотерапия костной ткани

Хорошо известно, что кость реагирует на изменения нагрузки и адаптируется к ним. Однако во время регенерации после перелома или критических дефектов кости картина становится более сложной, поскольку необходимо учитывать не только кость, но и нестабильность дефекта, восстановительную ткань, которая устраняет дефект, и васкуляризацию, необходимую для эффективного излечения. Амбулаторные нагрузки способствуют восстановлению перелома [7] и регулируют ангиогенез [8], поэтому если можно отслеживать осевые нагрузки на костные дефекты [9] и связывать их с васкуляризацией и вос-

становлением, это позволит разработать стратегии фиксации, которые переносят нагрузки [10], способствующие регенерации и ускоряющие полное выздоровление пациента. Стабильность фиксации перелома напрямую влияет на то, достигается ли восстановление перелома путем эндохондральной оссификации или прямого внутримембранозного заживления (оссификации в соединительнотканной мембране), и может модулироваться нагрузками, прикладываемыми в течение периода реабилитации [11].

Благодаря жесткому ВКМ кортикальной кости остеоциты защищены от компрессионных нагрузок и реагируют на напряжение сдвига жидкости, индуцированное компрессией через лакуно-каналикулярную сеть. Поток интерстициальной жидкости индуцирует в остеоцитах транскрипцию и трансляцию белков, ответственных за целостность кости, в то время как слабый поток жидкости ассоциирован с остеопорозом. Остеоциты ответственны за гомеостаз костного матрикса и управляют избирательным рекрутированием либо остеобластов в ситуациях высокой нагрузки, либо остеокластов в условиях низкой нагрузки, регулируя ремоделирование кости для восстановления устойчивого состояния. Дистракционный остеогенез — это метод, который использует растягивающие силы для роста новой кости при заживлении перелома [12]. В остеобластах, подвергнутых растяжению, активируется экспрессия остеопонтина и некоторых морфогенных белков кости. Кроме того, МСК костного мозга — предшественники остеобластов и адипоцитов — могут реагировать на высокочастотные низкоинтенсивные нагрузочные упражнения, дифференцируясь в направлении остеогенеза, изменяя баланс между накоплением жира и ростом кости [3].

До 10% костных переломов приводят к осложнениям заживления и несращению, в то время как большинство переломов восстанавливаются с соответствующей стабилизацией и без фармакологического вмешательства. Во время восстановления перелома резидентные МСК/клетки-предшественники МСК дифференцируются, образуя новый хрящ и кость. Потеря активности гамма-секретазы и Notch-сигналинга ускоряет образование кости и хряща из предшественников МСК во время развития скелета, что приводит к патологическому росту кости и истощению МСК костного мозга. Рентгенографические, компьютерно-микротомографические, гистологические и молекулярные данные показывают, что однократное и прерывистое лечение ингибитором гамма-секретазы (GSI) значитель-

но усиливает образование хряща и костной мозоли посредством стимуляции дифференцировки МСК, что лишь незначительно уменьшает количество резидентных МСК. Биомеханическое тестирование также показывает, что переломы, обработанные GSI, проявляют превосходную прочность на ранних этапах процесса заживления, при этом переломы, обработанные однократной дозой GSI, демонстрируют прочность кости, приближающуюся к прочности здоровой большеберцовой кости без переломов. Временное ингибирование активности гамма-секретазы и сигналов рецептора Notch временно увеличивает остеокластогенез и ускоряет ремоделирование кости, что в сочетании с эффектами на МСК, вероятно, объясняет ускоренное и усиленное заживление перелома. Предполагается, что сигнальный путь Notch станет терапевтической мишенью во время заживления скелетных переломов [13].

Заживление перелома представляет собой многоступенчатый процесс, который включает в себя сложную интеграцию многочисленных типов клеток, факторов роста и ВКМ, что в конечном итоге приводит к восстановлению функции без образования фиброзного рубца. Длинные кости, такие как большеберцовая кость, заживают в основном за счет эндохондрального окостенения, при котором образование кости происходит через стадию хряща. Альтернативно в биомеханически жесткой и стабильной среде кость формируется непосредственно из дифференцированных остеобластов в процессе, называемом оссификацией в соединительнотканной мембране. Несколько сигнальных путей, включая костный морфогенетический белок (bone morphogenetic protein, BMP), трансформирующий фактор роста бета (Transforming growth factor beta, TGF β) и канонический сигнальный путь WNT/ β -катенин, регулируют заживление переломов, предоставляя потенциальные мишени фармакотерапии. Сигнальный путь рецептора Notch идентифицирован как важнейший генетический регулятор не только дифференцировки скелетных клеток-предшественников, пролиферации и созревания остеобластов во время развития хряща и костей и поддержания гомеостаза здоровой кости [14], но и развития хряща и кости в процессе заживления перелома [13]. Notch-сигналинг инициируется, когда один из лигандов рецептора Notch (JAG1-2; DLL1,3,4; DLK1-2; MAGP1-2; DNER; NB2) активирует рецептор Notch на клеточной поверхности, приводя к расщеплению рецептора протеазами ADAM (a disintegrin and metalloprotease) и белками гамма-секретазного комплекса. Расщепление рецептора приводит к вы-

свобождению и транслокации в ядро внутриклеточного домена Notch (NICD), создавая транскрипционно активный комплекс, который управляет экспрессией генов-мишеней Notch-сигналинга, кодирующих транскрипционные факторы. Активация Notch в МСК и бипотентных хондроостеопредшественниках ингибирует их дифференцировку, тогда как потеря сигналов Notch в МСК усиливает хондрогенез и остеогенез. Специфичный для хряща Notch-сигналинг способствует созреванию хондроцитов, в то же время подавляя их пролиферацию в процессе развития хряща. Notch-сигналинг также координирует остеобластогенез и дифференцировку остеобластов из МСК. Усиление функции Notch (гиперэкспрессия NICD) в ранних предшественниках остеобластов уменьшает костную массу или приводит к тяжелой остеопении из-за уменьшения количества зрелых остеобластов. Таким образом, Notch выполняет контекстно-зависимую функцию в разных типах клеток и в разные моменты времени, по-разному влияя на развитие эндохондральной кости. Временное ингибирование Notch-сигналинга может способствовать дифференцировке МСК и образованию кости во время заживления перелома. Внутривенное введение ингибитора гамма-секретазы DAPT (24-diamino-5-phenylthiazole) для лечения переломов большеберцовой кости у мышей привело к системному ингибированию Notch, увеличению размера костной мозоли, ускоренному ремоделированию кости, более ранней и повышенной экспрессии специфичных для хондроцитов и остеобластов генов и улучшило биомеханические свойства (прочность, жесткость и ударная вязкость) кости. МСК костного мозга из обработанных DAPT переломов быстрее дифференцировались без истощения резидентных МСК. Notch-сигналинг регулирует хондрогенную, остеогенную и адипогенную дифференцировку клеток-предшественников. Временное ингибирование активности гамма-секретазы и сигналов Notch в МСК позволяет клеткам реагировать на сигналы дифференцировки во время заживления перелома, тем самым приводя к формированию более прочной хрящевой и костной мозолей в месте перелома [13].

Системное и длительное подавление сигналов Notch нарушило несколько фаз процесса заживления перелома. Эти данные свидетельствуют о том, что время и продолжительность ингибирования Notch имеют решающее значение для надлежащего заживления переломов костей. Учитывая тот факт, что привлечению МСК способствуют провоспалительные цитокины, секретируемые в месте повреж-

дения, которые достигают максимального уровня через 24 ч после перелома, применять GSI следует в течение очень короткого срока после перелома, в конце фазы острого воспаления [13].

В контексте заживления перелома фаза острого воспаления необходима для инициирования каскада заживления путем стимуляции миграции МСК в место перелома и может опосредовать временную активацию Notch. Действительно, компоненты Notch-NF- κ B-сигнального пути активируются на ранних стадиях восстановления перелома. DAPT ингибирует опосредованную воспалением активацию Notch, таким образом освобождая МСК, привлеченные к месту перелома, для дифференцировки в хондроциты и остеобласты, что в конечном итоге приводит к ускоренному и усиленному заживлению перелома. Обработка DAPT не вызывает каких-либо анаболических эффектов на трабекулярную кость контралатеральных конечностей, в которых не было локальной воспалительной реакции. Благодаря раннему и стойкому увеличению биомеханической прочности костей в результате однодневного лечения DAPT можно сократить время заживления перелома кости на четверть [14].

Минеральная плотность кости (МПК) является наиболее генетически изученным костным фенотипом. Более 50% вариаций МПК обусловлены генетическими факторами, и риск переломов также наследуется. Полногеномные исследования ассоциаций (genome wide association studies, GWAS) идентифицировали как распространенные, так и редкие генетические варианты этого фенотипа. МПК обратно пропорциональна риску перелома и широко используется для диагностики заболевания. Разнообразные неколлагеновые белки ВКМ, которые составляют до 15% от общего белка кости, подразделяются на три основных класса: сывороточные белки, протеогликаны и гликозилированные белки. Многие из этих белков играют важную роль в механической целостности кости и, возможно, в устойчивости к перелому. Остеонектин — наиболее распространенный из неколлагеновых белков кости, его дефицит приводит к тяжелой остеопении. При старении неферментативное гликозилирование коллагена приводит к накоплению конечных продуктов прогрессирующего гликозилирования (advanced glycation end products). Эти модификации ингибируют резорбцию кости и негативно ассоциированы с механической прочностью кортикальной кости, изменяя жесткость и хрупкость костного матрикса [15].

Кость постоянно подвергается противоположно направленным действиям двух разных типов клеток.

Остеобласт, мезенхимальный по происхождению, образует ВКМ кости и минерализует его. Остеокласт, который имеет миелоидное происхождение, ответственен за резорбцию. Скоординированные действия остеобластов и остеокластов регулируют обмен кости или ее так называемое ремоделирование. Когда ремоделирование сбалансировано, количество костной ткани остается неизменным, а несбалансированность приводит к увеличению или потере костной массы. Остеоцит, третий основной тип клеток кости, — это значительно уменьшенный и встроенный в костный матрикс остеобласт. Остеоцитами становятся <40% остеобластов, но эти клетки являются наиболее распространенными в кости из-за их долгой жизни. Продолжительность жизни остеоцитов глубоко в кортикальной кости составляет до 50 лет, в отличие от остеокластов, которые живут до 25 дней, и остеобластов, которые живут до 200 дней. Остеоциты связаны друг с другом и с клетками верхнего слоя кости с помощью каналов. Считается, что эти механочувствительные клетки служат датчиками нагрузки в кости и являются источником факторов, которые регулируют процессы формирования и резорбции кости. Потеря остеоцитов при старении совпадает со снижением прочности кости в результате изменения ремоделирующих сигналов, которые сопровождают потерю [15].

Во внутреннем пространстве костного мозга, окруженном кортикальной костью, находится трабекулярная или губчатая кость, которая выполняет двойную роль структурного элемента скелета и важной метаболической ткани. Трабекулярная кость обеспечивает дополнительную прочность концов несущих вес костей. В отличие от кортикальной кости, потеря трабекулярной кости начинается в раннем взрослом возрасте, независимо от пола. Как и в кортикальной кости, изменения массы и структуры губчатой кости ассоциированы с переломом. Эти изменения могут происходить независимо от диагностического измерения МПК. Объемная доля трабекулярной кости, количество трабекулярной кости внутри кортикальной оболочки является наследуемым фенотипом. Потеря губчатой кости является причиной спонтанных переломов при остеопорозе. Генетические локусы, контролирующие относительный объем трабекулярного компартмента в теле позвонка, не перекрываются с локусами, контролирующими объем метафизов трабекулярной кости. Существуют уникальные локусы для фенотипов, определяющих трабекулярный компартмент по сравнению с МПК всей кости [15].

Маркеры костного обмена могут быть важными предикторами заживления перелома кости. Активация специфичного для остеобластов транскрипционного фактора RUNX2 (runt-related transcription factor 2) стимулирует дифференцировку остеобластов через регуляторный каскад AMPK/USF-1/SHP. Повышенная экспрессия RANKL (receptor activator for nuclear factor kappa-B ligand) стимулирует остеокластогенез и подавляет остеобластогенез [16].

В контексте осложнений заживления переломов и ортопедической реабилитации, сосудистые (микроангиопатия) и нервные (нейропатия) расстройства заслуживают особого внимания. Около 12% пациентов, поступивших в ортопедические отделения, страдают диабетом. Существует бесспорная связь между диабетом и повышенным риском переломов, плохим заживлением повреждений костей, связок и мышечно-сухожильных пластин. По-видимому, одной из основных причин этого является неферментативное гликозилирование (гликирование) молекул коллагена, наблюдаемое в пожилых и диабетических популяциях, поскольку оно приводит к образованию конечных продуктов прогрессирующего гликирования [16].

Генетическое картирование прочности костей

Позвоночная кость уникальна тем, что ее прочность в значительной степени основана на трабекулярной части, с относительно небольшой площадью кортикального слоя по сравнению с другими несущими участками скелета. Волюметрическая МПК (вМПК), включая трабекулярную и интегральную МПК, ассоциирована с опасными вертебральными переломами. Количественная компьютерная томография (КТ) позвонков позволяет специфически измерять вМПК трабекулярного компартмента, которая более тесно ассоциирована с переломом позвоночника. КТ-измерения позвоночника позволяют исключить остеопорозную или внескелетную кальцификацию, характерную для пожилых людей [17].

МПК коррелирует с силой, но не является идеальным предиктором силы. Прочность скелета достигается за счет интеграции костной массы, распределения и состава его ВКМ. Хотя дефицит любого из этих факторов снижает прочность кости, генетическое картирование в первую очередь связывает прочность скелета с костной массой и морфологией. Используя МПК как суррогат силы, GWAS идентифицировали гены, которые регулируют важные аспекты биологии кости. Во всех опубликованных GWAS воспро-

изведены 66 локусов МПК, подтверждая высокополигенную природу МПК: 7 из 66 генов (*LRP5*, *SOST*, *ESR1*, *TNFRSF11B*, *TNFRSF11A*, *TNFSF11*, *PTH*) были известны из исследований по изучению ассоциации единичных генов-кандидатов. Среди 59 новых локусов МПК, о которых не сообщалось в предыдущих исследованиях, некоторые участвуют в ключевых биологических путях, затрагивающих скелет, таких как WNT-сигналинг (*AXIN1*, *LRP5*, *CTNNB1*, *DKK1*, *FOXC2*, *HOXC6*, *LRP4*, *MEF2C*, *PTH1LH*, *RSPO3*, *SFRP4*, *TGFBR3*, *WLS*, *WNT3*, *WNT4*, *WNT5B*, *WNT16*), развитие костей, оссификация (*CLCN7*, *CSF1*, *MEF2C*, *MEPE*, *PKDCC*, *PTH1LH*, *RUNX2*, *SP7*, *SPX6*, *SOX6*) дифференцировка МСК (*FAM3C*, *MEF2C*, *RUNX2*, *SOX4*, *SOX9*, *SP7*), дифференцировка остеокластов (*JAG1*, *RUNX2*) и TGF-сигналинг (*FOXL1*, *SPTBN1*, *TGFBR3*) [18].

Однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphisms, SNP), ассоциированные с вМПК, исследовали, чтобы определить связи с морфометрическим (рентгенографическим) ($n=21\,701$) и клиническим переломом позвонка ($n=5893$). Идентифицированы значимые ассоциации вМПК с пятью локусами: 1p36.12 (гены *WNT4* и *ZBTB40*); 8q24 (ген *TNFRSF11B*), 13q14 (гены *AKAP11* и *TNFSF11*). Два локуса (5p13 и 1p36.12) ассоциированы с риском рентгенографического и клинического перелома позвонка соответственно. SNP в сайтах rs2468531 (локус 5p13) и rs12742784 (локус 1p36.12) ассоциированы с более высокой вМПК ($p=1,9\times 10^{-8}$ и $p=1,2\times 10^{-10}$ соответственно). Оба SNP локализованы в некодирующих областях и повышают экспрессию мРНК в биоптатах костей человека: rs2468531 — мРНК *SLC1A3* и rs12742784 — мРНК *EPHB2*. Ген *SLC1A3* участвует в передаче сигналов глутамата и остеогенном ответе на механическую нагрузку, ген *EPHB2* кодирует белок из семейства эфринов — трансмембранных тирозинкиназных сигнальных гликопротеинов, участвует в развитии и гомеостазе кости, восстановлении перелома. Оба гена экспрессируются в остеобластах. Это первое исследование, связывающее *SLC1A3* и *EPHB2* с клинически значимыми фенотипами остеопороза позвонков [17].

Пять локусов имеют значимые ($p<5\times 10^{-8}$) ассоциации с трабекулярной вМПК: 1p36.12 (*WNT4*, *ZBTB40*), 1p43 (*GREM2*), 8q24 (*TNFRSF11B*), 13q14 (*TNFSF11*) и 5p13 (*SLC1A3*–*RANBP3L*). Все гены, кроме *GREM2*, ассоциированы с поясничным отделом позвоночника. Все SNP являются интронными или межгенными. Все SNP, ассоциированные с трабекулярной вМПК, также тесно ассоциирова-

ны с интегральной вМПК. Среди SNP, ассоциированных с трабекулярной или интегральной вМПК (с трабекулярной вМПК: rs12755933 *WNT4*, rs12742784 *ZBTB40*, rs9661787 *FMN2-GREM2*, rs2468531 *SLC1A3-RANBP3L*, rs1485303 *TNFRSF11B*, rs17457561 *AKAP11-TNFSF11*; с интегральной вМПК: rs2941584 *SPTBN1*, rs10872673 *C6ORF97*, rs7301013 *CACNA1C*, rs12813778 *CCDC91-PTHLH*, rs4842697 *ATP2B1*, rs9921222 *AXIN1*), только rs2468531 (5p13, *SLC1A3*) ассоциирован с рентгенографическим и клиническим переломом позвонка. Среди SNP, ассоциированных с трабекулярной вМПК, rs12742784 (*ZBTB40*) ассоциирован с клиническим переломом позвонка. Белки *WNT4*, *TNFRSF11B* и *TNFSF11* — компоненты *WNT*-и *RANK/RANKL/OPG*-сигнальных путей, центральных для метаболизма кости. *WNT4* предотвращает потерю костной массы в пожилом возрасте и одну из ее распространенных причин — воспаление, ингибируя фактор *NF-κB* в макрофагах и предшественниках остеокластов. Ген *ZBTB40* экспрессируется в остеобластах, но его роль в развитии или поддержании кости неизвестна [17].

Интронный SNP rs9661787 в локусе *FMN2/GREM2* ассоциирован с интегральной вМПК поясничного отдела позвоночника и трабекулярной вМПК дистальной части большеберцовой кости. Этот SNP влияет на количество и толщину трабекул и находится в неравновесном сцеплении с rs9287237 (ген *RANKL*), также ассоциированном с трабекулярной и интегральной вМПК и риском переломов. SNP rs9287237 (G/T) сильно ассоциирован с экспрессией гена *GREM2* в остеобластах. Т-аллель rs9287237 снижает экспрессию *GREM2* в остеобластах, повышает МПК и снижает риск переломов. Белок *GREM2* (*gremlin 2*) является внеклеточным антагонистом *BMP*, и потеря этого фактора увеличивает дифференцировку остеобластов. Это говорит о том, что *GREM2* является ингибитором созревания и/или функции остеобластов и что экспрессия его гена должна быть уменьшена, чтобы этот процесс происходил [17].

Механическая среда и заживление крупных костных дефектов

Лечение потери костной массы и нарушений заживления является сложной клинической проблемой, которая требует инновационных решений. Механическая среда вокруг места перелома является критически важной для успеха заживления. Взаимодействия между биологическим и механическим влиянием на заживление кости в контексте

восстановительной реабилитации еще не полностью изучены. Сама механическая среда определяется жесткостью имплантата, используемого для стабилизации перелома и поддержания весовой нагрузки; если фиксация является слишком гибкой или слишком жесткой, это может привести к несращению. Локальный клеточный ответ на механическую нагрузку сильно зависит от величины межфрагментарного движения, условий нагрузки и стадии дифференцировки клеток-предшественников, совместно определяющих размер и качество образующейся костной мозоли. Соответственно, жесткая фиксация, которая минимизирует межфрагментарное движение, приведет к ограниченному образованию каллуса, в то время как гибкая фиксация, которая увеличивает межфрагментарное движение, приведет к образованию большего каллуса. Более того, сдвиговая нагрузка вредна для заживления перелома, тогда как такая же по величине осевая нагрузка полезна. На основании этих наблюдений многие авторы предположили, что отсроченное введение контролируемого движения («динамизация») может привести к более быстрому созреванию кости, но эта процедура остается спорной и не сильно повлияла на клиническую практику. Как именно механическая среда влияет на популяцию костных клеток при реагировании на механические сигналы для регенерации и ремоделирования успешной костной структуры, до сих пор неизвестно. Понимание природы этих механических сигналов и биологических реакций на них на разных уровнях очень важно, так как они определяют скорость заживления, а также качество и природу новообразованной ткани [19].

Понимание того, что кости заживают эндохондральным процессом, привело к гипотезе о том, что механическая среда может быть улучшена путем увеличения межфрагментарного движения во время первой фазы заживления, чтобы стимулировать хондрогенез путем стабилизации дефекта в условиях низкой осевой жесткости. Поскольку чрезмерное межфрагментарное движение препятствует ангиогенезу, необходимому для эндохондральной осификации, необходимо повысить осевую жесткость фиксации на этапе, когда хрящ должен быть заменен костью. Способ исправления костных дефектов при низкой начальной жесткости, за которым следует увеличение жесткости, как только начинается эндохондральная фаза заживления, авторы называют «обратной динамизацией» [20]. Исследования в области механобиологии заживления кости показывают, что модулирование механической среды эксперимен-

тального костного поражения с помощью процесса «обратной динамизации» вскоре после травмы значительно улучшает заживление. Для успешного заживления крупных сегментарных дефектов при применении обратной динамизации может быть использован рекомбинантный белок rhBMP2 (recombinant human bone morphogenetic protein-2) [21].

Наблюдения, сделанные на модели дефекта бедра крысы, показали, что модуляция жесткости наиболее эффективна на ранних стадиях заживления. Анализ генной экспрессии демонстрирует дифференциальную экспрессию генов при гибкой и жесткой фиксации на воспалительной стадии заживления (на стадии мягкого каллуса, через 3 дня после операции) и на стадии твердого каллуса (через 7 дней после операции). Через 3 дня экспрессия 102 генов была повышена и у 21 гена понижена, в основном у генов, контролирующих воспалительные пути. Напротив, на 7-й день экспрессия только 27 генов (в основном связанных с эндохондральным путем окостенения) была значительно повышена и более чем у 90 генов, связанных с воспалительными путями, — снижена. При сравнении гибкой и жесткой фиксации через 14 дней дифференциальная экспрессия генов не обнаружена. Это означает, что критическое время для модуляции заживления кости путем изменения осевой жесткости фиксации в данной модели приходится на ранние фазы воспаления и формирования хряща, то есть именно тогда, когда осуществляется обратная динамизация. Эти результаты предлагают новый способ улучшения заживления крупных сегментарных дефектов при одновременном снижении потребности в экзогенном BMP2 (т.е. затрат и потенциальных побочных эффектов) [19].

Механическая среда и заживление дефектов субкритических размеров

Для того чтобы изучить, оказывает ли обратная динамизация тот же стимулирующий эффект на заживление дефектов докритического размера, которые обычно заживают спонтанно, N. Bartnikowski и соавт. [22] создали срединные диафизарные остеотомии размером 1 мм в бедренной кости крысы. Все дефекты были изначально фиксированы с низкой осевой жесткостью, и обратная динамизация (повышение жесткости) применялась в разное время от 3 дней до 3 нед. Оптимальное время для повышения жесткости фиксации наступило через 7 дней после операции. И наоборот, прямая динамизация через 7 дней была пагубной для заживления кости по сравнению с другими протестированными группами. Че-

рез 3 нед. эффект обратной динамизации утрачивается, и результат эквивалентен тому, что происходит при стандартной прямой динамизации. Скромный результат прямой динамизации неудивителен, учитывая, что любое улучшение, отмеченное при прямой динамизации на более поздних этапах заживления, является, скорее, следствием адаптации костей, чем динамикой фиксатора как таковой. В совокупности эти доклинические исследования подтверждают, что на ранних этапах после образования костного дефекта существует окно возможностей для улучшения заживления путем модуляции механической среды.

Остеосаркопения. Термин «остеосаркопения» предложен для определения прогностически неблагоприятного одновременного присутствия саркопении и остеопороза [23, 24]. Связь между этими двумя состояниями основана на общих факторах риска, включая низкий уровень физической активности, дефицит белков в рационе, катаболизм в результате хронического воспаления и липотоксичности, дефицит витамина D, эндокринные расстройства и генетическую предрасположенность [25, 26]. Важную роль играет эндокринная и паракринная двунаправленная связь между костью и мышцей: две ткани взаимно влияют друг на друга, потеря костной массы может способствовать потере мышечной массы, и наоборот [27, 28]. Остеопороз и саркопения, так называемый «опасный дуэт», повышают риск переломов, сокращают продолжительность жизни, ограничивают физическую активность и снижают качество жизни [29–31].

У пациентов с нарушением обоих тканевых компонентов костно-мышечного аппарата, поступивших в реабилитационный центр с переломом бедра, диагностирована низкая МПК, которая положительно коррелирует с низкой безжировой массой конечностей (БМК). Как и ожидалось, у пациентов с переломом бедра распространены как саркопения, так и остеопороз [32–34]. В 2014 г. Ассоциация национальных институтов здравоохранения США (Foundation for the National Institutes of Health, FNIH) опубликовала новые пороговые значения клинически значимой низкой массы нежировых тканей [35]. У мужчин порог низкой БМК определяется отношением БМК к индексу массы тела (ИМТ) $<0,789$ (или БМК $<19,75$ кг). Следует отметить, что оптимальная дефиниция низкой БМК должна охватывать людей с низкой МПК, помимо низкой мышечной массы, для облегчения выбора вмешательства на костно-мышечном аппарате, так как саркопения ассоциирована с остеопорозом только в случае определения

порога низкой БМК по критерию FNIN. Установление связи между повреждением обоих компонентов костно-мышечного аппарата имеет важные последствия как на прогностическом, так и на терапевтическом уровне. Пациенты с одновременным присутствием низкой костной массы и низкой мышечной массы имеют наибольший риск неблагоприятных результатов лечения переломов. Показана значимая ассоциация между остеосаркопенией и снижением физической работоспособности у лиц с признаками наступающей старческой астении [36, 37]. Саркопения увеличила прогностическую значимость МПК в предсказании новых переломов [38]. Примечательно, что отсутствие прогностического значения низкой мышечной массы наблюдается именно после перелома бедра. Порог FNIN для БМК (но не порог FNIN для БМК/ИМТ и не порог $<7,26 \text{ кг/м}^2$ для БМК/рост²) отличает мужчин с успешным функциональным восстановлением [39]. J. I. Yoo и соавт. [40] показали значимую связь между остеосаркопенией и смертностью мужчин с переломом бедра. Наблюдается снижение мобильности и более высокий риск инвалидизации или смерти пациентов в течение года наблюдения [41], а также снижение функциональной независимости в повседневной жизни пациентов [42]. Что касается терапии, первый вариант лечения — это физические упражнения, особенно силовые. Выполнение упражнений в течение 20–30 мин не менее 3 раз/нед значительно увеличивает мышечную и костную массу, мышечную силу и уменьшает или замедляет функциональные ограничения. Второй вариант лечения состоит из диеты, в частности оптимизации потребления белка, которая может оказывать анаболические эффекты как непосредственно, так и за счет усиления синтеза инсулиноподобного фактора роста IGF-I [43, 44], введения метаболита лейцина β -гидрокси- β -метилбутирата (который стимулирует синтез и уменьшает деградацию мышечных белков, улучшает функциональное восстановление после перелома бедра) [45] и лечения дефицита витамина D, который способствует здоровью как костей, так и мышц и снижает риск падения у пожилых людей [31]. Продолжается разработка фармакологических агентов, которые воздействуют как на костную, так и на мышечную ткани [27], но в настоящее время нет утвержденных лекарств, действующих на оба компонента мышечно-костного блока [31].

Распространенность низкой БМК у пациентов с переломами бедра согласуется с ассоциацией между низкой мышечной массой и остеопоротическими

переломами. Использование индексов БМК/рост² или БМК/ИМТ приводит к потере значимых ассоциаций с остеопорозом, несмотря на связь между БМК и МПК. Отношение БМК, но не МПК, к размеру тела может маскировать связь между мышечной и костной массой. Это важный момент, так как различные определения низкой БМК включают в себя индексирование по размеру тела, в то время как текущее определение низкой МПК — нет. Использование БМК в качестве меры мышечной массы позволяет избежать расхождений из-за индексации к размеру тела. Таким образом, ассоциация между низкой БМК и низкой МПК существенно зависит от принятого определения низкого уровня БМК при переломе бедра. Порог FNIN для БМК ($<19,75 \text{ кг}$) становится полезным инструментом при повреждении обоих тканевых компонентов костно-мышечного аппарата [31].

Клеточные технологии в терапии костных дефектов

Большие сегментарные дефекты в костях плохо заживают и остаются насущной клинической проблемой. Многие исследования посвящены решению этой проблемы с помощью подходов, основанных на механобиологии, тканевой инженерии, регенеративной медицине и генной терапии. У большинства костно-мышечных тканей взрослых отсутствует способность к регенерации, поэтому повреждение восстанавливается за счет фиброзной соединительной ткани, образующей рубец с низкими механическими, физиологическими и функциональными свойствами. Регенеративная медицина открыла возможность полного заживления поврежденных или дегенерировавших костно-мышечных тканей у пациентов с ограниченным потенциалом восстановления при таких состояниях, как (1) травмы, при которых для заживления используются растяжение мышц, растяжение связок, разрыв сухожилий; (2) нарушенное заживление травм, таких как остеохондральные дефекты и несросшиеся переломы костей; (3) травмы, которые имеют мало шансов на заживление, такие как объемная потеря мышечной ткани и сегментарные дефекты кости; (4) саркопения, остеопороз и остеоартрит.

К регенеративным методам лечения, которые в настоящее время используются или разрабатываются для этих состояний, относят введение стволовых клеток, клеток-предшественников или биологически активных молекул и имплантацию биоинженерных скаффолдов или тканей. После регенеративной терапии пациентам требуется реабилитация, чтобы

наилучшим образом использовать свою восстановленную анатомию и вновь обретенные способности. Одной из основных схем лечения, которую физиотерапевты используют для стимулирования заживления тканей, является механотерапия, которая в сочетании с регенеративной терапией дает аддитивные или даже синергические эффекты. В регенеративной реабилитации механотерапия активирует специфические биологические реакции в костно-мышечных тканях, усиливающие интеграцию, заживление и reparativную способность имплантированных клеток, биоинженерных скаффолдов и тканей [1].

Поскольку мышца содержит остеогенные клетки-предшественники, способные к образованию кости, R. E. de la Vega и соавт. [46] изучили возможность ее использования для лечения крупных костных дефектов на модели дефекта оксификации у крысы. Заживление достигается путем введения аутологичных мышечных фрагментов, трансдуцированных аденовирусом, кодирующим человеческий остеогенный фактор BMP2 (Ad.BMP2). Однако неизвестно, способствуют ли остеопрогениторные клетки генетически модифицированной мышцы заживлению дефектов или просто служат локальным источником BMP2. Чтобы ответить на этот вопрос, в костные дефекты крыс имплантировали фрагменты мышц крыс, трансдуцированные аденовирусом Ad.BMP2. Имплантированные клетки сохранялись в пределах дефектов в течение всего эксперимента (8 нед.). В отсутствие костеобразования эти клетки представлены в виде фибробластов. Когда образовалась кость, клетки Ad.BMP2+ присутствовали в виде остеобластов и остеоцитов, а также среди эндотелиальных клеток новых кровеносных сосудов. Генетически модифицированная мышечная ткань, таким образом, вносит вклад в заживление дефекта, что имеет большое значение при проблемных переломах с обширным повреждением мягких тканей и дефиците эндогенных предшественников. Через 4 нед. после трансдукции выявлена повышенная экспрессия транскриптов, кодирующих щелочную фосфатазу, остеокальцин и ассоциированные с остеогенезом остеопонтин и транскрипционный фактор RUNX2, необходимый для дифференцировки остеобластов и хондроцитов [47]. Количество транскриптов, кодирующих человеческий BMP2, также было сильно увеличено, в то время как количество крысиной изоформы уменьшено [46].

Заживление контролировали с помощью еженедельной рентгенографии и оценивали как полное заполнение, если костный каллус заполнил весь

дефект, частичное заполнение, когда каллус присутствовал, но не заполнил дефект, или отсутствие заполнения, если через 8 нед. не было заметного каллуса. Полное заполнение наблюдалось у всех крыс, получавших рекомбинантный человеческий rhBMP2, что является надежным положительным контролем для этой модели. Гистологическое исследование подтвердило, что при частичном заполнении участки новой кости перемежались с фиброзной тканью, а дефекты, которые не смогли зарости, были заполнены фиброзной соединительной тканью. Замечены отдельные участки образования хрящевой ткани. В связанных мостиками островках вновь образовавшейся костной ткани наблюдалось восстановление компактного вещества и элементов костного мозга. Ни в одном из образцов не наблюдали признаков тяжелой воспалительной реакции [46].

В дефектах, которые не смогли сформировать новую кость, клетки идентифицированы как фибробластные клетки в неминерализованном матриксе соединительной ткани. В частично и полностью заполненных дефектах сформированная кость содержала смесь клеток донора и хозяина. Некоторые частично закрытые дефекты также содержали участки хряща с хондроцитами как хозяина, так и донора. Хондрогенезу эндогенных предшественников, возможно, способствовали нестабильные механические условия этих дефектов. Были видны области эндохондрального окостенения. Донорское происхождение имели 64% клеток в новой кости частично заполненных дефектов и 76% клеток в новой кости полностью заполненных дефектов. Идентичность клеток-предшественников в скелетных мышцах, которые образовали новую ткань в этом эксперименте, не исследована; это могли быть сателлитные клетки, МСК, стволовые клетки мышечного происхождения и эндотелиальные клетки кровеносных сосудов мышц [46].

Основная цель исследования R. E. De La Vega и соавт. [46] состояла в том, чтобы определить, новая кость в дефекте критического размера образовалась из клеток хозяина или донорских клеток и вносят ли экзогенные клетки-предшественники вклад в регенерацию ткани, формируя новую ткань посредством дифференцировки и интеграции, или же они служат временным источником паракринных факторов и затем исчезают. Последняя интерпретация стала более популярной. Однако полученные данные подтверждают, что донорские клетки, присутствующие в месте дефекта хозяина после имплантации генетически модифицированных мышечных дисков,

экспрессирующих BMP2, сохраняются независимо от того, образуют они кость или нет. В отсутствие достаточного остеогенного стимула имплантированные клетки сохранялись в виде фибробластов в фиброзной соединительной ткани. Когда образовалась кость, донорские клетки, по-видимому, дифференцировались в несколько различных типов клеток, включая остециты, остеобласты, хондроциты и эндотелиальные клетки, выстилающие новые кровеносные сосуды. Способность имплантированной ткани обеспечивать клетки-предшественники, которые дифференцируются в клетки репаративной ткани, является значительным преимуществом при заживлении дефектов, когда местные предшественники повреждены в результате травмы или, в случае резекции опухоли, — облучения [46]. Один из механизмов, посредством которого имплантаты генетически модифицированных мышц образуют костную ткань в месте костного дефекта, — эндохондральное окостенение. В некоторых случаях гипертрофические хондроциты дифференцируются в остеобласты, часть которых со временем становится остеоцитами [48]. R. E. de la Vega и соавт. решительно поддерживают этот постулат [46]. Описанная технология является перспективным способом восстановления костных дефектов, при которых истощается запас эндогенных остеогенных предшественников.

С быстрым прогрессом в понимании молекулярного патогенеза заболеваний человека в эпоху наук о геноме и системной биологии ожидается, что все большее количество терапевтических генов или мишеней станет доступным для таргетной терапии. Несмотря на многочисленные неудачи, сохраняется надежда на то, что генная и/или клеточная терапия революционизируют клиническую практику. Успешная инженерия костной ткани требует четырех ключевых компонентов: остеоиндукция, дифференцировка остеобластов, остеокондукция (способность материала играть роль пассивного матрикса для новой кости) и механическая стимуляция. Доклинические разработки в инженерии костной ткани сосредоточены на доставке факторов роста, необходимых для первых трех из этих компонентов. Среди доступных вирусных векторов аденовирус является наиболее эффективной системой доставки генов в широком диапазоне типов клеток и тканей. Аденовирусные векторы (AdV), несущие гены, которые кодируют остеоиндуктивные факторы роста, используются с этой целью главным образом потому, что в инженерии костной ткани транзиторная экспрессия бо-

лее предпочтительна, чем конститутивная. Усилия направлены на индукцию остеогенных факторов дифференцировки, которые облегчают оссификацию и способствуют интеграции с окружающей костной тканью: PDGF (platelet derived growth factor), FGF (fibroblast growth factor), IGF (insulin-like growth factor), EGF (epidermal growth factor), WNT (wingless-type family), ретиновые кислоты, Notch (Notch receptor) и BMP (bone morphogenetic protein). По меньшей мере 15 BMP идентифицированы у людей и мышей. Остеогенные факторы BMP2, BMP6, BMP7 и BMP9 действуют на наиболее важные этапы в цикле формирования кости от остеобласта до остеócита. BMP2 и BMP7 использовали в клинических испытаниях по применению в лечении переломов большеберцовой кости и несращения переломов позвоночника. Эта работа привела к одобрению Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration USA, FDA) рекомбинантного BMP7 для использования при несращении переломов длинных костей и переднем спондилолизе. BMP9 продемонстрировал более выраженную остеоиндукцию, чем другие BMP, в доклинических моделях. AdV-опосредованная экспрессия фактора SOX9 (SRX[sex-determining region Y]-box containing gene 9) значительно улучшает заживление межпозвонковых дегенеративных дисков в модели кролика [49].

Заключение

Изучение молекулярно-генетических основ механотрансдукции и механотерапии позволит идентифицировать гены и молекулы, уровни экспрессии которых могут служить биомаркерами эффективности регенеративно-реабилитационных мероприятий. Эти знания дадут возможность оптимизировать программы терапии, выбрать правильное направление упражнений и других реабилитационных воздействий, чтобы улучшить состояние пациентов, ускорить восстановление дефектов и травм и не нанести вред пациентам. Связь между механическими сигналами, механотрансдукцией и экспрессией генов только недавно стала объектом экспериментальных исследований. Регенеративная реабилитация может многое предложить в области ортопедии. Воздействие механических сил оказывает позитивное влияние на заживление и регенерацию. Для разработки программ реабилитации для конкретных пациентов необходима интеграция фундаментальных научных открытий, что-

бы расширять понимание механотерапии на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях, что в конечном итоге приведет к улучшению результатов лечения пациентов. Однако точных данных для механической нагрузки на заживающую ткань с адекватной частотой, продолжительностью, величиной и типами нагрузок недостаточно для получения оптимального результата. Клеточный сигналинг и связь между физической нагрузкой и клеточными реакциями на неё все еще далеки от полной оценки. Знание этих основополагающих механизмов и их интеграция с регенеративной медициной позволит разработать оптимальные протоколы реабилитации для улучшения результатов лечения пациентов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Список литературы / References

1. Thompson WR, Scott A, Loghmani MT, et al. Understanding mechanobiology: physical therapists as a force in mechanotherapy and musculoskeletal regenerative rehabilitation. *Phys Ther.* 2016;96(4):560–569. doi: 10.2522/ptj.20150224
2. Chandra P, Lee SJ. Synthetic extracellular microenvironment for modulating stem cell behaviors. *Biomark Insights.* 2015;10(Suppl 1):105–116. doi: 10.4137/BMI.S20057
3. Dunn SL, Olmedo ML. Mechanotransduction: relevance to physical therapist practice—understanding our ability to affect genetic expression through mechanical forces. *Phys Ther.* 2016;96(5):712–721. doi: 10.2522/ptj.20150073
4. Dias RG, Silva MS, Duarte NE, et al. PBMCs express a transcriptome signature predictor of oxygen uptake responsiveness to endurance exercise training in men. *Physiol Genomics.* 2015;47(2):13–23. doi: 10.1152/physiolgenomics.00072.2014
5. Srinivasan PP, Parajuli A, Price C, et al. Inhibition of T-type voltage sensitive calcium channel reduces load-induced OA in mice and suppresses the catabolic effect of bone mechanical stress on chondrocytes. *PloS One.* 2015;10(5):e0127290. doi: 10.1371/journal.pone.0127290
6. Metzger TA, Kreipke TC, Vaughan TJ, et al. The in situ mechanics of trabecular bone marrow: the potential for mechanobiological response. *J Biomech Eng.* 2015;137(1). doi: 10.1115/1.4028985
7. Glatt V, Evans CH, Tetworth K. A Concert between biology and biomechanics: the influence of the mechanical environment on bone healing. *Front Physiol.* 2017;7:678. doi: 10.3389/fphys.2016.00678
8. Ruehle MA, Krishnan L, LaBelle SA, et al. Decorin-containing collagen hydrogels as dimensionally stable scaffolds to study the effects of compressive mechanical loading on angiogenesis. *MRS Commun.* 2017;7(3):466–471. doi: 10.1557/mrc.2017.54
9. Klosterhoff BS, Ghee Ong K, Krishnan L, et al. Wireless implantable sensor for noninvasive, longitudinal quantification of axial strain across rodent long bone defects. *J Biomech Eng.* 2017;139(11):111004. doi: 10.1115/1.4037937
10. Pobloth AM, Checa S, Razi H, et al. Mechanobiologically optimized 3D titanium-mesh scaffolds enhance bone regeneration in critical segmental defects in sheep. *Sci Transl Med.* 2018;10(423):eaam8828. doi: 10.1126/scitranslmed.aam8828
11. Gottardi R, Stoddart MJ. Regenerative rehabilitation of the musculoskeletal system. *J Am Acad Orthop Surg.* 2018; 26(15):e321–e323. doi: 10.5435/JAAOS-D-18-00220
12. Qin YX, Hu M. Mechanotransduction in musculoskeletal tissue regeneration: effects of fluid flow, loading, and cellular molecular pathways. *Biomed Res Int.* 2014;2014: 86342. doi: 10.1155/2014/863421
13. Wang C, Shen J, Yukata K, et al. Transient gamma-secretase inhibition accelerates and enhances fracture repair likely via Notch signaling modulation. *Bone.* 2015;73:77–89. doi: 10.1016/j.bone.2014.12.007
14. Muguruma Y, Hozumi K, Warita H, et al. Maintenance of bone homeostasis by DLL1-mediated Notch

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

- signaling. *J Cell Physiol.* 2017;232(9):2569–2580. doi: 10.1002/jcp.25647
15. Adams DJ, Rowe DW, Ackert-Bicknell CL. Genetics of aging bone. *Mamm Genome.* 2016;27(7–8):367–380. doi: 10.1007/s00335-016-9650-y
 16. Stolarczyk A, Sarzyńska S, Gondek A, Cudnoch-Jędrzejewska A. Influence of diabetes on tissue healing in orthopaedic injuries. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2018;45(7):619–627. doi: 10.1111/1440-1681.12939
 17. Nielson CM, Liu CT, Smith AV et al. Novel genetic variants associated with increased vertebral volumetric BMD, reduced vertebral fracture risk, and increased expression of SLC1A3 and EPHB2. *J Bone Miner Res.* 2016;31(12):2085–2097. doi: 10.1002/jbmr.2913
 18. Hsu YH, Kiel DP. Clinical review: Genome-wide association studies of skeletal phenotypes: what we have learned and where we are headed. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):E1958–1977. doi: 10.1210/jc.2012-1890
 19. Glatt V, Evans CH, Stoddart MJ. Regenerative rehabilitation: The role of mechanotransduction in orthopaedic regenerative medicine. *J Orthop Res.* 2018;37(6):1263–1269. doi: 10.1002/jor.24205
 20. Glatt V, Tepic S, Evans C. Reverse dynamization: a novel approach to bone healing. *J Am Acad Orthop Surg.* 2016a;24(7):e60–61. doi: 10.5435/JAAOS-D-16-00239
 21. Glatt V, Bartnikowski N, Quirk N, et al. Reverse dynamization: influence of fixator stiffness on the mode and efficiency of large-bone-defect healing at different doses of rhBMP-2. *J Bone Joint Surg Am.* 2016;98(8):677–687. doi: 10.2106/JBJS.15.01027
 22. Bartnikowski N, Claes LE, Koval L, et al. Modulation of fixation stiffness from flexible to stiff in a rat model of bone healing. *Acta Orthop.* 2017;88(2):217–222. doi: 10.1080/17453674.2016.1256940
 23. Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos Int.* 2017;28(10):2781–2790. doi: 10.1007/s00198-017-4151-8
 24. Hassan EB, Duque G. Osteosarcopenia: a new geriatric syndrome. *Aust Fam Physician.* 2018;6(11):849–853.
 25. Kawao N, Kaji H. Interactions between muscle tissues and bone metabolism. *J Cell Biochem.* 2015;116(5):687–695. doi: 10.1002/jcb.25040
 26. Urano T, Inoue S. Recent genetic discoveries in osteoporosis, sarcopenia and obesity. *Endocr J.* 2015;62(6):475–484. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0154
 27. Maurel DB, Jahn K, Lara-Castillo N. Muscle-bone cross-talk: emerging opportunities for novel therapeutic approaches to treat musculoskeletal pathologies. *Biomedicines.* 2017;5(4):E62. doi: 10.3390/biomedicines5040062
 28. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Is osteoporosis a predictor for future sarcopenia or vice versa? Four-year observations between the second and third ROAD study surveys. *Osteoporos Int.* 2017;28(1):189–199. doi: 10.1007/s00198-016-3823-0
 29. Pasco JA, Mohebbi M, Holloway KL, et al. Musculoskeletal decline and mortality: prospective data from the Geelong Osteoporosis Study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8(3):482–489. doi: 10.1002/jcsm.12177
 30. Beaudart C, Biver E, Bruyere O, et al. Quality of life assessment in musculo-skeletal health. *Aging Clin Exp Res.* 2018;30(5):413–418. doi: 10.1007/s40520-017-0794-8
 31. Di Monaco M, Castiglioni C, Milano E, Massazza G. Is there a definition of low lean mass that captures the associated low bone mineral density? A cross-sectional study of 80 men with hip fracture. *Aging Clin Exp Res.* 2018;30(12):1429–1435. doi: 10.1007/s40520-018-1058-y
 32. Churilov I, Churilov L, MacIsaac RJ, Ekinci EI. Systematic review and meta-analysis of prevalence of sarcopenia in post-acute inpatient rehabilitation. *Osteoporos Int.* 2018;29(4):805–812. doi: 10.1007/s00198-018-4381-4
 33. Yoo JI, Ha YC, Kwon HB, et al. High prevalence of sarcopenia in Korean patients after hip fracture: a case-control study. *J Korean Med Sci.* 2016;31(9):1479–1484. doi: 10.3346/jkms.2016.31.9.1479
 34. Di Monaco M, Castiglioni C, Di Monaco R, Tappero R. Association between low lean mass and low bone mineral density in 653 women with hip fracture: does the definition of low lean mass matter? *Aging Clin Exp Res.* 2017;29(6):1271–1276. doi: 10.1007/s40520-017-0724-9
 35. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(5):547–558. doi: 10.1093/gerona/glu010
 36. Drey M, Sieber CC, Bertsch T, et al. FiAT intervention group. Osteosarcopenia is more than sarcopenia and osteopenia alone. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(5):895–899. doi: 10.1007/s40520-015-0494-1
 37. Wang YJ, Wang Y, Zhan JK, et al. Sarco-osteoporosis: prevalence and association with frailty in Chinese Community-dwelling older adults. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:482940. doi: 10.1155/2015/482940
 38. Chalhoub D, Cawthon PM, Ensrud KE, et al. Risk of non-spine fractures in older adults with sarcopenia, low bone mass, or both. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(9):1733–1740. doi: 10.1111/jgs.13605
 39. Di Monaco M, Castiglioni C, Di Carlo S. Lean mass and functional recovery in men with hip fracture: a short-term prospective pilot study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2018;97(6):401–406. doi: 10.1097/PHM.0000000000000875
 40. Yoo JI, Kim H, Ha YC, et al. Osteosarcopenia in patients with hip fracture is related with high mortality. *J Korean Med Sci.* 2018;33(4):e27. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e27
 41. Steihaug OM, Gjesdal CG, Bogen B, et al. Does sarcopenia predict change in mobility after hip fracture? A multicenter observational study with one-year follow-up. *BMC Geriatr.* 2018;18(1):65. doi: 10.1186/s12877-018-0755-x
 42. Landi F, Calvani R, Ortolani E, et al. The association between sarcopenia and functional outcomes among older patients with hip fracture undergoing in-hospital rehabilitation. *Osteoporos Int.* 2017;28(5):1569–1576. doi: 10.1007/s00198-017-3929-z
 43. Martone AM, Marzetti E, Calvani R, et al. Exercise and protein intake: a synergistic approach against sarcopenia. *Biomed Res Int.* 2017;2017:2672435. doi: 10.1155/2017/2672435

44. Lozano-Montoya I, Correa-Perez A, Abraha I, et al. Non-pharmacological interventions to treat physical frailty and sarcopenia in older patients: a systematic overview — the SENATOR Project ONTOP Series. *Clin Interv Aging*. 2017;12:721–740. doi: 10.2147/CIA.S132496
45. Malafarina V, Uriz-Otano F, Malafarina C, et al. Effectiveness of nutritional supplementation on sarcopenia and recovery in hip fracture patients. A multi-centre randomized trial. *Maturitas*. 2017;101:42–50. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.04.010
46. De La Vega RE, De Padilla CL, Trujillo M, et al. Contribution of implanted, genetically modified muscle progenitor cells expressing BMP-2 to new bone formation in a rat osseous defect. *Mol Ther*. 2018;26(1):208–218. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.10.001
47. Komori T. Runx2, an inducer of osteoblast and chondrocyte differentiation. *Histochem Cell Biol*. 2018;149(4):313–323. doi: 10.1007/s00418-018-1640-6
48. Hu DP, Ferro F, Yang F, et al. Cartilage to bone transformation during fracture healing is coordinated by the invading vasculature and induction of the core pluripotency genes. *Development*. 2017;144(2):221–234. doi: 10.1242/dev.130807
49. Lee CS, Bishop ES, Zhang R, et al. Adenovirus-mediated gene delivery: potential applications for gene and cell-based therapies in the new era of personalized medicine. *Genes Dis*. 2017;4(2):43–63. doi: 10.1016/j.gendis.2017.04.001

Информация об авторах

Макаренко Станислав Вячеславович [Stanislav V. Makarenko, MD]; адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9 [address: 7/9 Universitetskaya Embankment, 199034, Saint Petersburg, Russia]; e-mail: st.makarenko@gmail.com; eLibrary SPIN: 8114-3984

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1595-6668>

Голота Александр Сергеевич, к.м.н., доцент [Alexander S. Golota, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor]; e-mail: golotaa@yahoo.com; eLibrary SPIN: 7234-7870

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5632-3963>

Щербак Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор [Sergey G. Scherbak, Dr. Sci. (Med.), Professor]; e-mail: b40@zdrav.spb.ru; eLibrary SPIN: 1537-9822

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5047-2792>

Камилова Татьяна Аскарровна, к.б.н. [Tatyana A. Kamilova, Cand. Sci. (Biol.)]; e-mail: kamilovaspb@mail.ru; eLibrary SPIN: 2922-4404

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6360-132X>

<https://doi.org/10.36425/rehab63248>

Высокочастотная вентиляция легких в лечении острой дыхательной недостаточности

С.А. Перепелица^{1,2}, А.Н. Кузовлев²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Российская Федерация

Потребность в респираторной терапии при острой дыхательной недостаточности может достигать 90% в зависимости от категории отделения реанимации и интенсивной терапии. В настоящее время имеется широкий выбор методов респираторной терапии, включая полностью управляемую вентиляцию легких, а также вспомогательные методы. Широкое применение искусственной вентиляции легких и ее разновидностей позволило значительно снизить летальность пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии. Однако смертность новорожденных с дыхательными расстройствами и пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом и нозокомиальными пневмониями остается по-прежнему высокой. Высокочастотная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) является альтернативным методом лечения тяжелой дыхательной недостаточности, тем не менее в практической деятельности применяется редко. Разработаны три основных вида высокочастотной ИВЛ — с положительным давлением (high-frequency positive pressure ventilation, HFPPV), струйная (high-frequency jet ventilation, HFJV) и осцилляторная (high-frequency oscillatory ventilation, HFOV), благодаря чему врач имеет возможность выбрать определенный режим, который наиболее подходит для конкретного пациента. Применение метода HFOV позволяет успешно проводить лечение новорожденных с тяжелой острой дыхательной недостаточностью, обусловленной первичным дефицитом сурфактанта, мекониевой аспирацией, полиорганной недостаточностью. В последние годы появились публикации о возможности проведения неинвазивной высокочастотной ИВЛ как у взрослых пациентов, так и в детской практике. В статье рассматриваются и обсуждаются возможности высокочастотной ИВЛ в лечении дыхательной недостаточности.

Ключевые слова: острая дыхательная недостаточность; искусственная вентиляция легких; высокочастотная искусственная вентиляция легких; острый респираторный дистресс-синдром.

Для цитирования: Перепелица С. А., Кузовлев А. Н. Высокочастотная вентиляция легких в лечении острой дыхательной недостаточности. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(1):63–73. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab63248>

Поступила: 10.03.2021 **Принята:** 15.03.2021 **Опубликована:** 04.04.2021

Список сокращений

ИВЛ — искусственная вентиляция легких
КТ — компьютерная томография
ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром
ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация
FiO₂ (fraction of inspired oxygen) — фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси
HFJV (high-frequency jet ventilation) — высокочастотная струйная вентиляция
HFOV (high-frequency oscillatory ventilation) — высокочастотная осцилляторная вентиляция

HFPPV (high-frequency positive pressure ventilation) — высокочастотная вентиляция с положительным давлением
IPPV (intermittent positive pressure ventilation) — вентиляция с перемежающимся положительным давлением
PaCO₂ (partial pressure of carbon dioxide) — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
PaO₂ (partial pressure of oxygen) — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
PEEP (positive end-expiratory pressure) — положительное давление в конце выдоха
PLmean (mean transpulmonary pressures) — среднее транспульмональное давление

High-Frequency Ventilation in the Treatment of Acute Respiratory Failure

S.A. Perepelitsa^{1,2}, A.N. Kuzovlev²

¹ Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

² Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation

The need for respiratory therapy can reach 90% depending on the category of the intensive care unit and intensive care unit (ICU). Currently is a wide selection of respiratory therapy methods, including fully controlled mechanical ventilation and assist ventilation. The widespread use of mechanical ventilation and its varieties significantly reduced the mortality of ICU patients. However, the mortality of patients from acute respiratory distress syndrome, nosocomial pneumonia, and newborns with respiratory disorders remains high. High-frequency mechanical ventilation (HFMV) is an alternative treatment for severe respiratory failure, but the frequency of use is not yet sufficient. Three main types of HF ventilation is currently available: high-frequency positive pressure ventilation (HFPPV), high-frequency jet ventilation (HFJV) and high-frequency oscillatory ventilation (HFOV). There is an opportunity to choose a specific mode which will be most applicable for a particular patient. The use of the HFOV method allows the successful treatment of newborns with severe respiratory failure due to primary surfactant deficiency, meconial aspiration or multiple organ failure. Recently high amount of publications appeared on the possibilities of non-invasive HFMV in both adult patients and in pediatrics. This mini-review is devoted to this problem.

Keywords: acute respiratory failure; artificial lung ventilation; high-frequency artificial lung ventilation; acute respiratory distress syndrome.

For citation: Perepelitsa SA, Kuzovlev AN. High-Frequency Ventilation in the Treatment of Acute Respiratory Failure. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(1):63–73. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab63248>

Received: 10.03.2021 **Accepted:** 15.03.2021 **Published:** 04.04.2021

Обоснование

Заболевания дыхательных путей и острая дыхательная недостаточность остаются доминирующими структурами заболеваемости и смертности во всех возрастных группах. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. от инфекций нижних дыхательных путей в мире умерло 3,0 млн человек, хроническая обструктивная болезнь легких унесла также 3,0 млн жизней. Инфекции нижних дыхательных путей занимают 3-е место среди 10 основных причин смерти в мире и регистрируются во всех странах, независимо от уровня дохода населения. При этом наибольшая смертность регистрируется в странах с низким и ниже среднего уровнем доходов, где ее показатель находится в диапазоне от 75 до 50 случаев соответственно на 100 000 населения [1–3]. Внебольничная пневмония в 6% случаев является основной причиной госпитализации в отделения реаниматологии и интенсивной терапии, при этом смертность в них достигает 35%, а общая внутрибольничная смертность — 50%. В Российской Федерации в 2018 г. заболеваемость пневмонией составляла 35 982 случая на 100 000 населения, а смертность — 41,6 на 100 000 человек [4]. Кроме того,

часто течение заболевания сопровождается развитием сердечно-сосудистой недостаточности, что повышает риск наступления летального исхода [5]. Другими заболеваниями, проявляющимися острой дыхательной недостаточностью, могут быть острый респираторный дистресс-синдром [6–8], политравма [9–11], заболевания центральной нервной системы различной этиологии и локализации [12–14], нозокомиальная пневмония [15–17]. Таким образом, любые заболевания, сопровождающиеся развитием и прогрессированием острой дыхательной недостаточности, нуждаются в проведении респираторной терапии. В настоящее время выбор метода респираторной терапии достаточно широк. В зависимости от тяжести острой дыхательной недостаточности применяют оксигенотерапию через лицевую маску или назальные канюли [18–20], инвазивную [21–23] и традиционную [24–26] искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

Высокочастотная ИВЛ может быть альтернативным методом выбора, когда у пациентов диагностируется глубокая гипоксемия, обусловленная повреждением легких, тяжелыми нарушениями центральной и периферической гемодинамики, а стан-

дартные режимы ИВЛ не всегда обеспечивают устранение гипоксии.

В настоящее время применяют три вида высокочастотной ИВЛ — струйную (high-frequency jet ventilation, HFJV), осцилляторную (high-frequency oscillatory ventilation, HFOV) и с положительным давлением (high-frequency positive pressure ventilation, HFPPV). Все варианты высокочастотной ИВЛ используются в клинической практике. В последние годы этот вид респираторной поддержки начал широко применяться как в лечении пациентов с тяжелой острой дыхательной недостаточностью, так и в анестезиологии для обеспечения эндоскопических операций и инструментальных исследований у пациентов с высоким риском развития гипоксемии.

Рассмотрим возможности применения этих режимов.

Высокочастотная струйная вентиляция (HFJV)

Высокочастотная струйная вентиляция легких является разновидностью ИВЛ и проводится аппаратом с инжектором типа сопла, которое позволяет производить вдувание высокоскоростного потока газовой смеси в дыхательные пути. Метод позволяет проводить ИВЛ с частотой дыхания от 80 до 600 в мин⁻¹ [27–29]. Во время вдоха инсuffируемая газовая смесь периодически подается инжектором с высокой частотой в открытые дыхательные пути. Выдох у пациента происходит пассивно. В зависимости от методики и показаний струйная вентиляция может быть осуществлена в надглоточном, транстрахеальном пространстве. Частота дыхания, давление в дыхательных путях, концентрация кислорода и время вдоха подбираются в зависимости от показателей газообмена пациента [30]. Метод обеспечивает более низкое давление в дыхательных путях и меньшее движение диафрагмы, органов грудной клетки и брюшной полости, что дает особые преимущества при эндоскопических вмешательствах, хирургии гортани или у пациентов с синдромом утечки воздуха [31]. Развитие осложнений вероятно у пациентов с тяжелыми заболеваниями легких, особенно с рестриктивной патологией. Возможные осложнения: пневмоторакс, пневмомедиастинум, подкожная эмфизема и нарушения газообменной функции легких (развитие гипоксемии и гиперкарбии) [32]. Исходно уменьшенный просвет дыхательных путей является фактором риска развития осложнений [33]. При выборе метода анестезиолог должен учитывать все вероятные риски. Возраст пациента не является ограничением для HFJV. Тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких счи-

тается относительным противопоказанием к HFJV из-за потенциального риска баротравмы [34].

Возможности применения высокочастотной струйной вентиляции легких в анестезиологии

Основная задача анестезиолога в эндоскопической хирургии — обеспечение эффективной работы хирурга при поддержании нормального газообмена у пациента. Для успешной работы хирурга необходимо ограничение смещения так называемых целевых органов. Последнее условие является проблемным при проведении обычной ИВЛ для обеспечения операций, требующих точности в работе хирурга, т.к. во время дыхательного цикла происходит постоянное смещение диафрагмы, органов грудной клетки и брюшной полости. Высокочастотная струйная вентиляция является методом выбора при проведении абляции опухолей печени, почек и легких [35, 36]. Этот вариант обеспечивает непрерывную вентиляцию легких небольшим дыхательным объемом с высокой частотой дыхания, значительное ограничение движения диафрагмы и органа-мишени, что позволяет эффективно и быстро проводить необходимое лечение [37]. В нескольких исследованиях сообщалось о снижении технических трудностей, связанных с размещением зонда, временем процедуры и дозой облучения пациента во время вмешательств с визуальным контролем и однозондовой термической абляцией метастатических опухолей в печени и легких [35, 36].

Стереотаксические операции при опухолях печени требуют максимальной точности в выполнении чрескожной абляции локализованного очага, при этом смещение органа должно быть минимальным. K. Galmén и соавт. [38] обеспечивали данную процедуру с помощью интраоперационной HFJV. Во время операции с помощью оптической системы отслеживания движения печени проводился расчет смещения органа при HFJV и объемной вентиляции легких. Результаты исследования показали, что при HFJV среднее смещение печени составляет 0,8 (0,1) мм, при объемной ИВЛ — увеличивается в 3,6 раза. Таким образом, при выполнении чрескожной абляции HFJV имеет большие преимущества перед обычной механической вентиляцией легких [38].

D. Y. Chung и соавт. [35] провели сравнительное исследование чрескожной термической абляции опухоли легкого под контролем компьютерной томографии (КТ). Авторы применили два вида респираторной поддержки — HFJV под общей анестезией и спонтанное дыхание под седацией. У пациентов, которым проводилась HFJV под общей анестези-

ей, продолжительность манипуляции, количество рентгеновских снимков и доза облучения, необходимые для размещения аппликатора, были статистически значимо ниже, чем в группе сравнения [35]. При выполнении манипуляции под седацией на сохраненном дыхании у пациента нельзя ограничить экскурсию диафрагмы и легких, что значительно затрудняет работу врача, увеличивает время, необходимое для «прицеливания» на опухоль. Применение HFJV, с одной стороны, обеспечивает необходимый газообмен, с другой — уменьшает смещение диафрагмы и легких во время дыхания, что позволяет хирургу под контролем КТ быстрее разместить чрескожный аппликатор для абляции опухоли легкого.

В другом проспективном исследовании с участием 51 пациента показаны преимущества проведения абляции опухолей печени, почек и легких при использовании в качестве метода респираторной терапии HFJV. Средний размер опухоли составлял $16 \pm 8,7$ мм. Методика HFJV была использована у 41 из 51 пациента [36].

Применение HFJV во время криоабляции почки под контролем КТ уменьшает движение опухоли-мишени, что способствует снижению технических трудностей при введении зонда, сокращению времени процедуры и тем самым дозы облучения. HFJV является важным методом обеспечения сложных вмешательств с визуальным контролем, которые могут улучшить безопасность, улучшить результаты лечения [39].

HFJV — метод выбора для обеспечения вентиляции во время фиброоптической и жесткой бронхоскопии. Жесткая бронхоскопия применяется в интервенционной пульмонологии для установки стентов, трансбронхиальной криобиопсии, в связи с чем возникает необходимость анестезиологического обеспечения этих процедур [29]. Большинство таких пациентов имеют проблемы с дыханием, в частности исходную гипоксемию, гиперкарбию различной степени, поэтому подбор метода обеспечения дыхания во время процедуры является актуальным. В исследование А. Abedini и соавт. [40] включено 16 пациентов с исходной выраженной гипоксемией, показатель насыщения кислорода до процедуры не превышал 70%, среднее давление насыщения кислородом 54,8 мм рт. ст. Во время бронхоскопии вентиляцию осуществляли через рабочий канал бронхоскопа. Длительность HFJV составляла 3 мин. Через 30 с от начала вентиляции у всех пациентов показатель насыщения кислородом достиг 90% и более, среднее давление насыщения кислородом увеличилось до 112 мм рт. ст. В исследовании показана оптимальность метода HFJV

для проведения бронхоскопии, а именно эффективность самой манипуляции и оксигенации у пациентов с исходной гипоксемией [40].

Эндоваскулярная эмболизация является методом выбора при лечении легочных артериовенозных мальформаций. Эмболизация обычно проводится под местной анестезией и седацией. Для выполнения процедуры разработаны многочисленные устройства, которые должны обеспечивать безопасную окклюзию сосудов [41]. Однако эти методы не позволяют уменьшить амплитуду дыхания, что приводит к постоянному смещению мишени, препятствуя созданию двух- и трехмерной математической модели; ограничивает точную навигацию, значительно увеличивая время манипуляции, количество ангиографических снимков и дозу облучения. По этим причинам предпочтение отдается общей анестезии с проведением прерывистой вентиляции с положительным давлением (intermittent positive pressure ventilation, IPPV). Альтернативным методом может быть HFJV, во время которой используют минимальный дыхательный объем (1–3 мл/кг) и высокую частоту дыхательных циклов (>100 циклов/мин), что в значительной степени минимизирует экскурсии грудной клетки и брюшной полости в сравнении с IPPV [42]. Проведенное исследование показало, что у пациентов, перенесших эмболизацию легочных артериовенозных мальформаций с помощью HFJV, является безопасной методикой, позволяющей улучшить результаты лечения, сократить время выполнения манипуляции, а также снизить дозу облучения пациента [43].

Высокочастотная осцилляторная вентиляция (HFOV)

Первичное или вторичное повреждение легких приводит к острой дыхательной недостаточности и развитию гипоксемии различной степени тяжести. В большинстве случаев вызванные причины приводят к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), тяжесть которого определяется выраженностью гипоксемии [44]. При легкой форме ОРДС предпочтительна неинвазивная ИВЛ. При тяжелой ОРДС индекс оксигенации (PaO_2/FiO_2) снижается менее 100 мм рт. ст. и характеризуется развитием рефрактерной гипоксемии. В этих случаях неинвазивная респираторная терапия в большинстве случаев неэффективна, в связи с чем пациенты нуждаются в инвазивной ИВЛ. Однако улучшение оксигенации может быть достигнуто только применением жестких параметров вентиляции, что значительно повышает риск вентиляторассоциированного повреждения легких [45–48].

Новые подходы к лечению пациентов с ОДРС являются приоритетной задачей. Основная цель респираторной терапии — безопасная вентиляция с максимально быстрым восстановлением газообмена в легких [49]. Поиски этого метода продолжаются.

Множество научных публикаций посвящено высокочастотной, в том числе осцилляторной вентиляции легких. Теоретической основой метода является обеспечение газообмена в легких с использованием низких дыхательных объемов и высокой частоты дыхания. Эти свойства HFOV потенциально делают его альтернативным методом респираторной терапии в лечении рефрактерной гипоксемии у пациентов с ОРДС, что будет способствовать восстановлению оксигенации и снижать риск вентиляторассоциированного повреждения легких [50].

В эксперименте на животных моделях (свиньи) показано, что при выборе параметров HFOV необходимо учитывать транспульмональное давление. Исходно группы не различались по уровню оксигенации или внесосудистому индексу воды в легких. Эксперимент показал, что сердечный выброс, ударный объем, среднее артериальное давление и индекс внутригрудного объема крови были значительно выше во время проведения HFOV с учетом среднего транспульмонального давления (PLmean), чем при той же технологии, не учитывающей PLmean. Установлено, что HFOV PLmean ассоциируется с меньшими нарушениями гемодинамики и меньшим положительным давлением в конце выдоха (positive end-expiratory pressure, РЕЕР), чем HFOV без учета PLmean. Оксигенация улучшилась при использовании обоих режимов. Однако индивидуальный подход к выбору параметров HFOV с учетом транспульмонального давления может быть полезным при выборе респираторной терапии у пациентов с ОРДС. Обеспечение альвеолярной стабилизации с помощью HFOV без чрезмерного расширения легких может быть ключевым в контексте предупреждения вентиляторассоциированного повреждения легких [51].

В клинической практике отношение к HFOV неоднозначное. Так, в многоцентровом исследовании показано, что у пациентов, перенесших ИВЛ при ОРДС, использование HFOV не оказало существенного влияния на 30-дневную смертность [52]. В ходе другого исследования продемонстрировано, что большее число пациентов в группе HFOV, чем в контрольной группе (ИВЛ), получали вазоактивные препараты и длительность их применения так же была выше. Седативные средства и опиоиды (чаще всего мидазолам и фентанил) назначались с одинаковой продолжительностью в обеих группах,

но в течение первой недели средние дозы мидазолама были значительно выше в группе HFOV, чем в контроле. Аналогичная ситуация прослеживалась с назначением фентанила. Частота использования других препаратов и методик, включающих глюкокортикоиды, заместительную почечную терапию и прон-позицию, была одинаковой в обеих группах. Рефрактерная гипоксемия развилась у значительно большего числа пациентов в контрольной группе, чем при HFOV, но смертность после рефрактерной гипоксемии было одинаковой. Среди выживших пациентов продолжительность вентиляции и длительность лечения в отделении интенсивной терапии не имели отличий между группами. Основным выводом этого многоцентрового рандомизированного исследования является то, что среди пациентов с ОРДС средней и тяжелой степени раннее применение HFOV было связано с более высокой смертностью, чем при использовании стратегии вентиляции с использованием небольших дыхательных объемов и высоких уровней РЕЕР. Таким образом, применение методики HFOV нецелесообразно у взрослых с ОРДС средней и тяжелой степени [53].

J. L. Vincent [54] считает, что HFOV является концептуально привлекательным методом ИВЛ для пациентов с ОРДС. При данном виде респираторной терапии газообмен поддерживается с помощью следующих параметров: небольшой дыхательный объем, повышенное внутригрудное давление и пониженный альвеолярный коллапс [54]. Тем не менее автор ссылается на проведенные многоцентровые исследования с результатами негативного влияния HFOV на исходы, в частности в отсутствии разницы в 30-дневной смертности [55, 56]. Эти результаты ставят под сомнение широкое применение метода в лечении ОРДС. Необходимо новое планирование широких рандомизированных исследований [54].

М. С. Sklar и соавт. [50] предполагают, что в ближайшее время метод HFOV, возможно, будет более безопасным и эффективным при тщательном подходе к его назначению, определении среднего давления в дыхательных путях и эхокардиографическом мониторинге внутрисердечной гемодинамики [50, 57].

Несмотря на относительно недавние публикации по этой теме, в них представлены результаты многоцентровых исследований 15–20-летней давности. В настоящее время стратегии проведения ИВЛ претерпели значительные изменения, поэтому, вероятно, могут появиться новые результаты применения высокочастотной вентиляции при рефрактерной гипоксемии.

Лечебная тактика при рефрактерной гипоксемии может включать различные режимы ИВЛ, прон-

позицию [58–60], нейромышечную блокаду [61], рекрутмент-маневр [62], ингаляционные легочные вазодилататоры [12] и экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО) [63].

Высокочастотная вентиляция с положительным давлением (HFPPV)

HFPPV осуществляется с помощью пневматического, ограниченного по давлению высокочастотного прерывателя потока с циклическим воздействием времени и обеспечивает небольшие дыхательные объемы с частотой 300–700 колебаний в мин⁻¹ [27, 29, 64]. Эффект HFPPV обеспечивается ламинарным потоком газовой смеси, который на вдохе способствует более эффективной доставке кислорода к альвеолам, а на выдохе значительно улучшает элиминацию углекислого газа [64]. Преимуществом HFPPV является достижение более высоких уровней оксигенации при низких пиковом и среднем давлении в дыхательных путях, что способствует профилактике повреждения легких [65, 66]. В отличие от HFOV, при проведении HFPPV происходит ступенчатая подача инсуффлируемой газовой смеси в легкие с учетом их физиологических параметров — податливости легких и сопротивления дыхательных путей [67].

T. Godet и соавт. [68] в эксперименте показали, что проведение HFPPV в ранней стадии ОРДС значительно улучшает оксигенацию. Положительными эффектами HFPPV являются улучшение рекрутирования альвеол и аэрации легких, оксигенации артериальной стенки, уменьшение шунтирования крови, повышение вазоконстрикции периферических артерий. Во время проведения HFPPV у экспериментальных животных гемодинамика была стабильной. Артериальное давление не снижалось и не вызывало серьезных неблагоприятных гемодинамических сдвигов. Авторы делают вывод, что HFPPV может быть использован в качестве альтернативной респираторной терапии у пациентов в ранней стадии ОРДС, когда с помощью ИВЛ невозможно улучшить оксигенацию и аэрацию легких [68].

Ретроспективный анализ проведения HFPPV у 42 пациентов с ОРДС (20 случаев, вызванных пневмонией, и 22 случая, не связанных с пневмонией) различной степени тяжести показал, что в течение 24-часового HFPPV оксигенация улучшилась, а парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (PaCO₂) нормализовалось. В течение всего времени HFPPV не наблюдалось ни значительных гемодинамических изменений, ни баротравмы. Достигнутый респираторный и гемодинамический эффект был стабильным. При ОРДС, обусловленном те-

чением пневмонии, нормализация оксигенации была более медленной. В этой группе отмечались длительная вентиляция и время лечения в отделении реанимации, а также более высокая 30-дневная смертность (50 против 18%; $p=0,01$). Основная причина летальных исходов — рефрактерная полиорганная недостаточность. В исследовании выделены негативные стороны HFPPV, а именно влияние на протоколы седации (например, седация низкого уровня, перерывы седации). Позиционирование пациентов требует круглосуточного наблюдения специальной группой врачей и респираторных терапевтов. Несмотря на полученные положительные эффекты HFPPV, авторы не поддерживают применение этого вида вентиляции для пациентов с ОРДС [69].

Лечение глубокой рефрактерной гипоксемии является сложной клинической задачей. В большинстве случаев на современном этапе альтернативным методом считается ЭКМО. Длительность процедуры может быть различная и зависит от тяжести гипоксемии. После ЭКМО обязательно проводится ИВЛ. Выбор режима вентиляции также является предметом дискуссий и научных исследований. В работах A. J. Michaels и соавт. [70] и A. Boscolo и соавт. [71] в качестве режима вентиляции легких предлагается проведение HFPPV. A. J. Michaels и соавт. [70] проводили лечение 39 пациентов с тяжелым ОРДС и рефрактерной гипоксемией, что явилось показанием для ЭКМО. До начала процедуры ЭКМО пациентам в течение 3 сут проводили ИВЛ. Средний индекс оксигенации (PaO₂/FiO₂) составлял 52,3±3,0, а PaCO₂ — 50,2±2,4 мм рт. ст. Медиана продолжительности ЭКМО составляла 106 ч [45,75–350,25]. Затем было принято решение о проведении HFPPV, длительность которой составляла 143,1±17,6 ч. После ЭКМО и HFPPV средний индекс оксигенации составлял 301,8±16,7. Применение методов привело к восстановлению газообменной функции легких [70].

A. Boscolo и соавт. [71] представили клинический случай успешного лечения пациентки с ОРДС, септическим шоком на фоне течения внебольничной пневмонии. В течение 19 дней женщине проводили ЭКМО. Затем с целью облегчить деканюляцию и провести отлучение от ЭКМО пациентке проводили HFPPV с использованием объемного диффузного дыхательного вентилятора VDR-4 (Percussionaire Corp, Sandpoint, Айдахо, США). В результате лечения нормализовались газообмен и клиренс легочной секреции, рентгенограмма легких улучшилась. Авторы делают вывод, что HFPPV может быть стратегией выбора для улучшения рекрутирования легких во время отлучения от ЭКМО у критически больного пациента [71].

HFPPV может быть альтернативой выбора у пациентов после кардиохирургических вмешательств. В исследовании I. Wong и соавт. [72] представлены результаты лечения 16 пациентов, которым потребовалось проведение ИВЛ после операции на сердце и магистральных сосудах. В связи с развитием рефрактерной гипоксемии, резистентной к традиционной вентиляции легких, было принято решение о проведении HFPPV. Через 24 ч от ее начала отмечалось улучшение оксигенации, PaO_2 увеличилось с 61 до 149,5 мм рт. ст. ($p < 0,001$), повысился индекс оксигенации. Выживаемость до выписки составила 81%. Авторами представлен успешный опыт применения HFPPV у кардиохирургических пациентов, и в этом случае он является альтернативным методом, устраняющим необходимость ЭКМО [72].

Пациенты с патологическим ожирением и дыхательной недостаточностью представляют еще одну сложную задачу в клинической практике. Проведение обычной ИВЛ часто не приводит к улучшению оксигенации и способствует развитию рефрактерной гипоксемии. В этом случае одним из немногочисленных эффективных методов лечения является ЭКМО. Однако А. Korzhuk и соавт. [73] применили у пациентов с патологическим ожирением ($n=12$) альтернативный метод вентиляции — HFPPV. Причинами дыхательной недостаточности являлись кардиогенный отек легких ($n=8$), пневмония ($n=5$), септический шок ($n=5$) и астма ($n=1$). До начала HFPPV среднее значение FiO_2 составляло 98%, PaO_2 — 60,9 мм рт. ст. Проведение HFPPV привело к улучшению показателей: спустя 2 ч вентиляции в этом режиме среднее значение FiO_2 составляло 82%, среднее значение PaO_2 увеличилось до 175,1 мм рт. ст. и поддерживалось на уровне 129,5 мм рт. ст. Через 24 ч лечения среднее значение FiO_2 снизилось до 66%, а PaO_2 поддерживалось на уровне 88,1 мм рт. ст., достигнутые результаты были устойчивыми. Через 24 ч у 10 пациентов в связи с достижением положительного эффекта режим HFPPV изменен на обычную ИВЛ, у 2 — продолжалась HFPPV. Выживаемость до выписки составила 66,7%. В исследовании показано, что у пациентов с патологическим ожирением HFPPV был успешно использован в качестве терапии, исключающей необходимость ЭКМО [73].

В одноцентровом ретроспективном исследовании продемонстрирована эффективность HFPPV с низким FiO_2 (25%) у пациентов с ожоговой болезнью, находящихся на ИВЛ более 10 дней. В исследование включены пациенты с обширными ожогами, в том числе дыхательных путей. Большинство больных имели значимые сопутствующие заболевания

(пневмония у 50%), умерли 28%. Выбор респираторной стратегии был эффективен, т. к. не было случаев развития ОРДС, баротравмы. Проведение HFPPV с низким FiO_2 является безопасным и эффективным способом вентиляции пациентов с тяжелыми ожогами. Снижение окислительного стресса при высоких уровнях кислорода может улучшить исход [74].

Рефрактерный астматический статус характеризуется развитием тяжелого бронхоспазма, глубокой гипоксемии, что требует ИВЛ для обеспечения оксигенации и вентиляции до разрешения бронхоспазма, но именно в этих случаях ИВЛ сопряжена с высоким риском осложнений. До настоящего времени идут поиски максимально эффективной и безопасной терапии лечения рефрактерного астматического статуса. Терапия включает применение миорелаксантов, гелия [75], общую анестезию севофлураном [76], ЭКМО [77–79]. Выбор режима ИВЛ остается дискутируемым вопросом. Описан клинический случай применения у пациентки с рефрактерным астматическим статусом комбинированного лечения, включающего HFPPV, непрерывную ингаляцию Альбутерола и нервно-мышечную блокаду. До начала лечения показатели кислотно-основного состояния крови были неудовлетворительными, pH 6,97, что и стало причиной назначения комплексной терапии. Через 10 ч от начала HFPPV показатели газового состава и кислотно-основного состояния крови нормализовались [80].

Заключение

Высокочастотная вентиляция легких является методом выбора врача в обеспечении респираторной поддержки у пациентов различного профиля. Струйная высокочастотная вентиляция легких достаточно широко используется в интервенционной медицине. Ее применение показало высокую эффективность в поддержании необходимого газообмена пациента, обеспечении комфортной работы хирурга, что в совокупности дает хороший лечебный результат. Актуальным остается вопрос выбора режима вентиляции легких при рефрактерной гипоксемии. Имеется двойственное мнение о применении высокочастотной осцилляторной вентиляции для лечения пациентов с ОРДС тяжелой степени. Научные данные о высокочастотной вентиляции с положительным давлением также неоднозначны. Применение метода в отдельных случаях или в небольшой группе пациентов с дыхательной недостаточностью дают положительные результаты, что требует проведения многоцентровых исследований. Выбор метода респираторной терапии является прерогативой врача, планирующего технологию операции. Главная цель — выбор оптимально-

го режима вентиляции легких при отсутствии неблагоприятного влияния на легкие.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов

С. А. Перепелица — обсуждение темы обзора, поиск современных источников литературы, плани-

рование публикации, написание статьи; **Н. Кузовлев** — обсуждение темы обзора, перевод зарубежных источников литературы, аннотации, составление списка литературы, правка текста.

Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution

S. A. Perepelitsa — discussion of the review topic, search for modern literature sources, publication planning, article writing; **A. N. Kuzovlev** — discussion of the review topic, translation of foreign literature sources, annotations, compilation of a list of references, text editing.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Список литературы / References

1. World Health Organization. The top 10 causes of death [accessed 2018 Sept 1]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
2. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(11):1191–1210. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30310-4
3. Corrêa RA, José BP, Malta DC, et al. Burden of disease by lower respiratory tract infections in Brazil, 1990 to 2015: estimates of the Global Burden of Disease 2015 study. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20(Suppl 1):171–181. doi: 10.1590/1980-5497201700050014
4. Здравоохранение в России. 2019: Стат. сб. / Росстат. Москва, 2019. 170 с. [Healthcare in Russia. Moscow; 2019. 170 p. (In Russ).]
5. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet.* 2015;38(9998):1097–1108. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60733-4
6. Yadav H, Thompson BT, Gajic O. Fifty years of research in ARDS. Is acute respiratory distress syndrome a preventable disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(6):725–736. doi: 10.1164/rccm.201609-1767CI
7. Dembinski R, Mielck F. [ARDS — an update — Part 1: Epidemiology, pathophysiology and diagnosis. (In German)]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2018; 53(2):102–111. doi: 10.1055/s-0043-107166
8. Peck TJ, Hibbert KA. Recent advances in the understanding and management of ARDS. *F1000Res.* 2019;8:F1000. doi: 10.12688/f1000research.20411.1
9. Kovacs G, Sowers N. Airway management in trauma. *Emerg Med Clin North Am.* 2018;36(1):61–84. doi: 10.1016/j.emc.2017.08.006
10. El Mestoui Z, Jalalzadeh H, Giannakopoulos GF, et al. Incidence and etiology of mortality in polytrauma patients in a Dutch level I trauma center. *Eur J Emerg Med.* 2017; 24(1):49–54. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000293
11. Tarng YW, Liu YY, Huang FD, et al. The surgical stabilization of multiple rib fractures using titanium elastic nail in blunt chest trauma with acute respiratory failure. *Surg Endosc.* 2016;30(1):388–395. doi: 10.1007/s00464-015-4207-9
12. Hind CR. Neurogenic respiratory failure. *Handb Clin Neurol.* 2013;110:295–302. doi: 10.1016/B978-0-444-52901-5.00024-1
13. Falsaperla R, Elli M, Pavone P, et al. Noninvasive ventilation for acute respiratory distress in children with central nervous system disorders. *Respir Med.* 2013;107(9): 1370–1375. doi: 10.1016/j.rmed.2013.07.005
14. Erdoğan S, Yakut K, Kalın S. Acute encephalitis and myocarditis associated with respiratory syncytial virus infections. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2019;47(4):348–351. doi: 10.5152/TJAR.2019.52028

15. Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T, et al. Burden of six healthcare-associated infections on European population health: estimating incidence-based disability-adjusted life years through a population prevalence-based modelling study. *PLoS Med.* 2016;13(10):e1002150. doi: 10.1371/journal.pmed.1002150
16. Arefian H, Vogel M, Kwetkat A, et al. Economic evaluation of interventions for prevention of hospital acquired infections: a systematic review. *PLoS One.* 2016; 11(1):e0146381. doi: 10.1371/journal.pone.0146381
17. Walter J, Haller S, Quinten C, et al. Healthcare-associated pneumonia in acute care hospitals in European Union / European Economic Area countries: an analysis of data from a point prevalence survey, 2011 to 2012. *Euro Surveill.* 2018;23(32):1700843. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.32.1700843
18. Pillai A, Daga V, Lewis J, et al. High-flow humidified nasal oxygenation vs. standard face mask oxygenation. *Anaesthesia.* 2016;71(11):1280–1283. doi: 10.1111/anae.13607
19. Huang HW, Sun XM, Shi ZH, et al. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy versus conventional oxygen therapy and noninvasive ventilation on reintubation rate in adult patients after extubation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intensive Care Med.* 2018;33(11):609–623. doi: 10.1177/0885066617705118
20. Pickard K, Harris S. High flow nasal oxygen therapy. *Br J Hosp Med (Lond).* 2018;79(1):C13–C15. doi: 10.12968/hmed.2018.79.1.C13
21. Bourke SC, Piraino T, Pisani L, et al. Beyond the guidelines for non-invasive ventilation in acute respiratory failure: implications for practice. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(12):935–947. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30388-6
22. Nicolini A, Ferrando M, Solidoro P, et al. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure of patients with obesity hypoventilation syndrome. *Minerva Med.* 2018;109(6 Suppl 1):1–5. doi: 10.23736/S0026-4806.18.05921-9
23. Morley SL. Non-invasive ventilation in paediatric critical care. *Paediatr Respir Rev.* 2016;20:24–31. doi: 10.1016/j.prrv.2016.03.001
24. Singer BD, Corbridge TC. Basic invasive mechanical ventilation. *South Med J.* 2009;102(12):1238–1245. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181bfac4f
25. Jaber S, Bellani G, Blanch L, et al. The intensive care medicine research agenda for airways, invasive and noninvasive mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2017;43(9):1352–1365. doi: 10.1007/s00134-017-4896-8
26. Walter JM, Corbridge TC, Singer BD. Invasive mechanical ventilation. *South Med J.* 2018;111(12):746–753. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000905
27. Терек П., Калиг К. Теоретические основы высокочастотной вентиляции. Екатеринбург: АМБ, 2005. 192 с. [Terek P, Kaliq K. Theoretical foundations of high-frequency ventilation. Yekaterinburg: AMB; 2005. 192 p. (In Russ).]
28. Любименко В.А., Мостовой А.В., Иванов С.Л. Высоочастотная искусственная вентиляция легких в неонатологии. Москва, 2002. 126 с. [Lyubimenko VA, Mostovoy AV, Ivanov SL. High-frequency artificial ventilation lung diseases in neonatology. Moscow; 2002. 126 p. (In Russ).]
29. Putz L, Mayné A, Dincq AS. Jet ventilation during rigid bronchoscopy in adults: a focused review. *Biomed Res Int.* 2016;2016:4234861. doi: 10.1155/2016/4234861
30. Fritzsche K, Osmers A. [Anesthetic management in laryngotracheal surgery. High-frequency jet ventilation as strategy for ventilation during general anesthesia. (In German)]. *Anaesthesist.* 2010;59(11):1051–1061; quiz 1062–3. doi: 10.1007/s00101-010-1815-6
31. Klain M, Keszler H. High-frequency jet ventilation. *Surg Clin North Am.* 1985;65(4):917–930. doi: 10.1016/s0039-6109(16)43687-x
32. Evans E, Biro P, Bedforth N. Jet ventilation. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain.* 2007;7(1): 2–5. doi: 10.1093/bjaceaccp/mkl061
33. Goudra BG, Singh PM, Borle A, et al. Anesthesia for advanced bronchoscopic procedures: state-of-the-art review. *Lung.* 2015;193(4):453–465. doi: 10.1007/s00408-015-9733-7
34. Buchan T, Walkden M, Jenkins K, et al. High-frequency jet ventilation during cryoablation of small renal tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018;41(7):1067–1073. doi: 10.1007/s00270-018-1921-4
35. Chung DY, Tse DM, Boardman P, et al. High-frequency jet ventilation under general anesthesia facilitates CT-guided lung tumor thermal ablation compared with normal respiration under conscious analgesic sedation. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(9):1463–1469. doi: 10.1016/j.jvir.2014.02.026
36. Denys A, Lachenal Y, Duran R, et al. Use of high-frequency jet ventilation for percutaneous tumor ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37(1):140–146. doi: 10.1007/s00270-013-0620-4
37. Raiten J, Elkassabany N, Mandel JE. The use of high-frequency jet ventilation for out of operating room anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012;25(4):482–485. doi: 10.1097/ACO.0b013e3283554375
38. Galmén K, Freedman J, Toporek G, et al. Clinical application of high frequency jet ventilation in stereotactic liver ablations – a methodological study. *F1000Res.* 2018; 7:773. doi: 10.12688/f1000research.14873.2
39. Abderhalden S, Biro P, Hechelhammer L, et al. CT-guided navigation of percutaneous hepatic and renal radiofrequency ablation under high-frequency jet ventilation: feasibility study. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22(9): 1275–1278. doi: 10.1016/j.jvir.2011.04.013
40. Abedini A, Kiani A, Taghavi K, et al. High-Frequency jet ventilation in nonintubated patients. *Turk Thorac J.* 2018; 19(3):127–131. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2018.17025
41. Boatta E, Jahn C, Canuet M, et al. Pulmonary arteriovenous malformations embolized using a micro vascular plug system: technical note on a preliminary experience. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40(2):296–301. doi: 10.1007/s00270-016-1493-0
42. Galmén K, Harbut P, Freedman J, et al. The use of high-frequency ventilation during general anaesthesia: an update. *F1000Res.* 2017;6:756. doi: 10.12688/f1000research.10823.1

43. Boatta E, Cazzato RL, De Marini P, et al. Embolisation of pulmonary arteriovenous malformations using high-frequency jet ventilation: benefits of minimizing respiratory motion. *Eur Radiol Exp.* 2019;3(1):26. doi: 10.1186/s41747-019-0103-8
44. Мороз В.В., Власенко А.В., Голубев А.М. ОРДС — патогенез и терапевтические мишени // Анестезиология и реаниматология. 2014. Т. 59, № 4. Р. 45–52. [Moroz VV, Vlasenko AV, Golubev AM. Pathogenesis and target therapy of ards. *Anesthesiology and Resuscitation.* 2014;59(4):45–52. (In Russ).]
45. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526–2533. doi: 10.1001/jama.2012.5669
46. Caironi P, Carlesso E, Cressoni M, et al. Lung recruitability is better estimated according to the Berlin definition of acute respiratory distress syndrome at standard 5 cm H₂O rather than higher positive end-expiratory pressure: a retrospective cohort study. *Crit Care Med.* 2015;43(4):781–790. doi: 10.1097/CCM.0000000000000770
47. Chiumello D, Brioni M. Severe hypoxemia: which strategy to choose. *Crit Care.* 2016;20(1):132. doi: 10.1186/s13054-016-1304-7
48. Cherian SV, Kumar A, Akasapu K, et al. Salvage therapies for refractory hypoxemia in ARDS. *Respir Med.* 2018;141:150–158. doi: 10.1016/j.rmed.2018.06.030
49. Facchin F, Fan E. Airway pressure release ventilation and high-frequency oscillatory ventilation: potential strategies to treat severe hypoxemia and prevent ventilator-induced lung injury. *Respir Care.* 2015;60(10):1509–1521. doi: 10.4187/respcare.04255
50. Sklar MC, Fan E, Goligher EC. High-Frequency oscillatory ventilation in adults with ARDS: past, present, and future. *Chest.* 2017;152(6):1306–1317. doi: 10.1016/j.chest.2017.06.025
51. Klapsing P, Moerer O, Wende C, et al. High-frequency oscillatory ventilation guided by transpulmonary pressure in acute respiratory syndrome: an experimental study in pigs. *Crit Care.* 2018;22(1):121. doi: 10.1186/s13054-018-2028-7
52. Young D, Lamb SE, Shah S, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(9):806–813. doi: 10.1056/NEJMoa1215716
53. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(9):795–805. doi: 10.1056/NEJMoa1215554
54. Vincent JL. High-frequency oscillation in acute respiratory distress syndrome. The end of the story? *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(6):670–671. doi: 10.1164/rccm.201703-0475ED
55. Derdak S, Mehta S, Stewart TE, et al. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(6):801–808. doi: 10.1164/rccm.2108052
56. Bollen CW, van Well GT, Sherry T, et al. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [ISRCTN24242669]. *Crit Care.* 2005;9(4):R430–R439. doi: 10.1186/cc3737
57. Ng J, Ferguson ND. High-frequency oscillatory ventilation: still a role? *Curr Opin Crit Care.* 2017;23(2):175–179. doi: 10.1097/MCC.0000000000000387
58. Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E, et al. Prone position in acute respiratory distress syndrome. Rationale, indications, and limits. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(11):1286–1293. doi: 10.1164/rccm.201308-1532CI
59. Scholten EL, Beitler JR, Prisk GK, et al. Treatment of ARDS with prone positioning. *Chest.* 2017;151(1):215–224. doi: 10.1016/j.chest.2016.06.032
60. Duan EH, Adhikari NK, D'Aragon F, et al. Management of acute respiratory distress syndrome and refractory hypoxemia. a multicenter observational study. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(12):1818–1826. doi: 10.1513/AnnalsATS.201612-1042OC
61. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1107–1116. doi: 10.1056/NEJMoa1005372
62. Mehta C, Mehta Y. Management of refractory hypoxemia. *Ann Card Anaesth.* 2016;19(1):89–96. doi: 10.4103/0971-9784.173030
63. Cherian SV, Kumar A, Akasapu K, et al. Salvage therapies for refractory hypoxemia in ARDS. *Respir Med.* 2018;141:150–158. doi: 10.1016/j.rmed.2018.06.030
64. Kunugiyama SK, Schulman CS. High-frequency percussive ventilation using the VDR-4 ventilator: an effective strategy for patients with refractory hypoxemia. *AACN Adv Crit Care.* 2012;23(4):370–380. doi: 10.1097/NCI.0b013e31826e9031
65. Salim A, Martin M. High-frequency percussive ventilation. *Crit Care Med.* 2005;33(3 Suppl):S241–245. doi: 10.1097/01.ccm.0000155921.32083.ce
66. Kintala S, Liang M, Khusid F, et al. The use of high-frequency percussive ventilation for whole-lung lavage: a case report. *A A Pract.* 2018;11(8):205–207. doi: 10.1213/XAA.0000000000000778
67. Gulkarov I, Schiffenhaus J, Wong I, et al. High-frequency percussive ventilation facilitates weaning from extracorporeal membrane oxygenation in adults. *J Extra Corpor Technol.* 2018;50(1):53–57.
68. Godet T, Jabaudon M, Blondonnet R, et al. High frequency percussive ventilation increases alveolar recruitment in early acute respiratory distress syndrome: an experimental, physiological and CT scan study. *Crit Care.* 2018;22(1):3. doi: 10.1186/s13054-017-1924-6
69. Spapen H, De Regt J, van Gorp V, Honoré PM. High-frequency percussive ventilation in acute respiratory distress syndrome: knocking at the door but can it be let in? *Crit Care.* 2018;22(1):55. doi: 10.1186/s13054-018-1982-4
70. Michaels AJ, Hill JG, Sperley BP, et al. Use of HFPV for adults with ARDS: the protocolized use of high-frequency percussive ventilation for adults with acute respiratory failure treated with extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J.* 2015;61(3):345–349. doi: 10.1097/MAT.0000000000000196

71. Boscolo A, Peralta A, Baratto F, et al. High-frequency percussive ventilation: a new strategy for separation from extracorporeal membrane oxygenation. *A A Case Rep.* 2015; 4(7):79–84. doi: 10.1213/XAA.0000000000000131
72. Wong I, Worku B, Weingarten JA, et al. High-frequency percussive ventilation in cardiac surgery patients failing mechanical conventional ventilation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;25(6):937–941. doi: 10.1093/icvts/ivx237
73. Korzhuk A, Afzal A, Wong I, et al. High-frequency percussive ventilation rescue therapy in morbidly obese patients failing conventional mechanical ventilation. *J Intensive Care Med.* 2018;885066618769596. doi: 10.1177/0885066618769596
74. Starnes-Roubaud M, Bales EA, Williams-Resnick A, et al. High frequency percussive ventilation and low FiO₂. *Burns.* 2012;38(7):984–991. doi: 10.1016/j.burns.2012.05.026
75. Carvalho I, Querido S, Silvestre J, et al. Heliox in the treatment of status asthmaticus: case reports. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2016;28(1):87–91. doi: 10.5935/0103-507X.20160005
76. Keenan LM, Hoffman TL. Refractory status asthmaticus: treatment with sevoflurane. *Fed Pract.* 2019;36(10):476–479.
77. Maqsood U, Patel N. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for near-fatal asthma refractory to conventional ventilation. *BMJ Case Rep.* 2018;2018.bcr-2017-223276. doi: 10.1136/bcr-2017-223276
78. Lam E, Rochani A, Kaushal G, et al. Pharmacokinetics of ketamine at dissociative doses in an adult patient with refractory status asthmaticus receiving extracorporeal membrane oxygenation therapy. *Clin Ther.* 2019;41(5): 994–999. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.03005
79. LaGrew JE, Olsen KR, Frantz A. Volatile anaesthetic for treatment of respiratory failure from status asthmaticus requiring extracorporeal membrane oxygenation. *BMJ Case Rep.* 2020;13(1):e231507. doi: 10.1136/bcr-2019-231507
80. Albecker D, Boudier TG, Lewis BF. High frequency percussive ventilation as a rescue mode for refractory status asthmaticus — a case study. *J Asthma.* 2021;58(3):340–343. doi: 10.1080/02770903.2019.1687714

Информация об авторах

Перепелица Светлана Александровна, д.м.н., профессор, ведущий науч. сотр. [Svetlana A. Perepelitsa, Dr. Sci. (Med.), Professor, Senior Research Associate]; адрес: Россия, 236016, Калининград, ул. А. Невского, д. 14 [address: 14. Nevsky st., 236016, Kaliningrad, Russia]; e-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4539805>

Кузовлев Артём Николаевич, д.м.н., доцент [Artem N. Kuzovlev, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor]; e-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5930-0118>

<https://doi.org/10.36425/rehab63268>

Биомаркеры и таргетная терапия при раке легких

О.В. Шнейдер¹, Т.А. Камилова¹, А.С. Голота¹, А.М. Сарана², С.Г. Щербак^{1,3}

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Прецизионная (таргетная) медицина предлагается в качестве новой стратегии для выявления и разработки новых высокоселективных лекарственных средств против конкретных таргетных показателей заболевания и более точного подбора лекарственных средств (тирозинкиназных ингибиторов, опухолеспецифичных моноклональных антител) для целевых групп пациентов. Прецизионная медицина может быть важным подходом к созданию новых, более безопасных терапевтических средств для пациентов с генными мутациями, абберациями или избыточной экспрессией белка. Прецизионная медицина требует понимания мутационных процессов и гетерогенности между раковыми клетками во время эволюции опухоли. Настоящий обзор кратко описывает различные виды гетерогенности и потенциальные ассоциации с лекарственной эффективностью и резистентностью к терапии, подчеркивает важность разработки функциональных биомаркеров для мониторинга лекарственной эффективности и резистентности и определения возможностей и проблем прецизионной медицины для клинической практики.

Ключевые слова: рак легких; биомаркер; таргетная медицина; резистентность; тирозинкиназные ингибиторы; моноклональные антитела.

Для цитирования: Шнейдер О.В., Камилова Т.А., Голота А.С., Сарана А.М., Щербак С.Г. Биомаркеры и таргетная терапия при раке легких. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(1):74–94. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab63268>

Поступила: 07.03.2021 **Принята:** 15.03.2021 **Опубликована:** 07.04.2021

Biomarkers and Target Therapy for Lung Cancer

O.V. Shneider¹, T.A. Kamilova¹, A.S. Golota¹, A.M. Sarana², S.G. Scherbak^{1,3}

¹ Saint Petersburg City Hospital No 40, Saint Petersburg, Russian Federation

² Health Committee of Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

Precision (target) medicine is proposed as a new strategy to identify and develop new highly selective drugs against specific targets for the disease and more precise tailoring of medicines to the target populations of patients. Precision medicine can be an important approach to create more novel and safer therapeutics (tyrosine kinase inhibitors, tumour specific monoclonal antibodies) for patients with gene mutation, aberrations, or protein over-expression. Precision medicine requires an understanding mutational processes, and heterogeneity between cancer cells during tumor evolution. The present review briefly define various heterogeneities and potential associations with drug efficacy and resistance, emphasize the importance to develop functional biomarkers to monitor drug efficacy and resistance, and define opportunities and challenges of precision medicine for clinical practice.

Keywords: lung cancer; biomarker; target medicine; resistance; tyrosine kinase inhibitors; monoclonal antibodies.

For citation: Shneider OV, Kamilova TA, Golota AS, Sarana AM, Scherbak SG. Biomarkers and Target Therapy for Lung Cancer. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(1):74–94. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab63268>

Received: 07.03.2021 **Accepted:** 15.03.2021 **Published:** 07.04.2021

Обоснование

Основной причиной смертности онкологических больных является рак легких, главным образом из-за позднего выявления. Гистопатологически рак легкого делится на два типа — мелкоклеточный (МКРЛ) и немелкоклеточный (НМКРЛ) [1]. Патология у большинства пациентов диагностируется на поздних стадиях и имеет плохой прогноз с 5-летней общей выживаемостью (ОВ) 10–15%. НМКРЛ составляет 85–90% всех случаев рака легких. Наиболее частые гистологические подтипы НМКРЛ — аденокарцинома, плоскоклеточный рак и крупноклеточная карцинома легкого. Другие подтипы, включая саркоматоидную карциному и нейроэндокринную крупноклеточную карциному, составляют незначительную долю от общего числа случаев НМКРЛ. Межопухолевая гетерогенность с соматическими изменениями отмечена в гистопатологических подтипах опухолей, а внутриопухолевая гетерогенность — в биоптатах одной и той же опухоли и во время эволюции болезни [2]. Идентификация молекулярных аномалий у пациентов с раком легких позволила создать персонализированные таргетные методы лечения. Последняя гистологическая классификация рака легких Всемирной организации здравоохранения (2015) включает в себя генетические и иммуногистохимические аспекты различных подтипов опухоли [3].

Анализ данных секвенирования 3281 образца из 12 типов рака легких показал, что плоскоклеточный рак легких характеризуется самой высокой мутационной нагрузкой. Высокая мутационная нагрузка при раке легкого объясняется мутагенным эффектом канцерогенов, например табачного дыма. Мутационный ландшафт аденокарциномы легкого существенно отличается от плоскоклеточного рака или МКРЛ. До 10–40% мутаций тирозинкиназного домена рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) обнаружены в аденокарциномах легкого, но редко встречаются при плоскоклеточном раке и МКРЛ [4]. Мутации в генах *TP53*, *KRAS*, *LKB1*, *NF1* и *RBM10* распространены в высокотрансверсионных опухолях, а мутации в генах *EGFR*, *ERBB2*, *RB1* и *PIK3CA* — в низкотрансверсионных. Опухоли с низким мутационным грузом ассоциированы с длительным ответом на терапию, в то время как опухоли с генетической нестабильностью — с меньшей продолжительностью ответа [2].

В последнее десятилетие лечение НМКРЛ рассматривалось с позиции таргетной терапии, направленной на ключевые онкогенные мутации и блокаду

Список сокращений

ВПЗ — выживаемость без прогрессирования заболевания
КЭА — карциноэмбриональный антиген
МКРЛ — мелкоклеточный рак легкого
НМКРЛ — немелкоклеточный рак легкого
ОВ — общая выживаемость
ЦНС — центральная нервная система
ALK (anaplastic lymphoma kinase) — киназа анапластической лимфомы
BRAF (B-RAF serine -threonine kinase) — онкоген аденокарциномы легких, В-гомолог вирусного онкогена RAF саркомы крыс, кодирует серинтреонинкиназу B-RAF
DDR2 (discoidin domain receptor tyrosine kinase 2) — дискоидиновый домен рецепторной тирозинкиназы 2
EGFR (epidermal growth factor receptor) — рецептор эпидермального фактора роста
FDA (Food and Drug Administration) — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, ветеринарии, а также косметических, табачных и иных изделий на территории Соединенных Штатов Америки
FGFR (fibroblast growth factor receptor) — рецептор фактора роста фибробластов
GRP (gastrin-releasing peptide) — гастрин-высвобождающий пептид
HER2/HER3 — мембранные белки, тирозинкиназные рецепторы 2 и 3 эпидермального фактора роста
KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) — гомолог вирусного онкогена саркомы крыс Кирстена
MET (mesenchymal epithelial transition factor) — фактор мезенхимально-эпителиального перехода
NSE (neuron-specific enolase) — нейронспецифичная энолаза
NTRK1 (neurotrophic receptor tyrosine kinase 1) — нейротрофическая рецепторная тирозинкиназа 1
PI3K (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3 kinase) — фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназа
RET (rearranged during transfection) — онкогенная тирозинкиназа, реаранжируемая во время трансфекции
ROS1 (c-ros oncogene 1) — онкогенная рецепторная тирозинкиназа, клеточный гомолог трансформирующей последовательности v-ros вируса саркомы птиц
SCC-Ag (squamous cell carcinoma-related antigen) — антиген, связанный с плоскоклеточным раком

иммунной контрольной точки. Хотя эти подходы имеют очевидные преимущества, для каждого метода характерны свои ограничения: так, высокая эффективность таргетной терапии ассоциирована с непродолжительным периодом ремиссии; блокада иммунной контрольной точки, напротив, при более низкой частоте ответа имеет, как правило, стойкое улучшение состояния [2].

Таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого

За последнее десятилетие обнаружены геномные изменения, относящиеся к биологии НМКРЛ, которые изменили парадигму лечения с гистологически направленного подхода на биомаркероориентированный. Доцетаксел являлся золотым стандартом терапии второй линии до появления эрлотиниба (erlotinib, Tarceva®) — низкомолекулярного ингибитора первого поколения тирозинкиназного домена EGFR (tyrosine kinase inhibitor EGFR, TKI EGFR), одобренного в 2004 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в качестве поддерживающей терапии второй и последующей линии после неудачной химиотерапии. В исследованиях III фазы установлена эффективность TKI EGFR в качестве стандарта терапии первой линии для пациентов с мутантным по EGFR НМКРЛ. В настоящее время лицензированы для терапии первой линии опухолей с активирующей мутацией EGFR три TKI EGFR — эрлотиниб, гефитиниб (Iressa®) и пан-ErbB ингибитор афатиниб (afatinib, Giotrif®) [5].

Подтипы НМКРЛ на основе генотипа и гистологии имеют различные фенотипические характеристики, клиническое течение и прогноз. В частности, высокие уровни ответа (60–70%) достигаются с помощью ингибиторов EGFR эрлотиниба, гефитиниба и апатитина у пациентов с мутациями EGFR, а также с ингибиторами ALK (anaplastic lymphoma kinase) кризотинибом (crizotinib) и церитинибом (ceritinib) у пациентов с транслокациями ALK. Эти препараты ассоциируются с медианой выживаемости без прогрессирования заболевания (ВПЗ) 9–14 мес по сравнению с 5–7 мес для химиотерапии на основе платины, однако без улучшения ОВ [6].

В настоящее время парадигмы лечения наиболее резко меняются в опухолях с плоскоклеточной гистологией (25% всех случаев рака легких). Молекулярный анализ показал, что пан-ErbB-блокада может иметь терапевтическое преимущество при плоскоклеточном раке вследствие множественных генетических aberrаций в рецепторах ErbB (HER2, HER3)

и эффекторных молекулах этого сигнального пути (KRAS, BRAF, NF1, NRG1). До 20–30% опухолей гиперэкспрессируют HER2 и HER3. Афатиниб одобрен FDA и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) в 2016 г. для терапии второй линии плоскоклеточного НМКРЛ по результатам прямого сравнения с эрлотинибом независимо от мутационного EGFR-статуса опухоли [5].

Геномные биомаркеры немелкоклеточного рака легкого

EGFR. Рецептор EGFR является членом семейства тирозинкиназных рецепторов. Связываясь с EGFR, лиганд индуцирует гомо- или гетеродимеризацию рецептора, что приводит к фосфорилированию цитоплазматической тирозинкиназы и активации различных внутриклеточных сигнальных путей, включая PI3K/AKT/mTOR и RAS/RAF/MAPK-пути, клеточной пролиферации, метастазированию и предотвращению апоптоза. Мутационный анализ гена EGFR в первичных опухолях у пациентов, которые ответили или не ответили на гефитиниб, идентифицировал подгруппу пациентов с сенситизирующими мутациями в этом гене, которые коррелируют с клинической чувствительностью к TKI EGFR. Гиперэкспрессия EGFR (62% случаев НМКРЛ) связана с плохим прогнозом. Высокая частота ответа (55–78%) на лечение TKI, такими как гефитиниб, эрлотиниб и афатиниб, и значительно более высокая ВПЗ у пациентов с мутантными по EGFR опухолями сделали TKI EGFR стандартным лечением для пациентов с этими мутациями. Однако у 50% пациентов быстро развивается резистентность и рецидив из-за появления новой мутации (T790M) в киназном домене EGFR, у 21% — из-за амплификации онкогена MET или мутации PI3KCA [7]. Разработаны лекарства, которые специфически ингибируют EGFR T790M, не влияя на EGFR дикого типа. Осимертиниб (osimertinib, Tagrisso®) ингибирует мутации экзонов 18, 19 и 21 EGFR и мутацию T790M. Частота ответа на осимертиниб у пациентов с T790M-положительными опухолями после применения TKI EGFR первого поколения сопоставима с таковой у EGFR T790M-негативных пациентов, пролеченных TKI EGFR первой линии (58–61%), а медиана ВПЗ достигла 9,6 мес по сравнению с 2,8 мес. Осимертиниб обладает лучшим профилем токсичности, чем TKI EGFR первого и второго поколения. Побочные эффекты при этом (понос, сыпь, онихолизис, паронихии и т. п.), как правило, легкой/средней тяжести [5].

Пациенты с опухолями, мутантными по *EGFR*, должны получить лечение с TKI *EGFR* как можно скорее, в идеале — в терапии первой линии. Клинические испытания III фазы показали более высокую частоту ответа в терапии первой линии — >70%, тогда как во второй линии TKI *EGFR* — 27–67,4%, хотя ОВ не увеличилась. В единственном проспективном рандомизированном исследовании TORCH, в котором терапию первой линии TKI *EGFR* с последующей химиотерапией сравнивали с химиотерапией первой линии с последующим включением TKI *EGFR*, авторы пришли к выводу, что пациенты с мутациями *EGFR* получают большую пользу от TKI *EGFR* первой линии с последующей химиотерапией второй линии. Однако ряд ограничений исследования (пациенты не были отобраны по мутационному статусу *EGFR* — только 14,2% имели мутации *EGFR*; только 60% пациентов в обеих группах получали лечение второй линии) не позволяет делать однозначные выводы [8]. Многочисленные аргументы все же поддерживают применение TKI *EGFR* в терапии первой линии, а не во второй: качество жизни во время лечения афатинибом лучше по сравнению с химиотерапией первой линии, особенно у пациентов с плохим соматическим статусом; облучение мозга и его пагубные последствия для когнитивных функций у пациентов с метастазами в головной мозг могут быть отсрочены с помощью афатиниба [9, 10]; терапия TKI *EGFR* первой линии увеличивает вероятность эффекта у тех пациентов, чьи опухоли содержат молекулу-мишень. Эти исследования показывают, что афатиниб является высокоэффективным лекарственным средством в этой ситуации, но имеет более высокие показатели побочных эффектов по сравнению с эрлотинибом и гефитинибом [11, 12]. Токсичность эффективно контролируется, в том числе снижением доз, не влияющим на терапевтическую эффективность [13].

Если тестирование на мутацию *EGFR* не проводилось до терапии первой линии (15–35% пациентов, у которых опухолевой ткани недостаточно для анализа), оно должно быть проведено до начала терапии второй линии. Бесклеточная ДНК может быть альтернативой классической биопсии [14, 15], и, вероятно, «жидкие биопсии» станут доступными для многих известных онкогенных мутаций и мутаций резистентности в ближайшем будущем. Это может существенно изменить процесс принятия решений, так как «жидкие биопсии» позволят врачу более оперативно отслеживать развитие резистентности и более точно определять терапевтические последствия [16]. Если мутационный статус *EGFR* остается неизвестным для

решения о терапии второй линии, предпочтительно предложить ниволумаб для плоскоклеточного НМКРЛ или пембролизумаб для плоскоклеточной и невазкулярной гистологии (после химиотерапии на основе платины, если экспрессия PDL1 $\geq 50\%$). Выбором ингибиторов иммунных контрольных точек будет доцетаксел — стандарт терапии второй линии — до третьей линии или даже далее. Кроме того, в настоящее время прилагаются большие усилия по продвижению терапии, основанной на биомаркерах, для пациентов с плоскоклеточным раком легкого; ингибиторы иммунных контрольных точек будут использоваться в терапии нелеченых больных с распространенным раком легких.

В настоящее время продолжается проведение более 10 рандомизированных исследований (KEYNOTE, CHECKMATE, IMPOWER и др.): вопрос состоит в том, как будут интегрироваться ингибиторы иммунной контрольной точки — как монотерапия, одновременно или последовательно с химиотерапией [5].

Остаются и другие важные вопросы, которые могут открыть новые показания к афатинибу и другим TKI *EGFR*, относительно того, какой препарат наиболее эффективен для борьбы с метастазами в мозг и с редкими мутациями *EGFR*. Известно, что у пациентов с мутациями *EGFR* повышен риск распространения лептоменингеальной опухоли [17]. Проникновение через гематоэнцефалический барьер, а также клиническая эффективность были описаны для афатиниба [9, 10] и осимертиниба [18]. С целью определения наиболее эффективного препарата для лечения центральной нервной системы (ЦНС) требуется исследование мутационного спектра в метастазах головного мозга. В этом контексте неожиданно оказалось, что большинство ЦНС и лептоменингеальных метастазов негативны по *EGFR* T790M, несмотря на присутствие T790M в экстракраниальной опухоли [19]. Это аргумент против применения T790M-специфичных TKI *EGFR*.

Афатиниб может быть хорошим выбором для редких мутаций *EGFR* (дупликации экзонов 18–21, инсерции в экзоне 19, Del18, замены G719X, E709K, S768I, L861Q), которые вместе составляют около 10% всех мутаций *EGFR*, так как эрлотиниб, осимертиниб и гефитиниб показали слабую активность при этих мутациях [20–22]. Осимертиниб может быть эффективен при редких инсерциях в экзоне 20, а назартиниб (EGF816) — у мутантов по экзону 20. Ингибиторы *EGFR* хиназолин, гефитиниб и афатиниб доказали свою эффективность в опухолях с распространенными мутациями *EGFR* (Del19 или L858R) в сочетании с L718Q, L844V или C797S [23, 24].

Подводя итог, парадигмы терапии второй линии для пациентов с НМКРЛ в настоящее время переживают драматические изменения. Многие из протестированных в настоящее время инновационных концепций, вероятно, будут выдвигаться в терапию первой линии, в то время как другие стратегии и, возможно, показания для TKI EGFR (например, непрерывное блокирование ErbB после прогрессирования) могут быть приняты в терапии второй линии. Для использования всех терапевтических концепций и линий лечения существует настоятельная потребность в надежных прогностических маркерах [5].

ALK. Рецепторная тирозинкиназа ALK является членом семейства рецепторов инсулина. Рearанжировка гена *ALK* была первоначально идентифицирована в анапластической крупноклеточной лимфоме и впоследствии описана в опухолях НМКРЛ, содержащих химерный онкоген *ALK/ML4* (echinoderm microtubule-associated protein-like 4), который кодирует химерный белок с конститутивной киназной активностью. Онкоген *ALK/ML4* обнаружен в 3,7–7% НМКРЛ, обычно в аденокарциномах у молодых некурящих пациентов. Встречается слияние *ALK* с другими партнерами, например с *KIF5B* (kinesin family member 5B), *TFG* (TRK-fused gene), *KLC1* (kinesin light chain 1) и *HIP1* (huntingtin interacting protein 1), которое приводит к онкогенной трансформации. Одновременные изменения *EGFR*, *KRAS* и *ALK* описаны в 2,7% случаев аденокарциномы легкого. *ALK*-химера определяет субпопуляцию пациентов с аденокарциномой легкого, высокочувствительной (57–74%) к ингибиторам ALK, таким как кризотиниб. Пациенты, получавшие кризотиниб, продемонстрировали значительно лучшую выживаемость и частоту ответа по сравнению с пациентами, которые получали химиотерапию. Тестирование на реаранжировку *ALK* у пациентов с распространенной аденокарциномой легкого рекомендуется в клинических руководствах [25]. Однако, несмотря на первоначальный ответ, у части пациентов развилась резистентность к кризотинибу в результате вторичных мутаций в киназном домене *ALK/ML4*. В настоящее время в клинических испытаниях оценивают несколько ингибиторов ALK второго поколения для ALK-позитивного НМКРЛ (алециниб, церитиниб и AP26133) [26]. Комбинация ингибиторов киназ ALK и MAPK активна в ALK-позитивной резистентной опухоли с *MAP2K1*-активирующей мутацией. Комбинация ингибиторов EGFR и FGFR эффективна в резистентных опухолях с мутациями *EGFR* и *FGFR3*. Комбинированное ингибирование ALK и SRC (pp60c-src) эффективно при гиперакти-

вации ALK. Эти доклинические данные показывают, что разработка рациональных комбинаций лекарственных средств имеет решающее значение в противораковых и антирезистентных стратегиях [2].

KRAS. Онкоген *KRAS* (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) кодирует белок RAS-семейства мембраноассоциированных G-белков с активностью ГТФазы, который участвует в клеточной пролиферации, реорганизации цитоскелета и выживаемости. *KRAS* является медиатором тирозинкиназных рецепторов, включая EGFR, и связан с активацией RAS/RAF/MAPK/MEK/ERK и RAS/MAPK-сигнальных путей [25]. Мутации *KRAS* встречаются у 25–35% пациентов с НМКРЛ, преимущественно с аденокарциномами. Однонуклеотидные миссенс-мутации в кодонах 12 и 13 встречаются в ~95% случаев. У не куривших прежде пациентов наиболее распространенными мутациями *KRAS* являются G12D и G12V, тогда как мутация G12C наиболее ассоциирована с курением [27]. Мутация *KRAS* ассоциирована с неблагоприятным исходом и может быть негативным предиктором ответа на химиотерапию. Кроме того, она ассоциирована с повышенной вероятностью второй первичной опухоли и является предиктором резистентности к таргетной терапии с TKI EGFR (гефитинибом или эрлотинибом) у пациентов с НМКРЛ. Для пациентов с раком легкого и мутацией *KRAS* нет одобренных таргетных методов лечения, но есть экспериментальные. В клинических исследованиях фазы II отмечено улучшение показателей выживаемости и частоты ответа при лечении селуметинибом (ингибитор MEK1/MEK2) в комбинации с доцетакселом по сравнению с одним доцетакселом, а также при лечении сорафенибом (ингибитор RAS/RAF) [7].

ROS1. Онкоген *ROS1* кодирует рецепторную тирозинкиназу из семейства инсулиновых рецепторов. *ROS1* играет роль в дифференцировке эпителиальных клеток во время развития ряда органов, но лиганд этого рецептора не идентифицирован. Всего 1–2% НМКРЛ содержат реаранжировки *ROS1*, образующие онкогенные химеры с различными партнерами (*CD74*, *SLC34A2*, *LRIG3*, *EZR*, *SDC4*, *TPM3*, *FIG*). НМКРЛ с транслокациями *ROS1* встречаются у пациентов, которые никогда не курили и у которых есть история курения, а также в опухолях с гистологией аденокарциномы; мутации других онкогенов (*EGFR*, *KRAS*, *ALK*) обычно в них отсутствуют. Пациенты с распространенным НМКРЛ, несущим перестройку *ROS1*, получали улучшение от лечения кризотинибом с частотой ответа до 80%. В продолжающихся исследованиях фазы I и II изучается

активность кризотиниба и церитиниба (ceritinib, ингибитор ALK) в НМКРЛ с перестройкой *ROS1*¹. Руководство Национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN; 2014) рекомендует тестировать всех пациентов с прогрессирующей аденокарциномой легкого, негативной по EGFR, ALK и KRAS, на другие молекулярные маркеры, включая *ROS1*. Иммуногистохимическая оценка экспрессии белка *ROS1* обладает высокой чувствительностью (100%) и специфичностью (92–97%). Кризотиниб, который ингибирует *ROS1* и *MET* в дополнение к ALK, давал ответы у 72% пациентов с НМКРЛ поздних стадий с медианой ВПЗ 19,2 мес; медиана длительности ответа — 17,6 мес [7].

HER2. Онкоген *HER2* (human EGFR 2, ERBB2) кодирует тирозинкиназный рецептор семейства ERBB. В составе гетеродимера с другими ERBB-рецепторами он активирует MAPK- и PI3K-пути сигнальной трансдукции, участвующие в пролиферации, дифференцировке и миграции клеток. Гиперэкспрессия и/или амплификация *HER2* обнаруживаются во многих раковых опухолях, включая 7–35% случаев НМКРЛ, и ассоциированы с плохим прогнозом. Активирующие мутации тирозинкиназного домена *HER2* обнаружены в 1,6–4% случаев рака легких. Мутации *HER2* почти всегда взаимно исключают другие онкогенные изменения при раке легкого. Скрининг аденокарцином легкого на мутацию *HER2* — метод отбора пациентов для анти-*HER2*-таргетной терапии (афатиниб и трастузумаб), которая дает ответ в 50% случаев [7].

RET. Онкоген *RET* кодирует тирозинкиназный рецептор нейротрофических факторов и участвует в пролиферации, дифференцировке и миграции клеток. До 1–2% НМКРЛ содержат химерные гены, в которых партнерами *RET* являются гены *KIF5B* (kinesin family member 5B, 90%), *CCDC6* (coiled-coil domain containing 6), *NCOA4* (nuclear receptor coactivator 4) и *TRIM33* (tripartite motif-containing 33). Перестройки *RET* обычно встречаются в низкодифференцированных аденокарциномах у молодых курильщиков и исключают другие онкогенные мутации. *RET*-индуцированный онкогенез может ингибироваться киназными ингибиторами (вандетаниб, сорафениб и сунитиниб) [7]. Пе-

рестройки *RET* ассоциированы со специфическими клинико-патологическими особенностями, такими как молодой возраст, отсутствие истории курения, гистология аденокарциномы и низкодифференцированные опухоли. У пациентов с НМКРЛ поздних стадий, несущим транслокации *RET*, кабозантиниб, ингибитор многих тирозинкиназ, в том числе *RET*, имеет клиническую активность [6].

MET. Онкоген *MET* (mesenchymal epithelial transition factor) кодирует тирозинкиназный рецептор, который, связываясь с лигандом HGF (hepatocyte growth factor) и гомодимеризуясь, активирует множественные сигнальные пути, контролирующие пролиферацию, выживание, миграцию и инвазию клеток, и является потенциальной терапевтической мишенью для лечения НМКРЛ [28]. Мутации в киназном домене *MET* приводят к конститутивной активации рецептора в 3% случаев плоскоклеточного рака легкого и 8% случаев аденокарциномы легкого. Амплификация *MET* обнаружена в 4% случаев аденокарциномы легкого и 1% плоскоклеточного рака легких, и ассоциирована с чувствительностью к ингибиторам *MET*. В НМКРЛ гиперэкспрессия белка *MET* и большое число копий гена *MET* описаны как факторы плохого прогноза. Активирующие точечные мутации гена *MET* (*METex14*), которые встречаются в 4% случаев аденокарциномы легкого, идентифицируют группу пациентов, которые могут получить пользу от лечения ингибиторами *MET*, такими как капматиниб и кризотиниб [7].

MET также вовлечен в ремоделирование тканей в контексте эпителиально-мезенхимальной трансдифференцировки, которая характеризуется потерей эпителиальной дифференцировки и деградацией эпителиального матрикса. При *MET*-инициированном раке потеря контроля этих событий приводит к инвазии и метастазированию [29]. Паттерн эпителиально-мезенхимальной экспрессии гена использовали в качестве предиктивного биомаркера резистентности к ингибитору EGFR эрлотинибу и ингибиторам сигнального пути PI3K/AKT/mTOR [30].

Дисрегуляция *MET*-пути при раке легкого происходит посредством различных механизмов, включая генную мутацию *METex14*, амплификацию и гиперэкспрессию белка. Мутация экзона 14 (*METex14*) и амплификация гена *MET* превращают *MET* в драйвер опухолевого роста при НМКРЛ. Реаранжировка гена *MET* редко встречается при раке легкого. Низкомолекулярные TKI *MET* подразделяются на мультикиназные и селективные ингибиторы. Мультикиназные ингибиторы — кри-

¹ ClinicalTrials.gov NCT01964157. An open-label, multicenter, phase II study of LDK378 in patients with non-small cell lung cancer harboring *ROS1* rearrangement; ClinicalTrials.gov NCT02183870. European trial on crizotinib in *ROS1* translocated lung cancer (EUCROSS).

зотиниб, кабозаниниб, MGCD265, AMG208, альтиратиниб и гольватиниб; селективные ингибиторы MET — АТФ-конкурентные агенты капматиниб (capmatinib) и тепотиниб (tepotinib) (MSC2156119J) и тивантиниб. Моноклональные антитела делятся на анти-MET-антитела (onartuzumab и emibetuzumab [LY2875358]) и анти-HGF-антитела (фиклатузумаб [AV-299] и рилотумумаб [AMG-102]). По результатам рандомизированных исследований фазы III для лечения пациентов с EGFR- и ALK-мутантным легочным раком одобрены 7 TKI. Более 20 агентов против MET или его лиганда фактора HGF проходят доклинические и клинические испытания в разных популяциях [31].

Гиперэкспрессия MET коррелирует со стадией рака, ассоциирована с плохим исходом при раке легкого и служит предиктивным биомаркером плохого ответа на таргетную терапию [31]. Опухоли IV стадии с измененным *MET*ex14 имеют более высокую вероятность гиперэкспрессии MET по сравнению с раком легкого стадий IA–IIIB *MET*ex14 [32]. Амплификации MET обнаруживаются в 2–4% нелеченых опухолей НМКРЛ [33]. Изменения *MET*ex14 обнаруживаются в 3–4% образцов аденокарциномы легкого, что сравнимо с частотой реаранжировок ALK в легочных раках. Эти мутации происходят в опухолях у пациентов более старшего возраста с более низким процентом некурящих, по сравнению с пациентами, чьи опухоли содержат другие онкогены. Изменения *MET*ex14 — фактор плохого прогноза и низкой ОВ [34].

Изменения *MET*ex14 являются взаимоисключающими с другими драйверами рака легкого. Ни у одного из пациентов с неплоскоклеточным НМКРЛ с изменениями *MET*ex14 нет активирующих мутаций в генах *KRAS*, *EGFR* и *ERBB2*, реаранжировок с участием *ALK*, *ROS1* или *RET*. Но изменения *MET*ex14 могут перекрываться с амплификацией MET и *MDM2*. Изменения *MET*ex14 обнаруживаются в аденокарциномах легких, но значительно чаще в саркоматоидных карциномах легких, очень агрессивной и рефрактерной к лечению формы рака легкого [33]. До 20–30% саркоматоидных карцином содержат изменения *MET*ex14.

Амплификация MET вызывает конститутивную активацию MET-киназы и нарушает регуляцию сигналинга. Тестирование MET-амплификации и мутаций *MET*ex14 должно проводиться во всех испытаниях TKI MET для ретроспективного исследования дифференциальных ответов на основе статуса амплификации MET. Частичная ремиссия получена у 17% пациентов со средним уровнем и у 50% пациен-

тов с высоким уровнем MET-амплификации. Ответа не наблюдалось у пациентов с MET-амплификацией низкого уровня. MET-сигналинг пересекается с другими сигнальными путями. Комбинированная терапия ингибиторами MET и EGFR пациентов с НМКРЛ основана на синергизме MET и EGFR в легочном онкогенезе как при *EGFR*wt (дикого типа), так и с мутантным *EGFR* и приобретенной резистентностью к TKI EGFR. Хотя большинство мутантных по *EGFR* опухолей развивают резистентность к терапии TKI EGFR через приобретенную мутацию T790M, активация MET-сигналинга представляет собой другой механизм приобретенной резистентности, вызванной активацией пути PI3K. Изменения *MET*ex14 не ассоциированы с приобретенной резистентностью мутантных по *EGFR* опухолей легких к терапии TKI EGFR [31].

Интерес к лечению больных раком легкого с гиперэкспрессией MET первоначально касался комбинаций эрлотиниба и онартузумаба. Пациенты с НМКРЛ были рандомизированы на эрлотиниб ± онартузумаб. Ответ (улучшение ОВ и ВПЗ) был получен только у пациентов, чьи опухоли имели высокий уровень экспрессии MET. В фазе II исследования терапии эмибутузумаб ± эрлотиниб частота объективного ответа была выше в обеих группах (комбинированной и монотерапии) у пациентов с количеством MET-позитивных клеток ≥60%, чем при ≥10% [35]. Среди пациентов с мутацией *EGFR* и приобретенной резистентностью к TKI EGFR, которые получали лечение комбинацией гефитиниба и капматиниба, частота ответа на терапию составила 40% у пациентов с числом копий *MET* ≥5 и 0% у пациентов с числом копий <5. Несмотря на то, что исследование MET-сигналинга в качестве драйвера онкогенеза длится более трех десятилетий, прогресс в области технологий и надлежащий отбор пациентов вновь активизировали поиск эффективного средства таргетной терапии рака легких с изменениями *MET*ex14 и/или MET-амплификацией. Поиск критериев для оптимального использования комбинации ингибиторов MET и EGFR, где MET действует как драйвер онкогенеза, продолжается [31].

BRAF. Онкоген BRAF кодирует серин-треонинкиназу, которая является элементом RAS/RAF/MEK/ERK-сигнального пути и способствует клеточной пролиферации и выживанию. Мутации BRAF обнаружены в 1–3% случаев НМКРЛ, половина из них V600E. Другие мутации, представленные в НМКРЛ, — G469A и D594G. Мутации BRAF исключают присутствие других онкогенных изменений (*EGFR*, *KRAS* и *ALK*). НМКРЛ с мутацией

в гене *BRAF* — в основном аденокарциномы; пациенты с мутациями *BRAF* обычно являются курильщиками или бывшими курильщиками. У пациентов с НМКРЛ, мутантными по *BRAF* V600E, прогноз хуже, чем у пациентов с *BRAF* дикого типа (*BRAF*wt). Эти пациенты отвечают на лечение ингибиторами *BRAF* и МЕК. Ингибиторы вемурафениб (vemurafenib) и дабрафениб (dabrafenib) обладают высокой селективной активностью в отношении V600E-мутантной киназы *BRAF* с общей частотой ответов 33–42% [36].

PI3K. Гетеродимерные липидкиназы PI3K (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3 kinase) состоят из каталитических и регуляторных субъединиц и являются частью нескольких сигнальных путей, регулирующих клеточный рост, трансформацию, адгезию, апоптоз и подвижность. Ген *PIK3CA* (PI3K catalytic subunit alpha) кодирует каталитическую α -субъединицу p110 PI3K. Амплификации, делеции и соматические мутации *PIK3CA* зарегистрированы во многих опухолях, включая рак легких. *PIK3CA* является одним из наиболее часто мутирующих онкогенов человека наряду с *KRAS*. Мутации обнаруживаются у 1–4% пациентов с НМКРЛ, чаще в плоскоклеточной карциноме легких, чем в аденокарциноме (6,5 против 1,5%). Однако мутации *PIK3CA* не ассоциированы с какими-либо клинико-патологическими особенностями. Мутации *PIK3CA* в мутантных по *EGFR* опухолях легкого являются негативным предиктором у пациентов с НМКРЛ, получающих TKI *EGFR*. PI3KCA и ее эффекторы mTOR и АКТ являются потенциальными мишенями для таргетной терапии НМКРЛ [7].

NTRK1. Онкоген *NTRK1* (neurotrophic receptor tyrosine kinase 1) кодирует нейротрофическую рецепторную тирозинкиназу. NTRK1 участвует в регуляции роста и дифференцировке клеток путем активации нескольких сигнальных путей. Около 3% аденокарцином легкого содержат конститутивно активированные онкогенные химерные гены *NTRK1/MPRI* (myosin phosphatase RHO-interacting protein) и *NTRK1/CD74* [7].

FGFR. Ген *FGFR* (fibroblast growth factor receptor) кодирует рецепторную тирозинкиназу, которая, связываясь с лигандом, димеризуется и активирует сигнальные пути RAS/MAPK и PI3K/AKT/mTOR, способствуя пролиферации, выживанию, подвижности и инвазии клеток. При раке наиболее частыми механизмами активации являются амплификация, соматические миссенс-мутации и хромосомные транслокации гена *FGFR*. Амплификация *FGFR1* встречается при плоскоклеточном раке

легкого (20%), аденокарциноме (3%), чаще у курильщиков. Кроме амплификации *FGFR*, в опухоли могут присутствовать мутации *TP53* и *PIK3CA* и амплификация гена *PDGFRA* (platelet-derived growth factor receptor A). Соматические мутации *FGFR2* и *FGFR3* обнаружены в 6% случаев плоскоклеточной карциномы легкого. Ингибиторы FGFR (dovitinib, nintedanib, ponatinib и AZD4547) проходят клинические испытания фазы I и II [7].

DDR2. Ген *DDR2* (discoidin domain receptor tyrosine kinase 2) кодирует тирозинкиназный рецептор, который экспрессируется в мезенхимальных тканях и связывает фибриллярный коллаген в качестве лиганда. Рецептор *DDR2* активирует митогенные сигнальные пути и способствует пролиферации, выживанию и миграции клеток. Мутации *DDR2* встречаются в 3–4% случаев плоскоклеточной карциномы легкого и 0,5% аденокарцином, только у курильщиков. Других значимых ассоциаций с клинико-патологическим статусом не обнаружено. Мутации *DDR2* ассоциированы с ответом на мультикиназный ингибитор дазатиниб у пациентов с плоскоклеточной карциномой легких [7].

Вопросы, на которые предполагается получить ответы в ходе текущих испытаний, следующие:

- 1) приводит ли таргетная терапия TKI к улучшению ОВ, которая остается наиболее подходящей конечной точкой в адъювантной группе, где целью является излечение;
- 2) продолжительность терапии;
- 3) следует ли использовать TKI в дополнение или вместо адъювантной химиотерапии на основе платины.

Текущие исследования включают в себя применение TKI у пациентов с резецированным НМКРЛ, несущим активирующую мутацию в гене *EGFR* или транслокацию *ALK*. Проведенные до сих пор испытания поддерживают улучшение DFS, но не ОВ, и многочисленные текущие исследования направлены на поиск истины относительно полезности такого подхода [37].

Гетерогенность существует между первичной опухолью и метастазами, а также между метастазами разной локализации. Метастазы могут развиваться из одного клона или группы субклонов с мутациями, отличающимися от мутаций первичной опухоли. Метастатическая опухоль развивается путем линейной или разветвленной эволюции, которая ответственна за индукцию лекарственной резистентности. Опухоли с генетической нестабильностью развиваются в метастазах. Элиминация одной группы метастатических поражений не улучшает дол-

современную выживаемость пациентов, поскольку поражение обычно имеет ~20 клональных генетических изменений [2].

Резистентность

Лекарственные средства, таргетированные против сигнальных онкопротеинов, повышают специфичность и уменьшают побочные эффекты, но легко развивают резистентность, которую трудно предсказать и преодолеть в силу ограниченного понимания роли сигнальной трансдукции в онкогенезе и гетерогенности опухолей. Резистентность относится к типу геномных изменений, которые приводят к активации альтернативных лигандов и/или рецепторов, поддерживают митогенный сигналинг, несмотря на успешное ингибирование специфической молекулярной мишени. Опухоли, которые не реагируют на начальное лечение, определяются как имеющие первичную (или *de novo*) резистентность. Опухоли, которые отвечали на начальное лечение, со временем приобретают резистентность и перестают отвечать на таргетную терапию. Наиболее перспективными и успешными являются таргетная терапия и варианты преодоления приобретенной резистентности при мутантном по *EGFR* раке легких. Мутации в гене *EGFR* присутствуют в 10–20% всех НМКРЛ с наиболее высокой частотой у женщин, некурящих людей, молодых пациентов и больных с гистологией аденокарциномы. С момента введения TKI и обнаружения мутаций *EGFR*, определяющих группу пациентов с распространенным НМКРЛ с сильным и долговременным ответом на эти лекарства, число исследований ингибиторов *EGFR* увеличилось экспоненциально. До 60–80% пациентов с мутациями *EGFR* первоначально реагируют на TKI *EGFR* первого и второго поколения со значительным улучшением как показателей ответа, так и выживаемости без прогрессирования по сравнению с перфузионной химиотерапией, однако через 8–14 мес после лечения обычно развивается резистентность [29].

Структура онкогенов-мишеней и соответствующих онкобелков имеет решающее значение для разработки лекарственного средства. Механизмы резистентности обусловлены вторичными мутациями в опухолевых клетках, такими как мутация *EGFR* T790M или амплификация гена *MET* [38]. Замена аминокислоты треонина на метионин в ключевой позиции 790 молекулы *EGFR* в результате точечной мутации придает резистентность к TKI *EGFR* первого поколения [2].

Активация *MET*-сигналинга представляет собой уникальный набор механизмов резистентности

к таргетной терапии, поскольку она может возникать в результате многочисленных и разнообразных молекулярных событий, включая геномную амплификацию и гиперэкспрессию лигандов, что приводит к быстрой эволюции лекарственной резистентности. Способность гиперэкспрессируемого *MET* формировать тирозинкиназные агрегаты является ключевым механизмом ее роли в эпителиально-мезенхимальной трансдифференцировке, а также лекарственной резистентности через альтернативные сигнальные пути [29]. *MET*-амплификация описана у 15–20% пациентов с мутантными по *EGFR* опухолями легкого и приобретенной резистентностью к TKI-терапии. *MET*-амплификация перекрывается с другими механизмами резистентности, такими как приобретенная мутация *EGFR* T790M или мелко-клеточная трансформация, и является механизмом резистентности к терапии TKI *EGFR* третьего поколения у таких пациентов [39].

Хотя общие механизмы резистентности аналогичны, они являются контекстно-зависимыми в отношении используемого препарата и онкогена-мишени. Мутация T790M ответственна за ~60% случаев приобретенной резистентности к TKI *EGFR*. Среди пациентов с приобретенной резистентностью к TKI *EGFR* присутствие T790M определяет клиническую группу пациентов с относительно благоприятным прогнозом и более индолентным прогрессированием заболевания по сравнению с пациентами, у которых приобретенная резистентность не вызвана этой мутацией. Анти-*EGFR* T790M ингибиторы третьего поколения продемонстрировали большой успех в контроле *EGFR* T790M-опосредованной резистентности. Два ведущих соединения, роцетилиниб и осимертиниб, дают отличные показатели ответа; осимертиниб одобрен FDA по этому показанию [40]. Доклинические исследования показали, что *MET*-амплификация может служить механизмом резистентности к ингибиторам *EGF* третьего поколения. Комбинация TKI *MET*/ALK осимертиниба и кризотиниба преодолевает резистентность и активирует апоптоз. При использовании ингибиторов *EGF* третьего поколения развивается вторичная приобретенная резистентность, обусловленная новыми мутациями *EGFR* (C797S) [41, 42].

Онкогенные обходные пути, которые лежат в основе приобретенной лекарственной резистентности, также весьма гетерогенны. Генетические aberrации, которые могут опосредовать резистентность к ингибиторам *EGFR*, включают в себя амплификацию *HER2*, амплификацию *MET*, мутацию *PIK3CA*, мутацию *BRAF*, потерю *NF1* и активацию

AXL. Другие факторы, лежащие в основе переменных ответов на ингибирование EGFR, включают в себя предотвращение апоптоза посредством мутаций проапоптотических генов, гиперэкспрессию CRIPTO1 (teratocarcinoma-derived growth factor 1) и/или эпителиально-мезенхимальный переход или гистологическую трансформацию в мелкоклеточный рак легкого. Альтернативные пути, которые обходят передачу сигналов ALK, включают в себя совместную активацию EGFR-сигналинга без сопутствующей мутации EGFR, амплификацию KIT, активирующие мутации в EGFR и KRAS и активацию пути рецептора IGF1. Активированные онкогенные обходные пути намного сложнее преодолеть, чем изменения в гене, который кодирует исходную мишень лекарственного средства; они требуют комбинации TKI с перекрывающейся токсичностью, что может препятствовать назначению оптимальных доз. Появление резистентности, опосредованной обходными путями, вероятно, останется основной терапевтической проблемой [6].

Амплификация MET происходит в 5–10% опухолей с мутацией EGFR, резистентных к ингибиторам EGFR, и является вторым наиболее распространенным изменением, приводящим к резистентности. Активация MET может служить механизмом первичной резистентности к анти-EGFR-таргетной терапии при раке легкого с мутацией EGFR. Об этом свидетельствует описание клинического случая с участием 73-летнего никогда не курившего пациента с аденокарциномой легкого. Молекулярное тестирование обнаружило классическую мутацию EGFR L858R, а также высокую степень амплификации MET (≥ 30 копий) [43]. Пациенту была начата терапия эрлотинибом в соответствии с рекомендациями, но болезнь быстро прогрессировала во время терапии. Введение кризотиниба привело к быстрому клиническому и радиографическому ответу [44].

Гиперэкспрессия HGF — еще один механизм резистентности к ингибиторам EGFR. Чрезмерный сигналинг HGF активирует MET и ускоряет развитие MET-амплификации *in vitro* и *in vivo*, которая приводит к резистентности к гефитинибу. Причем гиперэкспрессия HGF обладает способностью восстанавливать сигналинг PI3K-AKT-mTOR и RAS-RAF-MEK-ERK в присутствии TKI EGFR первого поколения. Поскольку HGF продуцируется клетками рака легкого, а также стромальными клетками и фибробластами в микросреде опухоли, резистентность может быть основана как на аутокринном, так и на паракринном пути и может синергизировать с амплификацией MET [29].

Клинические данные свидетельствуют о том, что комбинация TKI MET и TKI EGFR может иметь благоприятное соотношение пользы/риска в лечении EGFR T790M-негативного прогрессирующего НМКРЛ с амплификацией MET и приобретенной резистентностью к предыдущему TKI EGFR. Капматиниб (INC280) представляет собой сильнодействующий селективный ингибитор MET, более чем в 10 000 раз избирательнее в отношении MET по сравнению с другими протестированными TKI. Клиническая активность INC280 в комбинации с гефитинибом наблюдалась у взрослых пациентов с локальными или метастатическими EGFR-мутантными MET-дисрегулированными НМКРЛ, которые прогрессировали после лечения TKI EGFR. Пациенты с числом копий гена MET ≥ 5 продемонстрировали общую частоту ответа 40% [29].

Другим очень сильным и селективным ингибитором MET является волитиниб (volitinib, HMPL-504) — мощный низкомолекулярный ингибитор более чем с 200-кратной селективностью ингибирования MET по сравнению с 247 протестированными киназами. Клиническое исследование TATTON (NCT02143466) изучает различные комбинации осимертиниба, включая волитиниб, у пациентов с EGFR-мутантным НМКРЛ, прогрессирующим после терапии TKI EGFR. В фазе IB комбинация осимертиниба и волитиниба проявила терапевтический эффект. Частичные ответы были зарегистрированы у половины пациентов, включая ремиссию у 32-летней пациентки с прогрессирующим НМКРЛ с делецией 19 экзона EGFR и высокой степенью MET-амплификации [45].

Гуманизированное двухвалентное моноклональное антитело эмибетузумаб (emibetuzumab, LY2875358) уникально тем, что, не проявляя какой-либо функциональной агонистической активности, блокирует связывание HGF с MET и индуцированную им клеточную пролиферацию. Кроме того, оно индуцирует интернализацию и деградацию MET в HGF-зависимых и HGF-независимых (например, с амплифицированным MET) модельных системах. Предварительные исследования показали хорошую переносимость этого антитела, и рандомизированное исследование фазы II (NCT01900652) будет оценивать монотерапию эмибетузумабом и комбинацию эмибетузумаба с эрлотинибом у пациентов с распространенным EGFR-мутантным MET-позитивным НМКРЛ, прогрессирующим после предшествующей терапии TKI EGFR [35].

Фиклатузумаб (ficlatuzumab, AV-299) — высокоаффинное селективное анти-HGF-антитело, разра-

ботанное для ингибирования HGF/MET-сигналинга. В настоящее время проводится исследование фазы II эффекта комбинации феклатузумаб + эрлотиниб по сравнению с комбинацией плацебо + эрлотиниб (исследование FOCAL, NCT02318368) для оценки комбинированного ингибирования у пациентов с мутантным по EGFR, TKI-наивным распространенным НМКРЛ [29].

Необратимые TKI EGFR/HER второго поколения, в том числе дакомитиниб (dacomitinib) и афатиниб, ингибируют T790M-мутантный EGFR в доклинических моделях. Кроме того, эти агенты обеспечивают длительное подавление сигналов EGFR/HER2 по сравнению с обратимыми ингибиторами и имеют дополнительную активность против других рецепторов семейства EGFR. Однако эти TKI EGFR второго поколения менее эффективно блокируют появление клонов T790M-мутантных опухолевых клеток, чем ожидалось. Кроме того, частота ответа на афатиниб у пациентов с приобретенной резистентностью к эрлотинибу и гефитинибу была только 8,2%. Низкая эффективность, вероятно, связана с неспецифическим ингибированием EGFR дикого типа в неопухолевых тканях этими агентами, что вызывает токсичность, препятствующую достижению более высоких концентраций, которые могут потребоваться для ингибирования T790M. Принимая во внимание эти проблемы, TKI EGFR третьего поколения разработаны для белков EGFR с активирующими мутациями и мутацией T790M более селективно, чем EGFR дикого типа, тем самым ограничивая токсичность в нормальных тканях. AZD9291 является пероральным мутантно-селективным необратимым ингибитором EGFR с общей частотой ответа 51% у пациентов с EGFR-мутантным НМКРЛ и приобретенной резистентностью к TKI EGFR, а частота ответа у пациентов с опухолями, несущими мутацию EGFR T790M, составила 64%. Роцилетиниб (rociletinib, ранее известный как CO1686) является другим пероральным мутантно-селективным необратимым ингибитором киназной активности EGFR. Общая частота ответа на роцилетиниб у пациентов с опухолями, несущими мутацию EGFR T790M, составила 58% [6].

Помимо необратимых и мутантно-селективных ингибиторов EGFR, альтернативная стратегия преодоления приобретенной резистентности к блокаде EGFR состоит в двойном таргетировании с использованием комбинации афатиниба и анти-EGFR моноклонального антитела цетуксимаб (cetuximab). У пациентов с EGFR-мутантным НМКРЛ поздних стадий и приобретенной резистентностью сравни-

мую противоопухолевую активность этой комбинации наблюдали у пациентов с T790M-позитивными и T790M-негативными опухолями. Необратимое ингибирование EGFR и наиболее полное ингибирование членов HER-семейства являются важными элементами механизма действия комбинации афатиниб + цетуксимаб [6].

Эрлатиниб, добавленный к химиотерапии, улучшил ВПЗ по сравнению с одной только химиотерапией. Только пациенты с опухолями НМКРЛ, несущими EGFR-активирующие мутации, получили преимущество интеркалированного режима по сравнению с теми, у кого нет таких мутаций (медиана ВПЗ 16,8 мес против 6,9 мес, $p < 0,0001$, медиана ОВ 31,4 мес против 20,6 мес, $p = 0,0092$). В рандомизированном исследовании II фазы показано, что комбинация эрлотиниб + бевацизумаб обеспечивает улучшенную ВПЗ по сравнению с одним эрлотинибом у ранее нелеченых пациентов с EGFR-мутантным неплоскоклеточным НМКРЛ. Преимущество бевацизумаба объяснялось его антиангиогенным эффектом, нормализующим сосудистую сеть опухоли и облегчающим доступ эрлотиниба. При этом не было значительной разницы в доле пациентов, достигших объективного ответа, между двумя группами: 69% пациентов в группе эрлотиниб + бевацизумаб и 64% пациентов в группе только эрлотиниба. Это исследование также иллюстрирует одну из основных проблем, связанных с использованием комбинированной терапии для преодоления резистентности, — токсичность. В частности, 91% пациентов в группе эрлотиниб + бевацизумаб испытывали побочные эффекты 3-й или 4-й степени по сравнению с 53% пациентами в группе только эрлотиниба [6].

Ряд структурно различных и более мощных ингибиторов ALK второго поколения оценивают на преодоление резистентности к кризотинибу. В 2014 г. церитиниб получил одобрение FDA США для лечения пациентов с прогрессирующим метастатическим НМКРЛ с реаранжированным ALK. Церитиниб является низкомолекулярным TKI ALK второго поколения, который в 20 раз эффективнее кризотиниба. В доклинических моделях с перестройкой ALK НМКРЛ церитиниб продемонстрировал выраженную противоопухолевую активность против как чувствительных, так и резистентных к кризотинибу опухолей. У пациентов с НМКРЛ, которые получали церитиниб, частота ответа составила 58%, а медиана ВПЗ — 7 мес. Ответы наблюдались у пациентов с различными ALK-мутациями резистентности и у пациентов без мутаций [46].

Еще одна проблема заключается в том, что опухоли неизменно развивают резистентность к ингибиторам ALK второго поколения. Тем не менее предварительные данные показывают, что продолжение использования структурно различных ингибиторов ALK следующего поколения может быть эффективным в зависимости от основного механизма резистентности. В частности, идентифицирована новая мутация *ALK* I1171T, которая придает резистентность к алектинибу и кризотинибу; однако I1171T-позитивные опухоли чувствительны к ингибированию церитинибом *in vitro*, и церитиниб привел к ответу опухоли у пациента с приобретенной резистентностью к алектинибу, возникшей из-за этой мутации [6].

В настоящее время изучаются комбинации ингибиторов ALK с ингибиторами обходных путей, лежащих в основе резистентности, ингибиторами молекулярного шаперона HSP90 (heat shock protein 90) и химиоиммунотерапией. Доклинические исследования показали синергию между ингибиторами ALK и ингибиторами HSP90. Проводятся исследования комбинаций кризотиниба (NCT01579994) и церитиниба (NCT01772797) с ингибиторами HSP90 у резистентных к кризотинибу пациентов.

ЦНС является доминирующим участком прогрессирования заболевания у пациентов с *ALK*-реаранжированным НСКЛ, которых лечат кризотинибом. Как и эрлотиниб, кризотиниб слабо проникает в ЦНС. Напротив, алектиниб показал активность в ЦНС, отражающую его системную активность у пациентов с *ALK*-реаранжированным, резистентным к кризотинибу НМКРЛ. В частности, объективные ответы в ЦНС отмечены у 52% пациентов с метастазами ЦНС и ни один пациент без метастазов до лечения не имел прогрессирования заболевания в ЦНС. Следует отметить, что концентрации алектиниба в ЦНС сопоставимы с концентрациями в системном кровообращении. Молекулярная характеристика подгрупп пациентов с высоким риском рецидива в ЦНС может проложить путь к более эффективному лечению, включающему в себя лекарства, которые могут проникать через гематоэнцефалический барьер [6].

Иммунотерапия

Блокирование иммунной контрольной точки — новая многообещающая стратегия для преодоления иммунного уклонения опухоли. Белки иммунной контрольной точки представляют собой молекулы, экспрессируемые на поверхности иммунных клеток, включая Т-клетки, которые модулируют иммунный

ответ на антигены посредством ингибирующего или стимулирующего сигналинга внутри иммунной клетки. Например, опухолевые клетки используют PD1-опосредованный ингибирующий сигналинг, чтобы избежать Т-клеточной эрадикации, посредством избыточной экспрессии его лиганда PDL1. Иммуноterapia переместилась на центральную стадию лечения рака с недавним успехом испытаний в солидных опухолях с блокадой сигнальной оси PD1/PDL1. PD1 (programmed death-1) является молекулой контрольной точки на Т-клетках, которая играет жизненно важную роль в ограничении адаптивных иммунных реакций и предотвращении аутоиммунной и аутовоспалительной реактивности. У онкологических больных экспрессия PD1 очень высока на Т-клетках в опухолевой микросреде, ее лиганд PDL1 по-разному экспрессируется на опухолевых клетках и антигенпрезентирующих клетках в опухолях, обеспечивая сильное ингибирующее влияние в микросреде опухоли. Экспрессия PDL1 в опухолях считается негативным прогностическим фактором, но ассоциирована с положительным результатом лечения PD1/PDL1-блокирующими антителами и используется с целью отбора пациентов для этой терапии. Большинство эпителиальных опухолей не проявляют длительного ответа на эти агенты [47].

PD1 экспрессируется на активированных Т-, В- и миелоидных клетках, его цитоплазматическая часть содержит иммунорецепторный ингибиторный мотив. PD1 представляет собой Т-клеточную молекулу, которая ограничивает активацию и пролиферацию Т-клеток и способствует толерантности. У онкологических больных с различными типами эпителиальных, гематологических и других злокачественных новообразований высокие уровни PD1 обнаруживаются в циркулирующих и опухоль-инфильтрирующих лимфоцитах, включая Т-клетки, специфичные к опухолевому антигену, по-видимому, вследствие хронической антигенной стимуляции. Эти опухоль-ассоциированные экспрессирующие PD1 эффекторные клетки являются дисфункциональными, и их биологическая активность может быть частично восстановлена с использованием блокирующих антител против PD1 или PDL1. Индукция экспрессии PDL1 опухолевыми клетками может быть адаптивным механизмом резистентности опухолевых клеток в ответ на развивающийся противоопухолевый иммунный ответ [47].

Несколько моноклональных антител блокируют взаимодействие рецептора PD1 с его лигандом PDL1. Клинические испытания у пациентов с НМКРЛ по-

казали стойкий ответ у 20% пациентов на лечение моноклональными антителами против PD1 (ниволумаб и пембролизумаб) и против PDL1 (MPDL3280 A), причем для некоторых пациентов сообщалось о долгосрочной выживаемости. Ниволумаб одобрен к использованию при прогрессирующем НМКРЛ после химиотерапии соединениями платины, пембролизумаб — в качестве второй линии терапии НМКРЛ после химиотерапии. Мутация PD1 улучшает объективный ответ и долговременную ВПЗ у пациентов с НМКРЛ, получавших пембролизумаб. Иммуногистохимическое окрашивание НМКРЛ на PDL1 идентифицировано как потенциальный предиктор ответа на терапию моноклональными антителами против PD1 и PDL1 [48].

Лечение антителами обычно хорошо переносится с ограниченной и управляемой аутоиммунной токсичностью. В фазе III исследования ранее пролеченные пациенты с прогрессирующим плоскоклеточным раком легкого рандомизированы для приема ниволумаба или доцетаксела. ОВ увеличилась на 3,2 мес у пациентов, которые получали ниволумаб, по сравнению с теми, кто получал доцетаксел. Анти-PD1-антитела ниволумаб (Opdivo®) и пембролизумаб (Keytruda®) одобрены FDA для PDL1-позитивного (доля в опухоли $\geq 50\%$) метастатического плоскоклеточного (ниволумаб) или плоскоклеточного и неплоскоклеточного (пембролизумаб) НМКРЛ без мутаций *EGFR* или *ALK* с прогрессированием заболевания на фоне химиотерапии на основе платины или после нее. Другие анти-PD1-антитела (атезолизумаб) подтверждают эффективность этой инновационной концепции блокады иммунных контрольных точек [49].

В идеале лечение ингибиторами иммунной контрольной точки должно предоставляться пациентам, которые наиболее вероятно получают выгоду от этого подхода. В ходе исследования ниволумаба фазы I объективные ответы наблюдались у 36% пациентов с PDL1-позитивными солидными опухолями, но ни у одного из пациентов с PDL1-негативными опухолями ($p=0,006$). Выявлена ассоциация между высокими уровнями экспрессии PDL1 в микро-среде опухоли и клиническими ответами на анти-PDL1-антитела MPDL3280A. Предполагается, что соматические мутации приводят к возникновению опухолевых неоантигенов, которые таргетируются Т-клетками после их высвобождения из PD1-опосредованного ингибирования. Активация *EGFR*-сигналинга индуцирует экспрессию PDL1 и других иммуносупрессивных факторов. Обнаружена более высокая экспрессия PDL1 в образцах

НМКРЛ, содержащих активирующие мутации *EGFR*, чем у пациентов с диким типом *EGFR* [6].

В исследовании фазы I пациенты с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМКРЛ получали ниволумаб [50], медиана ОВ составила 9,9 мес; трехлетняя выживаемость — 27%. У 17% пациентов с объективными ответами продолжительность ответа составляла 17 мес. Эти результаты привели к двум исследованиям фазы III терапии второй линии. Пациенты с неплоскоклеточным НМКРЛ, у которых заболевание прогрессировало после двухкомпонентной химиотерапии на основе платины, получали ниволумаб или доцетаксел [51]. ОВ пациентов составила 12,2 мес в группе ниволумаба и 9,4 мес в группе доцетаксела ($p=0,002$). У пациентов с плоскоклеточным НМКРЛ, рандомизированных для приема ниволумаба или доцетаксела, ОВ составила 9,2 мес с ниволумабом и 6 мес с доцетакселом ($p < 0,001$) [52]. В этом исследовании была четкая взаимосвязь между опухолевой экспрессией PDL1 на уровне 5% и исходом. Эти данные привели к одобрению ниволумаба в качестве терапии второй линии для плоскоклеточного и неплоскоклеточного НМКРЛ.

Ниволумаб в терапии первой линии (монотерапия) дает частоту объективного ответа 23% и опухолеспецифическую выживаемость 19,4 мес с приемлемым профилем безопасности [53] и 21% случаев прекращения лечения из-за токсичности (в комбинации с химиотерапией) [54]. Наблюдаемая частота иммунной токсичности была выше, чем ожидалось при монотерапии ниволумабом. Продолжается исследование III фазы (Checkmate-227) по сравнению режима ниволумаб + ипилимумаб (ipilimumab) со стандартной химиотерапией как терапии первой линии с целью блокады иммунных контрольных точек при НМКРЛ (NCT02477826).

В крупном исследовании KEYNOTE-001 фазы I/II пембролизумаба продемонстрирована частота объективного ответа 19,4% при средней длительности ответа 12,5 мес и медиане ОВ 12,0 мес [55]. Эти данные подтверждены в рандомизированном исследовании по сравнению пембролизумаба с доцетакселом KEYNOTE-010 у PDL1-позитивных пациентов [56]. ОВ была значительно выше в группе пембролизумаба по сравнению с доцетакселом. Эти данные привели к одобрению пембролизумаба в качестве терапии второй линии для PDL1-позитивного НМКРЛ в 2016 г. Аналогичная активность продемонстрирована в исследовании по оценке анти-PDL1-антитела атезолизумаб (atezolizumab, Genentech) [49]. Это привело к исследованию фазы III у пациентов с ранее леченым прогрессирующим НМКРЛ, которое проде-

монстрировало ОВ в группе атезолизумаба 13,8 мес и 9,6 мес в группе химиотерапии [57]. На основании этих двух исследований FDA одобрило атезолизумаб для лечения пациентов с метастатическим НМКРЛ, пролеченных соединениями платины.

Прогноз ответа опухоли на блокаду PD1 остается главной проблемой. Противоопухолевый иммунитет антигенспецифичных CD8⁺ Т-клеток, которые негативно регулируются PD1/PDL1, связан с терапевтической эффективностью блокады PD1. Поэтому экспрессия PDL1, оцениваемая иммуногистохимически, является биомаркером прогнозирования ответа на блокаду PD1. Однако экспрессия PDL1, независимо от того, оценивается она на опухолевых или инфильтрирующих иммунных клетках, является сильно вариабельным, гетерогенным и динамическим маркером, что ограничивает его потенциальное использование в качестве предиктивного маркера эффективности блокирования PD1/PDL1. Тем не менее иммуногистохимический тест на экспрессию PDL1 в настоящее время одобрен FDA для принятия решения по лечению НМКРЛ [56].

Маркеры оценки и мониторинга рака легких МикроРНК

Для оценки и мониторинга рака легких может быть успешно использована экспрессия микроРНК (miR) благодаря высокой специфичности и селективности. Важным преимуществом miR является высокая специфичность для определенных тканей и биологических жидкостей, а также для ряда патологий, в том числе для каждого типа рака. С этой точки зрения miR считаются идеальными неинвазивными биомаркерами. Установлены специфичность 87,5% и чувствительность 80% для miR-125a-50 и miR-12 при раке легких [58]. Показаны изменения в экспрессии miR при мелкоклеточном раке легкого (miR-182↑, miR-210↑, miR-140-3p↓, miR-191↓, miR-34c-5p↓) и НМКРЛ (miR-195↓, miR-30d↓, miR-499↓, miR-29↓, Let-7a↓, miR-128b↓, miR-148↑, miR-17-3p↑, miR-106a↑, miR-146↑, miR-192↑, miR-203↑, miR-212↑, miR-214↑, miR-155↑) [1].

Идентифицированы 4 вида miR, которые можно использовать для ранней диагностики рака легких: miR-193b, miR-301, miR-141 и miR-200b [59]. Исследование по раннему выявлению НМКРЛ валидировало 24 miR, которые могут служить биомаркерами ранней диагностики рака легких [60]. При раке легкого повышена экспрессия miR-205, miR-708, miR-375, miR-200b, miR-182, miR-155,

miR-372, miR-143, miR-486-5p, miR-126, miR-31, miR-21 и miR-210 [61]. Модифицирована экспрессия hsa-miR-210-prec, hsa-miR-520e, hsa-miR-520h, hsa-miR-7-2-prec, hsa-miR-329-3p, hsa-miR-520f-3p, hsa-miR-511-5p, hsa-miR-521, hsa-miR-15a-prec, hsa-miR-518c-5p, hsa-miR-147-prec, hsa-miR-302d-3p, hsa-miR-499a-5p, hsa-miR-125a-prec, hsa-miR-138-2-prec, hsa-miR-519a-3p и hsa-miR-509-3p [9]. X. Sun и соавт. проанализировали экспрессию miR в мокроте пациентов с раком легкого и подтвердили изменение экспрессии miR-21, miR-31 и miR-210 [62].

Выявлено значительное увеличение экспрессии miR-196-5p и miR-21-5p, а также снижение экспрессии miR-218-5p в аденокарциномах легкого [63]. Установлены статистические корреляции между экспрессией miR и курением, в частности снижение экспрессии let-7i-3p и miR-154-5p, которые могут использоваться как диагностические биомаркеры рака легких, индуцированного курением. Уровни экспрессии miR-190b, miR-630, miR-942, miR-1284, miR-196a2 rs11614913 могут служить прогностическими биомаркерами рака легких. Идентифицировано повышение экспрессии miR-486 и miR-30d, снижение экспрессии miR-1 и miR-499. Значительные изменения экспрессии miR-101-2, miR-1269, miR-138-1, miR-139, miR-144, miR-182, miR-183, miR-190, miR-195, miR-326, miR-451 и miR-944 обнаружены в плоскоклеточной карциноме легких. Активирована экспрессия miR-210, miR-203, miR-205, miR-21, miR-31, miR-182, miR-200 с и miR-18 а, подавлена экспрессия miR-126, miR-30a, miR-30d, miR-195, miR-497, miR-126, miR-143, miR-145, miR-451, miR-30b и miR-101. Повышение экспрессии hsa-miR-155 и hsa-miR-31, снижение экспрессии hsa-let-7a-2 и miR-451 статистически значимо коррелируют с увеличением смертности [1].

В плоскоклеточной карциноме легкого повышена экспрессия miR-125a-5p, miR-21, miR-31, miR-34a, miR-22, miR-504, miR-18a, miR-412 и снижение экспрессии miR-30 а, miR-30d, miR-126, miR-652, miR-100, miR-143, miR-181a, miR-125b, miR-886-5p, miR-29a, miR-26a, miR-99a, miR-451, miR-886-3p, miR-30e. Снижение экспрессии miR-195 [64], miR-126 и miR-133b [65] связано с метастазами НМКРЛ в лимфатических узлах. Особо отмечен тот факт, что miR-486 и miR-210 демонстрируют статистически значимые различия, что обеспечивает высокую точность обнаружения НМКРЛ [62, 66]. Для оценки и мониторинга рака легких можно использовать miR-429, miR-205, miR-200b, miR-203, miR-125b и miR-34b [67].

Еще одна ключевая задача в лечении пациентов с раком легких заключается в мониторинге во время лечения и оптимизации лечения в зависимости от экспрессии этих биомаркеров. Изучение экспрессии микроРНК у пациентов с НМКРЛ стадии I обнаружило значительные изменения экспрессии более 500 микроРНК, статистически значимые ассоциации существуют между сниженной экспрессией miR-29c*, miR-145*, miR-148a*, miR-1, miR-30d, miR-187, miR-218, miR-708*, miR-375 и увеличением частоты развития метастазов в головном мозге. Выявлены изменения экспрессии miR-210, miR-182, miR-486-5p, miR-30a и miR-140-3p при раке легких. Повышенная экспрессия miR-31 и снижение экспрессии let-7e, miR-34a, miR-34c-5p, miR-25, miR-191 ассоциированы с повышенной летальностью. Использование микроРНК в диагностических и прогностических целях может дать информацию об эволюции заболевания, однако необходимы дополнительные исследования по валидации микроРНК для каждого типа и каждой стадии рака легкого [1].

Сывороточные биомаркеры

К биомаркерам сыворотки, которые оказались полезными при раке легкого, относятся онкофетальные белки, фрагменты клеточного структурного белка, ферменты, мембранные антигены, пептидные и непептидные гормоны, аутоантитела к белкам, гиперэкспрессирующимся в опухолевых клетках, и циркулирующие нуклеиновые кислоты из ядер опухолевых клеток. Тип и количество опухолевых клеток в качестве источников конкретного биомаркера, эффективность высвобождения биомаркера в сыворотку, период полураспада биомаркера в организме, гистологический тип, клиническую стадию заболевания и другие неспецифические факторы, влияющие на концентрацию сывороточного биомаркера, следует учитывать при интерпретации результатов анализа биомаркеров для принятия клинических решений.

Полезность биомаркеров сыворотки оценивается по трем основным критериям — оценка распространенности опухоли, оценка ответа на лечение и прогноз. Несмотря на многие установленные и широко используемые биомаркеры для лечения рака легких, в настоящее время нет никаких рекомендаций или стандартов по их применению в клинической практике. До настоящего времени МКРЛ и НМКРЛ изучали как различные заболевания, тогда как аденокарциномы и плоскоклеточные карциномы часто анализировали вместе под категорией НМКРЛ. Этот

подход, возможно, вызвал противоречивые результаты исследований НМКРЛ, поскольку соотношение аденокарцинома/плоскоклеточная карцинома различается в разных исследованиях [68].

Карциноэмбриональный антиген (КЭА), также называемый CEACAM5 (CEA-related cell adhesion molecule 5), — самый известный и изученный сывороточный биомаркер эпителиальных злокачественных опухолей. КЭА представляет собой гликопротеин из семейства иммуноглобулинов и является молекулой клеточной адгезии, ассоциированной с инвазией, диссеминацией, метастазированием, подавлением иммунитета и плохими клиническими результатами для некоторых видов рака [68]. В многочисленных исследованиях оценивали эффективность циркулирующего КЭА в качестве биомаркера при раке легкого. Основываясь на новой классификации подтипов аденокарциномы легких [3], японские онкологи обнаружили, что сывороточные уровни КЭА выше при ацинарном, микропапиллярном, инвазивном муцинозном и солидных подтипах аденокарциномы легких, чем при аденокарциноме *in situ*, минимально инвазивной карциноме и лепидических подтипах. Метаанализ 16 исследований по оценке прогностической значимости предоперационного уровня сывороточного КЭА у 4926 пациентов с НМКРЛ, перенесших операцию, показал, что ОВ значительно ниже у пациентов с более высоким уровнем КЭА в сыворотке [69]. Показана достоверная связь между дооперационным уровнем сывороточного КЭА (пороговый уровень 5 нг/мл) и ОВ после операции у 419 пациентов с аденокарциномой, но не у пациентов с плоскоклеточной карциномой [68]. Таким образом, дооперационный уровень сывороточного КЭА, по-видимому, имеет прогностическое значение для пациентов с резецированным НМКРЛ, особенно с аденокарциномой.

Cytokeratin 19 fragment 21-1 (CYFRA21-2) в качестве биомаркера впервые идентифицирован у пациентов с раком легкого, что представляет собой уникальную историю среди других биомаркеров. CYFRA21-1, известный и как цитокератин-19 (СК19), кодируемый геном *KRT19* (keratin 19), представляет собой компонент многих ядерных и цитоплазматических белков цитоскелета. СК19 экспрессируется в эпителиальной ткани тонкого и толстого кишечника, поджелудочной железы, мочевого пузыря, желчного пузыря, бронхов и протоковых клеток печени. СК19 используется для оценки ответа на терапию и прогнозирования выживаемости после химиотерапии у пациентов с НМКРЛ и МКРЛ. Наряду с возрастом старше 63 лет, уровнем лактатдегидрогена-

зы, NSE (neuron-specific enolase), хромогранином А (CgA) повышенный уровень СК19 является значимым независимым предиктором неблагоприятного прогноза. Повышенные сывороточные уровни СК19 отражают общую массу опухоли и степень лизиса раковых клеток, поскольку он высвобождается из деградированных опухолевых клеток. Чувствительность и специфичность составляют, соответственно, 52 и 87%. Уровни СК19 в сыворотке крови значительно различаются в зависимости от типа и стадии заболевания и соматического статуса пациентов с НМКРЛ. Повышенные уровни СК19 ассоциированы с метастазами в лимфоузлах средостения и неоперабельными опухолями. Негативный прогностический эффект СК19 на ОВ подтвержден у пациентов с плоскоклеточной карциномой. Сывороточный СК19 может быть предиктивным биомаркером для эффективности лечения TKI EGFR [68].

Таким образом, СК19 часто повышен при НМКРЛ, особенно при плоскоклеточной карциноме, и в настоящее время является самым мощным биомаркером послеоперационной выживаемости пациентов с НМКРЛ. Прогностическая способность СК19 для ОВ после операции сопоставима или превосходит КЭА.

Тканевой полипептидный антиген ТРА (tissue polypeptide antigen) имеет самую длинную историю среди опухолевых маркеров. ТРА представляет собой комплекс специфических цитокератинов. Основной субъединицей ТРА является полипептид 43 кДа, который представляет собой продукт деградации смешанных фрагментов цитокератинов 8, 18 и 19. ТРА является цитоплазматическим компонентом эпителиальной ткани почти всех протоков и оболочек у взрослого человека. Сывороточные уровни ТРА повышены при различных формах рака, включая рак легких. Уровни ТРА в сыворотке отражают массу и степень лизиса или некроза опухоли, поскольку ТРА считается продуктом распада цитоскелета опухолевых клеток. Уровни КЭА и ТРА ассоциированы с клинической стадией НМКРЛ, тогда как только ТРА достоверно коррелирует с диссеминированной стадией МКРЛ. Поскольку ТРА содержит фрагменты цитокератина, в том числе цитокератина-19, исследована клиническая эквивалентность ТРА и СК19. Корреляционные тесты показали, что эти два маркера эквивалентны у пациентов с НМКРЛ. Таким образом, эффективность ТРА почти идентична эффективности СК19, так как оба антигена имеют сходные цитоскелетные компоненты, и анализ СК19 или ТРА может быть достаточным для оценки результатов при раке легкого [68].

Повышенные уровни **антигена SCC-Ag** (squamous cell carcinoma-related antigen) обнаруживаются в сыворотке крови пациентов с плоскоклеточными карциномами различных органов, включая легкие, и являются одним из наиболее широко используемых сывороточных биомаркеров. SCC-Ag представляет собой фракцию цитоскелетного белка из семейства серпинов — серинпротеиназных ингибиторов. SCC-Ag кодируется двумя тандемно расположенными генами SCCA1 и SCCA2. Хотя аминокислотные последовательности SCCA1 и SCCA2 на 92% гомологичны, их функции различны — SCCA1 и SCCA2 ингибируют активность различных серинпротеиназ. В нормальном плоскоклеточном эпителии SCCA участвуют в кератинизации, формировании структуры и барьерной функции эпителия. При плоскоклеточном раке SCCA1 и SCCA2 предположительно подавляют апоптоз, ингибируя серин- и цистеинпротеиназы апоптотического пути, что приводит к пролиферации раковых клеток. Специфичность SCC-Ag выше, чем у КЭА. Повышение сывороточного SCC-Ag или КЭА — неблагоприятный прогностический фактор при плоскоклеточном раке. Уровень SCC-Ag в сыворотке увеличен у ~50% пациентов с НМКРЛ и у ~70% пациентов с плоскоклеточным раком. У пациентов с плоскоклеточным раком повышенные уровни SCC-Ag достоверно коррелируют с худшим прогнозом и значительно укорачивают ОВ пациентов [68].

Таким образом, повышенный уровень SCC-Ag в сыворотке крови часто обнаруживается при плоскоклеточной карциноме легкого. В этом гистологическом подтипе сывороточный SCC-Ag может иметь прогностическое значение, тогда как в хирургических случаях его предсказательная значимость еще не установлена.

Нейронспецифичная энোлаза NSE (neuron-specific enolase) кодируется геном ENO2 и катализирует превращение 2-фосфоглицерата в фосфоенолпируват (фосфопируватгидратазная активность). Сывороточная NSE повышена у ~70% всех пациентов с МКРЛ, у 39% пациентов с ограниченным и у 87% пациентов с распространенным заболеванием. Установлена сильная корреляция между сывороточными уровнями NSE и клиническим ответом на химиотерапию у пациентов с МКРЛ. Таким образом, сывороточная NSE идентифицирована как клинически полезный маркер для стадирования, мониторинга лечения и прогноза рецидива МКРЛ [9].

Высокие уровни NSE ассоциированы с более короткими ВПЗ и ОВ у пациентов с НМКРЛ с мутациями EGFR, которые получали гефитиниб [70]. Повышенный уровень NSE в сыворотке

(>16,3 нг/мл) обнаружили у большинства (>60%) пациентов с НМКРЛ и мутациями *EGFR*, которые лечились либо гефитинибом, либо эрлотинибом в качестве терапии первой линии [71]. Кроме того, ВПЗ после лечения TKI *EGFR* была значительно короче у пациентов с повышенными уровнями NSE, чем у пациентов с нормальным уровнем NSE в сыворотке. Многофакторный анализ показал, что повышенный уровень NSE в сыворотке является независимым прогностическим фактором укороченной ВПЗ и сниженной ОВ. Эти два исследования предоставили доказательства ассоциации между NSE и ответом на *EGFR*-TKI при НМКРЛ. Таким образом, повышение сывороточного уровня NSE отражает прогрессирование клинической стадии. Хотя у некоторых пациентов с НМКРЛ может быть обнаружен повышенный уровень NSE в сыворотке, прогностическая ценность этого показателя наиболее отчетливо представлена в определенных подгруппах пациентов, а именно у пациентов с мутациями *EGFR*, получающих терапию TKI *EGFR* [68].

Гастринвысвобождающий пептид GRP (gastrin-releasing peptide) присутствует в тканях легких плода и новорожденного и при первичном раке легкого, особенно в МКРЛ. Фрагменты его предшественника proGRP экспрессируются в опухолях и клеточных линиях МКРЛ. Хотя GRP обнаружен в сыворотке пациентов с МКРЛ, его уровни остаются низкими по причине нестабильности. Напротив, сывороточный уровень proGRP в 400 раз превышает уровень GRP [68]. Чувствительность и специфичность proGRP сходны с чувствительностью и специфичностью NSE (70 и 91% против 70 и 86% соответственно) у пациентов с МКРЛ. Однако proGRP чувствительнее NSE для выявления резидуальных опухолей после химиотерапии, так как у 39% пациентов с частичным ответом повышены уровни proGRP в сыворотке. У 94% пациентов повышены уровни proGRP в сыворотке крови во время рецидива, но только у 37% повышены сывороточные уровни NSE. Комбинированное измерение уровней proGRP и NSE в сыворотке может повысить точность диагностики МКРЛ. Многофакторный анализ показал, что NSE оказывает большее влияние, чем proGRP, на ОВ пациентов с МКРЛ. ProGRP утрачивает прогностическое значение у пациентов с МКРЛ, получавших стандартную комбинированную химиотерапию на основе цисплатина и этопозида, тогда как NSE, CgA и СК19 были значимыми прогностическими факторами при однофакторном анализе. ProGRP сыворотки также оценивали у пациентов с НМКРЛ. Повышенные уровни proGRP в сыво-

ротке обнаружены у 26,2% пациентов с НМКРЛ и у 76,8% пациентов с МКРЛ. Высокий уровень CgA в сыворотке крови до лечения — неблагоприятный прогностический фактор ответа на химиотерапию, тогда как высокий уровень proGRP в сыворотке — благоприятный фактор. Комбинированное использование proGRP, CgA и NSE может предоставить дополнительную информацию о прогнозе пациентов с МКРЛ и НМКРЛ.

Онкомаркер **CA-125** (CA-19-9, карбогидратный антиген), также известный как MUC16, является членом гликопротеинов семейства муцинов и кодируется геном *MUC16*. Повышенные уровни CA-125 в сыворотке обнаружены у 46,6% пациентов со стадией III–IV NSCLC и ассоциированы с более низкой ВПЗ, чем у пациентов с нормальным уровнем CA-125 (4,6 против 7,5 мес, $p < 0,05$, и 8,7 против 14,0 мес, $p < 0,05$, соответственно). При многофакторном анализе высокий уровень CA-125 в сыворотке крови значимо коррелирует с худшим прогнозом. У пациентов с резектированными опухолями НМРЛ предоперационный уровень CA-125 в сыворотке ассоциирован с худшим прогнозом, в основном в связи с развитием метастазов [72].

Несколько сывороточных маркеров опухолей использовали как часть комбинированных панелей для диагностики рака легких. Результаты многочисленных исследований можно резюмировать следующим образом:

- 1) чувствительность опухолевых маркеров, используемых для диагностики рака легких, увеличивается путем использования нескольких биомаркеров, хотя комбинации снижают специфичность;
- 2) среди доступных биомаркеров только комбинация NSE и proGRP показала повышенную диагностическую точность при МКРЛ;
- 3) одновременное использование СК19, КЭА и CA-125 повышает диагностическую точность при НМКРЛ;
- 4) среди многих доступных биомаркеров рака легких СК19, КЭА, NSE и proGRP были лучшими предикторами прогноза.

Прогностическое значение биомаркеров зависит от гистологического типа рака легких. Измерение этих маркеров в сыворотке является простым, быстрым и минимально инвазивным. В настоящее время не существует стандартных критериев или руководящих принципов по внедрению этих маркеров. Один из возможных подходов может заключаться в разработке панели сывороточных биомаркеров, которые демонстрируют хорошую диагностическую чувствительность и предиктив-

ную эффективность на момент постановки диагноза. Только повышенный сывороточный биомаркер должен использоваться для непрерывного наблюдения во время и после терапии. Следовательно, выбор соответствующей панели маркеров для рутинной оценки в ходе болезни имеет решающее значение. Для пациентов с раком легкого неизвестного гистологического типа панель может включать комбинацию КЭА, CK19, SCCA, proGRP, NSE и CA-125. Для пациентов с раком легкого известного гистологического типа следует ограничить выбор: например, для аденокарциномы можно рассматривать КЭА, CYFRA 21-2 и CA-125, тогда как КЭА, CK19 и SCC могут быть более полезными при плоскоклеточном раке [68].

Заключение

Клиническая активность ингибирования EGFR известна в течение нескольких лет, но прямые сравнительные данные терапии TKI EGFR первой и второй линий у пациентов с активирующей мутаций EGFR отсутствуют. Также в настоящее время крайне скудны биологические и клинические данные о последовательности иммунотерапии и таргетных лекарств. Несмотря на многочисленные проблемы, наше понимание подтипов НМРЛ, отвечающих на таргетную терапию и иммунотерапию, продолжает развиваться. Некоторые группы пациентов с НМРЛ выживают более 3 лет после постановки диагноза с помощью лечения, направленного на опухолеспецифичные онкогены. Молекулярная характеристика рака легкого изменила классификацию и лечение этих опухолей, став важным компонентом диагностики и принятия решений по терапии. Благодаря новым биомаркерам можно идентифицировать пациентов, которые получают пользу от таргетной молекулярной терапии. Успех таргетной противораковой терапии и новых подходов к иммунотерапии создал новую парадигму индивидуальной терапии и привел к ускоренному развитию новых препаратов для лечения рака легких.

Биомаркеры сыворотки предоставляют ценную информацию о диагнозе и прогнозе разнообразных злокачественных опухолей. Несмотря на идентификацию нескольких полезных биомаркеров сыворотки при раке, консенсус относительно их полезности еще не достигнут. Кроме того, отсутствуют руководящие принципы и стандартные протоколы для их применения в клинике, несмотря на накопление большого количества данных об эффективности нескольких биомаркеров сыворотки за последние десятилетия.

Выявление геномных изменений позволяет выбрать методы таргетной терапии для пациентов с высокой вероятностью ответа опухоли на начальное лечение, часто путем выявления молекулярных субпопуляций, ассоциированных с онкогензависимыми опухолями. Характерным примером являются немелкоклеточные опухоли легкого, мутантные по гену *EGFR* и несущие реаранжировки онкогенов *ALK* и *ROS1*. Однако почти у всех пациентов с метастатическим раком легкого, чьи опухоли резко и глубоко реагируют на рационально выбранную таргетную терапию, развивается приобретенная резистентность. Решение сложной задачи преодоления первичной и приобретенной резистентности к терапии с целью достижения длительных клинических ответов остается актуальным приоритетом молекулярных исследований. Для достижения дальнейшего прогресса в лечении НМРЛ необходима интеграция методологических аспектов молекулярной характеристики с клинической информацией.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Список литературы / References

- Nitu R, Rogobete AF, Gundogdu F, et al. microRNAs expression as novel genetic biomarker for early prediction and continuous monitoring in pulmonary cancer. *Biochem Genet.* 2017;55(4):281–290. doi: 10.1007/s10528-016-9789-y
- Wu D, Wang DC, Cheng Y, et al. Roles of tumor heterogeneity in the development of drug resistance: A call for precision therapy. *Semin Cancer Biol.* 2017;42(1):13–19. doi: 10.1016/j.semcancer.2016.11.006
- Travis WD, Bambrilla E, Burke AP, et al. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart (IARC WHO classification of tumours). 4th edition. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2015.
- Devarakonda S, Morgensztern D, Govindan R. Genomic alterations in lung adenocarcinoma. *Lancet Oncol.* 16 (7) (2015) e342–351. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00077-7
- Köhler J. Second-Line Treatment of NSCLC-The pan-ErbB inhibitor afatinib in times of shifting paradigms. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:9. doi: 10.3389/fmed.2017.00009
- Thomas A, Liu SV, Subramaniam DS, Giaccone G. Refining the treatment of NSCLC according to histological and molecular subtypes. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(9): 511–526. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.90
- Villalobos P, Wistuba II. Lung cancer biomarkers. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31(1):13–29. doi: 10.1016/j.hoc.2016.08.006
- Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, et al. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(24):3002–3011. doi: 10.1200/JCO.2011.41.2056
- Fortunato O, Verri C, Pastorino U et al. MicroRNA profile of lung tumor tissues is associated with a high risk plasma miRNA signature. *Microarrays (Basel).* 2016;5(3):E18. doi: 10.3390/microarrays5030018
- Schuler M, Wu YL, Hirsh V, et al. First-line afatinib versus chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer and common epidermal growth factor receptor gene mutations and brain metastases. *J Thorac Oncol.* 2016;11(3): 380–390. doi: 10.1016/j.jtho.2015.11.014
- Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(5):577–589. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30033-X52
- Zhang X, Ran YG, Wang KJ. Risk of severe rash in cancer patients treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncol.* 2016; 12(23):2741–2753. doi: 10.2217/fon-2016-0180
- Yang JC, Sequist LV, Zhou C, et al. Effect of dose adjustment on the safety and efficacy of afatinib for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: post hoc analyses of the randomized LUX-Lung 3 and 6 trials. *Ann Oncol.* 2016;27(11):2103–2110. doi: 10.1093/annonc/mdw322
- Oxnard GR, Thress KS, Alden RS, et al. Association between plasma genotyping and outcomes of treatment with osimertinib (AZD9291) in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(28):3375–3382. doi: 10.1200/JCO.2016.66.7162 59
- Sacher AG, Paweletz C, Dahlberg SE, et al. Prospective validation of rapid plasma genotyping for the detection of EGFR and KRAS mutations in advanced lung cancer. *JAMA Oncol.* 2016;2(8):1014–1022. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0173
- Yanagita M, Redig AJ, Paweletz CP, et al. A prospective evaluation of circulating tumor cells and cell-free DNA in EGFR mutant non-small cell lung cancer patients treated with erlotinib on a phase II trial. *Clin Cancer Res.* 2016;22(24): 6010–6020. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0909
- Iuchi T, Shingyoji M, Itakura M, et al. Frequency of brain metastases in non-small-cell lung cancer, and their association with epidermal growth factor receptor mutations. *Int J Clin Oncol.* 2015;20(4):674–679. doi: 10.1007/s10147-014-0760-9
- Ballard P, Yates JW, Yang Z, et al. Preclinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC brain metastases models, and early evidence of clinical brain metastases activity. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(20):5130–5140. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0399
- Hata A, Katakami N, Yoshioka H, et al. Spatiotemporal T790M heterogeneity in individual patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer after acquired resistance to EGFR-TKI. *J Thorac Oncol.* 2015;10(11):1553–1559. doi: 10.1097/JTO.0000000000000647
- Banno E, Togashi Y, Nakamura Y, et al. Sensitivities to various epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors of uncommon epidermal growth factor receptor mutations L861Q and S768I: what is the optimal epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor? *Cancer Sci.* 2016;107(8):1134–1140. doi: 10.1111/cas.12980
- Kobayashi Y, Togashi Y, Yatabe Y, et al. EGFR Exon 18 mutations in lung cancer: molecular predictors of augmented sensitivity to afatinib or neratinib as compared with first- or third-generation TKIs. *Clin Cancer Res.* 2015;21(23): 5305–5313. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1046
- Saxon JA, Sholl LM, Janne PA. Brief report: EGFR L858M/L861Q cis mutations confer selective sensitivity to afatinib. *J Thorac Oncol.* 2017;12(5):884–889. doi: 10.1016/j.jtho.2017.01.006
- Niederst MJ, Hu H, Mulvey HE, et al. The allelic context of the C797S mutation acquired upon treatment with third-generation EGFR inhibitors impacts sensitivity to subsequent treatment strategies. *Clin Cancer Res.* 2015;21(17): 3924–3933. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0560
- Yu HA, Tian SK, Drilon AE, et al. Acquired resistance of egfr-mutant lung cancer to a T790M-specific EGFR inhibitor: emergence of a third mutation (C797S) in the EGFR tyrosine kinase domain. *JAMA Oncol.* 2015;1(7): 982–984. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1066
- Sholl LM. Biomarkers in lung adenocarcinoma: a decade of progress. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(4):469–480. doi: 10.5858/arpa.2014-0128-RA
- Sullivan I, Planchard D. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: the latest evidence and developments. *Ther Adv Med Oncol.* 2016;8(1):32–47. doi: 10.1177/1758834015617355

27. Kempf E, Rousseau B, Besse B, et al. KRAS oncogene in lung cancer: focus on molecularly driven clinical trials. *Eur Respir Rev.* 2016;25(139):71–76. doi: 10.1183/16000617.0071-2015.
28. Finocchiaro G, Toschi L, Gianoncelli L, et al. Prognostic and predictive value of MET deregulation in non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med.* 2015;3(6):83. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.43
29. Ko B, He T, Gadageel S, Halmos B. MET/HGF pathway activation as a paradigm of resistance to targeted therapies. *Ann Transl Med.* 2017;5(1):4. doi: 10.21037/atm.2016.12.09
30. Byers LA, Diao L, Wang J, et al. An epithelial-mesenchymal transition gene signature predicts resistance to EGFR and PI3K inhibitors and identifies Axl as a therapeutic target for overcoming EGFR inhibitor resistance. *Clin Cancer Res.* 2013;19(1):279–290. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1558
31. Drilon A, Cappuzzo F, Ou SI, Camidge DR. Targeting MET in lung cancer: will expectations finally be MET? *J Thorac Oncol.* 2017;12(1):15–26. doi: 10.1016/j.jtho.2016.10.014
32. Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, et al. MET exon 14 mutations in non-small-cell lung cancer are associated with advanced age and stage-dependent met genomic amplification and c-Met overexpression. *J Clin Oncol.* 2016; 34(7):721–730. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4600
33. Liu X, Jia Y, Stoopler MB, et al. Next-generation sequencing of pulmonary sarcomatoid carcinoma reveals high frequency of actionable MET gene mutations. *J Clin Oncol.* 2016;34(8):794–802. doi: 10.1200/JCO.2015.62.0674
34. Tong JH, Yeung SF, Chan AW, et al. MET amplification and exon 14 splice site mutation define unique molecular subgroups of non-small cell lung carcinoma with poor prognosis. *Clin Cancer Res.* 2016;15;22(12):3048–3056. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2061
35. Camidge DR, Moran T, Demedts I, et al. A randomized, open-label, phase 2 study of emibetuzumab plus erlotinib (LY+E) and emibetuzumab monotherapy (LY) in patients with acquired resistance to erlotinib and MET diagnostic positive (MET Dx+) metastatic NSCLC. *J Clin Oncol.* 2016; 34(15 suppl):9070. doi: 10.1200/jco.2016.34.15_suppl.9070
36. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, et al. Dabrafenib in patients with BRAFV600Epositive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, openlabel, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):642–650. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00077-2
37. Chuang JC, Liang Y, Wakelee HA. Neoadjuvant and adjuvant therapy for non-small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31(1):31–44. doi: 10.1016/j.hoc.2016.08.011
38. Zwitter M, Rajer M, Stanic K, et al. Intercalated chemotherapy and erlotinib for non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations. *Cancer Biol Ther.* 2016;17(8):833–839. doi: 10.1080/15384047.2016.1195049
39. Planchard D, Loriot Y, Andre F, et al. EGFR-independent mechanisms of acquired resistance to AZD9291 in EGFR T790M-positive NSCLC patients. *Ann Oncol.* 2015;26(10): 2073–2078. doi: 10.1093/annonc/mdv319
40. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(18):1689–1699. doi: 10.1056/NEJMoa1411817
41. Shi P, Oh YT, Zhang G, et al. Met gene amplification and protein hyperactivation is a mechanism of resistance to both first and third generation EGFR inhibitors in lung cancer treatment. *Cancer Lett.* 2016;380(2):494–504. doi: 10.1016/j.canlet.2016.07.021
42. Thress KS, Paweletz CP, Felip E, et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nat Med.* 2015;21(6):560–562. doi: 10.1038/nm.3854
43. Gainor JF, Niederst MJ, Lennerz JK, et al. Dramatic response to combination erlotinib and crizotinib in a patient with advanced, EGFR-mutant lung cancer harboring de novo MET amplification. *J Thorac Oncol.* 2016;11(7): e83–85. doi: 10.1016/j.jtho.2016.02.021
44. Womack JP, Varella-Garcia M, Camidge DR. Waning and waning of MET amplification in EGFR-mutated NSCLC in response to the presence and absence of erlotinib selection pressure. *J Thorac Oncol.* 2015;10(12):e115–118. doi: 10.1097/JTO.0000000000000642
45. Oxnard GR, Yang JC, Yu H, et al. TATTON: a multi-arm, phase Ib trial of osimertinib combined with selumetinib, savolitinib, or durvalumab in EGFR-mutant lung cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(4):507–516. doi: 10.1016/j.annonc.2020.01.013
46. Khozin S, Blumenthal GM, Zhang L, et al. FDA approval: ceritinib for the treatment of metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(11):2436–2439. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3157
47. Balar AV, Weber JS. PD-1 and PD-L1 antibodies in cancer: current status and future directions. *Cancer Immunol Immunother.* 2017;66(5):551–564. doi: 10.1007/s00262-017-1954-6
48. Sun JM, Zhou W, Choi YL, et al. Prognostic significance of programmed cell death ligand 1 in patients with non-small-cell lung cancer: a large cohort study of surgically resected cases. *J Thorac Oncol.* 2016;11(7):1003–1011. doi: 10.1016/j.jtho.2016.04.007
49. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387(10030):1837–1846. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00587-0
50. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Overall survival and long-term safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(18):2004–2012. doi: 10.1200/JCO.2014.58.3708
51. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1627–1639. doi: 10.1056/NEJMoa1507643
52. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamouscell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):123–135. doi: 10.1056/NEJMoa1504627
53. Gettinger S, Rizvi NA, Chow LQ, et al. Nivolumab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):2980–2987. doi: 10.1200/JCO.2016.66.9929

54. Rizvi NA, Hellmann MD, Brahmer JR, et al. Nivolumab in combination with platinum-based doublet chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):2969–2979. doi: 10.1200/JCO.2016.66.9861
55. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018–2028. doi: 10.1056/NEJMoa1501824
56. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced nonsmall-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540–1550. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7
57. Barlesi FP, Ciardiello F, Pawel JV, et al. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC. In: ESMO Congress, Vol. LBA 44. Copenhagen, Denmark; 2016.
58. Wang P, Yang D, Zhang H, et al. Early detection of lung cancer in serum by a panel of MicroRNA biomarkers. *Clin Lung Cancer*. 2015;16(4):313–319. doi: 10.1016/j.clc.2014.12.006
59. Nadal E, Truini A, Nakata A, et al. A novel serum 4-microRNA signature for lung cancer detection. *Sci Rep*. 2015;5:12464. doi: 10.1038/srep12464
60. Wozniak MB, Scelo G, Muller DC, et al. Circulating microRNAs as non-invasive biomarkers for early detection of non-small-cell lung cancer. *PLoS ONE*. 2015; 10(5):e0125026. doi: 10.1371/journal.pone.0125026
61. Xing L, Su J, Guarnera MA, et al. Sputum microRNA biomarkers for identifying lung cancer in indeterminate solitary pulmonary nodules. *Clin Cancer Res*. 2015;21(2): 484–489. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1873
62. Sun L, Chen Y, Su Q, et al. Increased plasma miRNA-30a as a biomarker for non-small cell lung cancer. *Med Sci Monit*. 2016;22:647–655. doi: 10.12659/MSM.897330
63. Tian F, Li R, Chen Z, et al. Differentially expressed miRNAs in tumor, adjacent, and normal tissues of lung adenocarcinoma. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1428271. doi: 10.1155/2016/1428271
64. Su K, Zhang T, Wang Y, Hao G. Diagnostic and prognostic value of plasma microRNA-195 in patients with non-small cell lung cancer. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1):224. doi: 10.1186/s12957-016-0980-8
65. Chen S-W, Wang T-B, Tian Y-H, Zheng Y-G. Down-regulation of microRNA-126 and microRNA-133b acts as novel predictor biomarkers in progression and metastasis of non small cell lung cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8(11):14983–14988.
66. Wang X, Zhi X, Zhang Y, et al. Role of plasma MicroRNAs in the early diagnosis of non-small-cell lung cancers: a case-control study. *J Thorac Dis*. 2016;8(7):1645–1652. doi: 10.21037/jtd.2016.06.21
67. Halvorsen AR, Bjaanæs MM, Holm A, et al. Unique combination of 6 circulating microRNAs for early detection of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10:S736.
68. Nakamura H, Nishimura T. History, molecular features, and clinical importance of conventional serum biomarkers in lung cancer. *Surg Today*. 2017;47(9):1037–1059. doi: 10.1007/s00595-017-1477-y
69. Wang XB, Li J, Han Y. Prognostic significance of preoperative serum carcinoembryonic antigen in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014;35(10): 10105–10110. doi: 10.1007/s13277-014-2301-6
70. Inomata M, Hayashi R, Yamamoto A, et al. Plasma neuron-specific enolase level as a prognostic marker in patients with non-small cell lung cancer receiving gefitinib. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(4):802–806. doi: 10.3892/mco.2015.568
71. Suh KJ, Keam B, Kim M, et al. Serum neuron-specific enolase levels predict the efficacy of first-line epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations. *Clin Lung Cancer*. 2016;17(4):245–252.e1. doi: 10.1016/j.clc.2015.11.012
72. Yu D, Du K, Liu T, Chen G. Prognostic value of tumor markers, NSE, CA125 and SCC, in operable NSCLC Patients. *Int J Mol Sci*. 2013;14(6):11145–11156. doi: 10.3390/ijms140611145

Информация об авторах

Шнейдер Ольга Вадимовна, к.м.н. [Olga V. Shneider, Cand. Sci. (Med.)]; адрес: Россия, 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б [address: 9B Borisova st., 197706, Saint Petersburg, Sestroretsk, Russia]; e-mail: o.shneider@gb40.ru; eLibrary SPIN: 8405-1051

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8341-2454>

Камилова Татьяна Аскарровна, к.б.н. [Tatyana A. Kamilova, Cand. Sci. (Biol.)]; e-mail: kamilovaspb@mail.ru; eLibrary SPIN: 2922-4404

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6360-132X>

Голота Александр Сергеевич, к.м.н., доцент [Alexander S. Golota, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor]; e-mail: golotaa@yahoo.com; eLibrary SPIN: 7234-7870

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5632-3963>

Сарана Андрей Михайлович, к.м.н. [Andrey M. Sarana, Cand. Sci. (Med.)]; e-mail: asarana@mail.ru; eLibrary SPIN: 7922-2751

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3198-8990>

Щербак Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор [Sergey G. Scherbak, Dr. Sci. (Med.), Professor]; e-mail: b40@zdrav.spb.ru; eLibrary SPIN: 1537-9822

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5047-2792>

<https://doi.org/10.36425/rehab55330>

Психологический портрет подростка в состоянии спутанности сознания вследствие травм головного мозга

В.И. Быкова, А.И. Тютюкина, Ю.Г. Сиднева, С.А. Валиуллина

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

По статистике в России отмечается ежегодный рост числа травм головного мозга, что особенно опасно в детском возрасте. После черепно-мозговой травмы восстановление сознания происходит постадийно. В российской науке стадии восстановления психической деятельности у взрослых описаны нейропсихиатрической группой НМИЦ нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко. При возможности речевого контакта с амнестическими дефектами и нарушениями ориентации во времени и пространстве авторы для обозначения стадии вводят термин «амнестическая спутанность». В зарубежной литературе эта же стадия обозначается как «посттравматическое состояние спутанного сознания». В популяции детей (подростков) состояние спутанности встречается примерно в 80% случаев после черепно-мозговых травм. Цель исследования — подробное описание и феноменологический анализ некоторых психологических особенностей состояния спутанного сознания у детей-подростков после травм головного мозга, что позволит дополнить общую картину медицинских и нейропсихологических исследований. В исследовании участвовали 62 подростка в состоянии спутанности сознания после черепно-мозговой травмы. В статье приводятся наблюдения и анализ таких психологических феноменов, как поведенческие и эмоциональные особенности, социальный интеллект, гендерная и возрастная идентификация.

Ключевые слова: *посттравматическое состояние спутанности сознания; подростки; ранний этап восстановления; гендерная и возрастная идентификация; социальный интеллект; эмоциональные и поведенческие особенности.*

Для цитирования: Быкова В. И., Тютюкина А. И., Сиднева Ю. Г., Валиуллина С. А. Психологический портрет подростка в состоянии спутанности сознания вследствие травм головного мозга. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация.* 2021;3(1):95–103. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab55330>

Поступила: 17.12.2020 **Принята:** 17.02.2021 **Опубликована:** 20.02.2021

A Psychological Portrait of a Teenager in the Posttraumatic Confusional State

V.I. Bykova, A.I. Tyutyukina, Y.G. Sidneva, S.A. Valiullina

Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma, Moscow, Russian Federation

The Russian statistics demonstrate that in Russia, brain injuries are increasing every year what is particularly tragic if to speak about children. After traumatic brain injury (TBI), the process of consciousness restoration develops in stages. In Russian science, stages of mental recovery in adults are described by the neuropsychiatric group of researchers from Burdenko Institute of Neurosurgery. The authors have introduced the term «amnestic confusion» to designate the stage at which there is a possibility to have the verbal contact with amnestic defects and disorders of orientation in time and space. In foreign literature, this stage is defined as «post-traumatic state of confused consciousness» (PTCS). In children (adolescents), the state of confused consciousness after traumatic brain injury is met in about 80%. The aim of the study was to make a detailed description and phenomenological analysis of some psychological characteristics of the confused state in adolescents after brain injury what will add to the overall picture of medical and neuropsychological examinations. 62 teenagers in the confused consciousness state after TBI were taken into the study. The authors present their observations and analysis of such psychological phenomena as behavioral and emotional characteristics, social intelligence, gender and age identification.

Keywords: *post-traumatic confusional state (PTCS); teenagers; early stage of recovery; gender and age identification; social intelligence; emotional and behavioral characteristics.*

For citation: Bykova VI, Tyutyukina AI, Sidneva YG, Valiullina SA. A Psychological Portrait of a Teenager in the Posttraumatic Confusional State. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation.* 2021;3(1):95–103. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab55330>

Received: 17.12.2020 **Accepted:** 17.02.2021 **Published:** 20.02.2021

Список сокращений

PTCS (post-traumatic confusional state) —
посттравматическое состояние
спутанности сознания

Обоснование

Статистика беспощадно свидетельствует, что в России за 2019 год от травм вследствие внешних причин пострадало более 13 млн человек, из них более 3,5 млн — дети [1]. Ежедневно получают травму примерно 400 детей. Например, в Москве в 2019 г. от травм пострадало 394 тыс. детей, и каждый пятый ребенок (76,2 тыс.) был госпитализирован, из них 2,5 тыс. — с тяжелыми последствиями [2].

После тяжелых повреждений головного мозга восстановление сознания и возвращение к преморбидному уровню физического и психологического состояния порой происходит длительно и постадийно — от комы до ясного сознания. Прохождение пациентом каждой стадии (длительность, особенности течения, возможные осложнения) зависит не только от первичного повреждения головного мозга, но и от возможностей реабилитации на каждом этапе восстановления (медикаментозная терапия, реабилитационные процедуры, участие семьи и пр.) [3–8].

В российской науке стадии восстановления психической деятельности после длительной комы описаны нейропсихиатрической группой Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко [3, 9–11]. Авторы на основе синдромального анализа психической деятельности определили разные стадии восстановления сознания после тяжелых черепно-мозговых травм, в том числе и стадию амнестической спутанности, но только у взрослых пациентов. Спутанность — состояние сознания с возможностью речевого общения, позволяющее выявить или предположить (при афазиях) дезориентировку больного в себе и окружающем — месте, времени и ситуации. Кроме того, в этом состоянии имеет место неспособность больных к целенаправленному поведению и целостному восприятию. Для данной стадии также свойственно нарушение памяти на происходящее в течение дня (память на текущие события) [11–13].

Состояние спутанности сознания после черепно-мозговых травм не является тождественным состоянию делирия (психическое расстройство с со-

храненным осознанием собственной личности), выделяемому в общей психиатрии [11, 14–16]. В западной литературе состояние спутанности может звучать как «посттравматическое спутанное состояние сознания» [17–19]. В данной статье для обозначения состояния у детей-подростков после травмы мозга, характеризуемого снижением памяти на текущие события и дезориентацией в месте, времени и своем состоянии, мы будем использовать термин «посттравматическое спутанное сознание» (post-traumatic confusional state, PTCS), или «состояние спутанности».

Важно также сказать, что данное состояние сознания обусловлено не локальными повреждениями головного мозга, а общими патогенетическими механизмами в ответ на травму. Локальные же повреждения головного мозга могут добавлять специфичности PTCS [20]. По данным исследований НИИ неотложной детской хирургии и травматологии ДЗ г. Москвы (НИИ НДХиТ), в популяции детей-подростков состояние спутанности сознания встречается примерно в 80% случаев после травм головного мозга [13, 14, 21]. Продолжительность PTCS у подростков составляет в среднем 2–3 нед. Предположительно, на длительность течения PTCS могут влиять разные факторы, такие как, например, адекватность медикаментозного сопровождения, личностные особенности в преморбиде и пр. [5, 7, 21].

В ряде научных работ, посвященных PTCS, уделяется большое внимание таким психическим процессам, как функции управления, функции программирования, регуляции и контроля, когнитивные функции [17, 22, 23]. Практически все авторы отмечают у больных в состоянии спутанности сознания повышенную истощаемость [3, 11, 22, 23].

Особое внимание в научной литературе уделяется влиянию ритма сон–бодрствование на стабилизацию состояния пациентов после тяжелых травм головного мозга как в состоянии сниженного сознания (минимальное сознание), так и в состоянии спутанности (PTCS) [24–26].

Анализ литературы по исследованиям посттравматического состояния спутанности сознания показал, что в основном работы проводятся в ракурсе неврологических, нейропсихиатрических и нейропсихологических аспектов у взрослых пациентов, и мало внимания уделяется психологическому локусу (поведенческим, личностным, эмоциональным особенностям) у детей. Здесь, конечно, нельзя обойти вниманием работы наших коллег из НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко,

проводящих исследовательскую работу у взрослой популяции пациентов с PTCS [11, 27, 28].

Психологический анализ особенностей детей-подростков в состоянии спутанного сознания (PTCS) необходим для понимания закономерностей течения данного этапа восстановления мозга и его прогностических аспектов, что и определяет актуальность темы.

Цель исследования — подробное описание и феноменологический анализ некоторых психологических особенностей состояния спутанного сознания (PTCS) у детей-подростков после повреждений головного мозга.

Задачи исследования:

- выявление психологических феноменов и закономерностей течения посттравматического состояния спутанности сознания (собственная идентификация, социальный интеллект, особенности поведения и эмоционального реагирования);
- дополнение синдромального описания посттравматического состояния спутанности психологическими аспектами для создания целостного образа пациента (ребенка) после травмы головного мозга в спутанном состоянии сознания.

В исследовании выдвинуто несколько гипотез.

1. В состоянии спутанности сознания у детей-подростков полностью сохраняется гендерная идентификация, но имеет место нарушение идентификации возрастной.
2. Поведение детей в PTCS продиктовано сугубо внутренними мотивами и может выходить за границы безопасного поведения. Спутанное состояние сознания также характеризуется речевой расторможенностью, отличной от афатических нарушений.
3. Первоначальные эмоциональные проявления у детей после тяжелых травм головного мозга носят в основном негативный оттенок. Отмечаются также эмоциональная отгороженность, неадекватность эмоциональных реакций и преувеличенная эмоциональная экспрессия.
4. Состояния посттравматического спутанного сознания диктуют существенные изменения социального интеллекта подростков.

Для подтверждения выдвинутых гипотез осуществлен ретроспективный анализ (включенное наблюдение, психодиагностика и психологическое сопровождение) поведения и взаимодействия детей-

подростков (11–17 лет) после события травмы, проходящих лечение и реабилитацию в НИИ НХДиТ за период 2016–2020 гг. Всего было проанализировано 62 случая детей-подростков в PTCS после тяжелых и среднетяжелых травм головного мозга на ранних этапах восстановления (до 6 мес).

Самоидентификация подростков в состоянии посттравматической спутанности сознания

Все дети (мальчики и девочки) с PTCS сохраняли свою гендерную идентификацию. Дети отождествляли себя с тем полом, с которым была идентификация до травмы головного мозга. За 5 лет наблюдений не отмечено ни одного случая, выходящего за рамки данного предположения.

Наряду с описанной в различных литературных источниках дезориентацией во времени [11, 12, 23] практически у всех детей в состоянии спутанности сознания отмечались нарушения возрастной самоидентификации. Так, на вопрос «сколько тебе лет» дети затруднялись с ответом и не могли назвать свой реальный биологический возраст, вне зависимости от эмоционально значимых событий, происходивших в этот период времени (долгожданные подарки, встречи, события и пр.).

В основном психологический (субъективный) возраст, декларируемый детьми, был значительно ниже биологического. Разница между называемым ребенком возрастом и реальным (биологическим) могла достигать 5 лет, а в редких случаях и более. Отмечены также случаи, когда дети называли свой возраст значительно выше реального и идентифицировали себя с более взрослыми людьми, также значительно превышая свой биологический возраст. Детей, преувеличивающих свой возраст, было значительно меньше, чем детей, которые уменьшали свой биологический возраст. Устойчивость знака отклонения психологического возраста от биологического (+/-) зависела от внутреннего развития и сформированности личности ребенка до травмы головного мозга.

Важно обратить внимание на тот факт, что все без исключения дети в PTCS при потере своей возрастной идентификации были стабильны в «знаке отклонения» весь период спутанности сознания, либо преувеличивая, либо преуменьшая свой биологический возраст. Ответы детей при каждом опросе могли изменяться в пределах одного знака. При этом отмечена общая для всех детей тенденция: чем меньше симптомов спутанности сознания, тем больше

называемый возраст ребенка приближался к биологическому.

В состоянии спутанности сознания происходит «обнажение» скрытых, внутренних психологических черт, охваченность зарядом вторичного (бессознательного) процесса [29]. Бессознательные внутренние содержания и процессы, проявляющиеся в PTCS при трудностях контролирующих и управляющих функций, имеют привязку к психологическому, а не к биологическому возрасту. По внешнему виду (*habitus*) после травмы головного мозга детям по их поведению и общению с родителями и специалистами можно было дать значительно меньше лет, чем есть на самом деле. Постепенно с восстановлением сознания ребенок начинает обретать относительное соответствие своего *habitus* и биологического возраста.

Данные наблюдения позволяют предположить, что, скорее всего, при травме головного мозга происходит психологический регресс как включение психологического механизма защиты. Ребенок, «становясь маленьким», бессознательно вызывает у родителей больше сочувствия, сострадания и желания за ним ухаживать, сокращает психологическую дистанцию сепарации.

Поведенческие особенности подростков в состоянии посттравматической спутанности сознания

Прежде всего, отметим, что все поведение детей в состоянии посттравматической спутанности сознания обусловлено не внешней необходимостью, а сугубо внутренними мотивами. Выполнение каких-либо просьб или команд возможно только, если это вписывается во «внутреннюю нужду» самого ребенка. Конечно, во многом это связано со снижением возможностей контролирующего эго (снижение функций программирования, регуляции, контроля и управления) [17, 22, 23]. Более того, определение внутренней нужды часто затруднительно из-за отсутствия в поведении целеполагающей и направленной активности. Так, например, увеличение двигательного хаотичного беспокойства может означать как потребность ребенка в питье или еде, так и указывать на телесный дискомфорт (неудобная поза и пр.). Понять это возможно только опытным путем (методом перебора альтернатив) до удовлетворения возникшей потребности.

Однако в поведении детей в спутанном сознании можно увидеть часто встречающийся внутренне заданный мотив: «Хочу домой». Этот мотив может

приобретать характер сверхценности: никакие уговоры и объяснения не помогают, во время любой беседы или при выполнении заданий ребенок постоянно возвращается к данной теме. Дети нуждаются в постоянном контроле со стороны родителей или ухаживающих с целью предотвращения самостоятельного решения покинуть клинику, уйти домой.

Поведение ребенка в PTCS настолько неконтролируемо ими, что может выходить за рамки как своей, так и чужой безопасности. Например, дети могут постоянно вскакивать с кровати, не понимая и не запоминая, что у них есть какой-либо двигательный дефект, который не позволит им стоять или ходить. Или, если все движения сохранены, дети могут не ходить, а бегать по коридорам, испытывая постоянную внутреннюю нужду быть в движении, перемещаться из стороны в сторону, от объекта к объекту, порывисто реагировать на любые слова, сказанные не им, и пр. Такие дети могут «не заметить» другого больного ребенка в кресле-каталке или маленького ребенка, проходящего мимо. Объяснить свое поведение и желание постоянно куда-то бежать ребенок в состоянии спутанности не может. Если со стороны взрослых движения ребенка будут останавливаться, то это может вызывать раздражение, злость и даже агрессию.

К поведенческим особенностям подростков в состоянии спутанности сознания можно отнести и речевую расторможенность, которую не следует путать с возможными афатическими нарушениями вследствие травмы мозга [19]. Речь подростка быстрая, скомканная, интонационно и ритмически неровная. Фразы начинаются громко и понятно, а заканчиваются тихим и невнятным бормотанием. Просьбы повторить сказанное приводят к тому, что ребенок опять говорит вначале полностью непонятно, а к концу тихо и неразборчиво бормочет. Сами подростки не замечают за собой каких-либо изменений, более того, их зачастую эмоционально не задевает непонимание окружающих. Речевая расторможенность при PTCS может проявляться также в употреблении нецензурной лексики без учета как социальной дистанции, так и ситуации вокруг. Появление в речи ребенка большого количества нецензурных слов может пугать родителей, где в семьях такие слова вообще не употребляются. Нарушение социальной дистанции у детей в состоянии спутанности также проявляется в обращении к специалистам и персоналу на «ты» вне зависимости от близости контакта или возраста собеседника.

При сохранности гендерной идентификации, как это было описано ранее, подростки после травм головного мозга часто демонстрируют откровенные сексуальные мотивы, наблюдаемые чаще у мальчиков, чем у девочек. Важно отметить, что сексуальные мотивы у подростков в состоянии спутанности сознания не носят целенаправленного и осмысленного характера, а являются неустойчивыми и простыми, возникая при виде объекта противоположного пола и затухая при его отсутствии. Само сексуальное поведение носит больше вербальный, а не действенный характер. Тем не менее даже в вербальном своем выражении сексуальное поведение подростков не является развернутым или сложным — нет ухаживаний, переживаний, мечтаний и пр.

Эмоциональные особенности подростков в состоянии посттравматической спутанности сознания

Для характеристики и исследований посттравматического состояния спутанности сознания (PTCS) используют такие понятия, как уровень истощаемости, степень контроля, произвольность. Все эти термины в большей степени можно отнести к области когний (высших корковых функций). Относительно немного исследований и работ, посвященных эмоциональным особенностям подростков после повреждений головного мозга, которые, на наш взгляд, являются не менее значимыми и показательными для характеристики состояния спутанности сознания после травм мозга [30].

Если проанализировать речь и поведение подростков в состоянии спутанности сознания, то обращают на себя внимание первоначально появляющиеся эмоции негативного характера. Негативные эмоциональные реакции устойчивы и повсеместны. Они нецелостны, не прочувствованы и неустойчивы по своему характеру. Психологический механизм регресса психических функций в состоянии спутанности сознания после травм головного мозга проявляется и в эмоциональной сфере. Вспомним, что в процессе онтогенеза грудной ребенок на любое взаимодействие с внешним миром первоначально демонстрирует только негативные эмоции (плач), а к 1,5–2 мес жизни происходит дифференцировка его эмоциональных реакций. Например, устойчивые конгруэнтные позитивно окрашенные эмоциональные проявления у подростков можно наблюдать только на выходе из состояния спутанности сознания.

Характерной чертой эмоциональных реакций и проявлений у подростков в PTCS является эмоциональная отгороженность («эмоциональное уплощение»). Дети несинтонны к переживаниям других, не понимают их эмоций; собственные эмоциональные реакции — облегченные, непрочувствованные, дистанцированные. Например, родители по несколько раз (из-за нарушения у ребенка памяти на текущие события после травмы мозга) вынуждены рассказывать ребенку о произошедшей травме, проживая это событие снова и снова. Переживания и даже слезы родителей могут эмоционально не задевать, не трогать ребенка, который задает один и тот же вопрос: «Что со мной произошло?» Дети как бы «проскакивают мимо» эмоционально острых моментов. Даже переживания собственных болевых ощущений не вызывают у них желания остановиться, сделать паузу в своих движениях, а приводят к поведению избегания и игнорирования. В состоянии спутанности сознания пока нельзя говорить о собственных глубинных переживаниях детей — они испытывают явные трудности в понимании собственных ощущений, однако обнаруживают сохранность элементарного чувствования окружающего мира (опасность-безопасность). Психологическая работа с глубинными переживаниями ребенка в этот период практически невозможна и бессмысленна.

К. Левин [31] считал, что личность живет и развивается в психологическом поле окружающих его предметов, каждый из которых имеет определенную валентность. В состоянии спутанности сознания дети дистанцированы от внешнего поля (дезорientированы в пространстве, времени и своем состоянии) и существуют только во внутреннем мире — воспоминаниях, образах, потребностях и мотивах. Все предметы внутреннего поля имеют свою буквальную притягательную или отталкивающую силу, энергетические заряды, вызывающие напряжение, стремящееся к своему разрешению. Если в семье есть человек, с которым у ребенка до травмы был теплый эмоциональный контакт, то этот человек для ребенка в его внутреннем поле является притягивающим объектом. Такой эмоциональный контакт значительно повышает шансы скорейшего прохождения подростком посттравматической спутанности. И, наоборот, отсутствие эмоционального контакта с родными не дает ребенку дополнительных возможностей быстрого выхода из этого состояния.

Дети в состоянии спутанности сознания могут легко попадать под влияние эмоционального состо-

яния родного человека. Эмоциональная связь подростка в спутанном состоянии с семьей проявляется практически в буквальной зависимости от эмоционального состояния родителя, причем речь здесь идет не о контролирующих функциях, а именно об эмоциональной заряженности ситуации. Тревожный и беспокойный родитель создает атмосферу нервозности, тревоги, страха, раздражительности, агрессии, а спокойный и рассудительный своим теплым отношением оказывает влияние на эмоциональное состояние ребенка в состоянии спутанности сознания, уменьшая как продолжительность, так и вычурность этого периода восстановления.

Терапевтическим и созидющим для любого ребенка в состоянии спутанного сознания будет контакт, когда речь собеседника становится эмоционально важной, значимой, выделяется фигурой из общего фона проходящих мимо событий и объектов. «Быть, а не казаться» рядом с подростком, присутствовать продолжительное время в его странствиях по внутреннему полю, вписываясь во внутреннюю реальность, идти по процессу — все это может помочь стать эмоционально важным и значимым для ребенка. Еще Г. Эббингауз [32], исследуя закономерности мнестических процессов, писал, что на запоминание влияет эмоциональная значимость события. Пациенты в состоянии спутанности при нарушении памяти на текущие события способны запоминать только то, что их трогает и задевает. Нами отмечено несколько случаев, когда дети в PTCS могли детально запомнить значимые для них события и людей, причем именно позитивного знака (о чем шел разговор, как при этом был одет собеседник и т. д.), а негативные события полностью вытесняли и игнорировали.

Социальный интеллект подростков в состоянии посттравматической спутанности сознания

Понятие «социальный интеллект» определяет успешность в социальном взаимодействии и включает в себя способность понимать как свое поведение, так и поведение другого человека, эмоциональное отражение и реагирование в межличностном взаимодействии, а также способность действовать сообразно ситуации. Социальный интеллект является одним из самых больших и сложных аспектов поведения человека, который в подростковом возрасте участвует в развитии как самосознания, так и способности к пониманию других людей (в том числе прогноза поведения) [33].

Подростки с посттравматическим состоянием спутанности сознания из-за нарушений «возрастных соответствий» (возрастная самоидентификация), эмоциональных и поведенческих особенностей демонстрируют снижение социального интеллекта и не могут оставаться на прежнем уровне социальных связей (поддерживать дружеские отношения, сохранять прежний круг общения) [30]. Также такие дети не выказывают собственных желаний и интенций, явной заинтересованности в общении со здоровыми сверстниками.

В социальный круг общения подростков в состоянии спутанности входят близкие, эмоционально значимые для них люди (родители, родственники). Однако было бы неверно утверждать, что круг общения таких подростков ограничивается только близкими людьми. Отмечено, что дети в состоянии спутанности могут обращать активное внимание на других подростков противоположного пола, также перенесших травму головного мозга, при этом не всегда будут понятны и очевидны как мотивы, так и средства их общения. Подростки могут говорить каждый о своем, не удерживать контакт глазами; при наличии различных афатических нарушений и речевой расторможенности зачастую не понятно, о чем они говорят, как понимают друг друга и как отвечают. Общение детей кратковременно, быстро прерывается, но явно ими запоминается. Дети некоторое время снова и снова просят родителей отвести их друг к другу. В палате или коридоре клинического отделения можно наблюдать, что подростки сидят рядом, молчат, смотрят в разные стороны, каждый занят каким-то своим процессом. На предложение разойтись по палатам дети отвечают отказом и демонстрируют сопротивление. На все процедуры дети ходят только вместе (каждый в сопровождении родителей). При условии, что в данном общении не наблюдается интеллектуальной или сознательной составляющей и рациональных аспектов (знание о травматическом событии, понимание собственных дефектов, запоминание текущих событий и пр.), можно сказать, что происходит общение «глубинных совпадений», бессознательная сопричастность.

Таким образом, у подростков с PTCS после черепно-мозговых травм можно говорить об изменениях социального взаимодействия при депривации прежней социальной активности и интенции к ней. В поле общения подростков преобладают глубинные отношения с близкими людьми и другими подростками противоположного пола, находящимися также в посттравматическом состоянии спутанности сознания.

Заключение

Ретроспективный психологический анализ клинических случаев (62 подростка) посттравматического состояния спутанности сознания после черепно-мозговой травмы позволил описать несколько психологических феноменов. Так, у подростков в PTCS полностью сохраняется гендерная идентификация, но происходит нарушение идентификации возрастной. Знак отклонения возрастной идентификации (+/-) сохраняется на протяжении всего периода состояния спутанного сознания, и чем ближе к точке выхода из PTCS, тем меньше ошибка в назывании своего биологического возраста.

Поведение детей в состоянии спутанности продиктовано сугубо внутренними причинами и может быть небезопасным как по отношению к себе, так и другим детям. К поведенческим особенностям PTCS, наряду со снижением возможностей контроля и управления, можно отнести и речевую расторможенность, отличную от афатических нарушений.

Эмоциональная окраска бессознательных содержаний в состоянии спутанности первоначально носит негативный оттенок. В эмоциональном статусе подростков отмечаются отгороженность, игнорирование переживаний других, неадекватность собственного эмоционального реагирования, преувеличенная эмоциональная экспрессия.

Состояния спутанного сознания также вносят видимые изменения в структуру социального интеллекта (круг общения, форма и пр.). Сокращая «внешние» связи, подростки могут общаться только с близкими и значимыми для них людьми, а также с другими подростками, находящимися в посттравматическом состоянии спутанности сознания.

Приведенное описание психологических явлений и феноменов позволяет дополнить общую картину состояния спутанности сознания у подростков после травм головного мозга на ранних этапах восстановления. Чем больше феноменов и деталей в разных состояниях сознания описывается и прорабатывается, тем лучше понимаются механизмы функционирования человеческого сознания. Данный вопрос также важен для понимания закономерностей восстановления сознания. Тем не менее полученные результаты требуют в дальнейшем более детального психологического осмысления и анализа для поиска методов и способов психологической работы с пациентами детского возраста после черепно-мозговой травмы, а также с целью их экстраполяции на взрослую популяцию.

Важно также обращать внимание родителей, чьи дети перенесли травму головного мозга, на тонкости

и детали протекания процесса посттравматического состояния спутанности сознания. Анализ психологических феноменов поможет специалистам правильно ввести родителей в контекст травматической болезни головного мозга ребенка.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов

В.И. Быкова — концепция и дизайн исследования; **В.И. Быкова, А.И. Тютюкина** — сбор и обработка материала, написание текста; **В.И. Быкова, Ю.Г. Сиднева, С.А. Валиуллина** — редактирование.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution

V.I. Bykova — concept and design of the study; **V.I. Bykova, A.I. Tyutyukina** — collection and processing of the material, writing the text; **V.I. Bykova, Yu.G. Sidneva, S.A. Valiullina** — editing.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Выражение признательности

Авторы выражают глубокую признательность Е.В. Фуфаевой за консультативную помощь при написании данной статьи, а также А.А. Алексеевой за помощь в профессиональном переводе текста на английский язык.

Список литературы / References

1. Заболеваемость всего населения России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы. Часть 1. М., 2020. 140 с. [*Zabolevaemost' vsego naseleniya Rossii v 2019 godu s diagnozom, ustanovlennym v pervye v zhizni. Statisticheskie materialy. Chast' 1.* (In Russ.)]
2. Сиднева Ю.Г., Валиуллина С.А., Закрепина А.В. Реабилитация детей с острыми повреждениями (минимальное сознание): создание условий для ранней комплексной (психиатрической, психолого-педагогической) помощи // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019. Т. 64, №4. С. 332–333. [Sidneva YuG, Valiullina SA, Zakrepina AV. Rehabilitation of children with acute injuries (minimal consciousness): creating conditions for early comprehensive (psychiatric, psychological and pedagogical) care. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2019;64(4):332–333. (In Russ.)]
3. Доброхотова Т.А. *Нейропсихиатрия*. М.: БИНОМ, 2006. 304 с. [Dobrokhotova TA. *Neuropsychiatry*. Moscow: BINOM; 2006. 304 p. (In Russ.)]
4. Зайцев О.С., Потапов А.А., Лихтерман Л.Б. и др. Психопатологические последствия тяжелой диффузной и очаговой травмы мозга // *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова*. 2018. № 10 (спец. вып.). С. 90–96. [Zaitsev OS, Potapov AA, Lichterman LB, et al. Psychopathological consequences of severe diffuse and focal brain injury. *Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal im. professora A.L. Polenova*. 2018;(s 10):90–96. (In Russ.)]
5. Зайцев О.С., Потапов А.А., Шарова Е.В. и др. Комплексная реабилитация пострадавших с психическими расстройствами вследствие тяжелой черепно-мозговой травмы // *Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева*. 2009. Т. 41, № 4. С. 18–21. [Zaitsev OS, Potapov AA, Sharova EV, et al. Comprehensive rehabilitation of victims with mental disorders due to severe traumatic brain injury. *Nevrologicheskii vestnik. Zhurnal im. V.M. Bekhtereva*. 2009;41(4):18–21. (In Russ.)]
6. Закрепина А.В. *Педагогические технологии в комплексной реабилитации детей с тяжелой черепно-мозговой травмой*. М.: Парадигма, 2012. 302 с. [Zakrepina AV. *Pedagogicheskie tekhnologii v kompleksnoi reabilitatsii detei s tyazheloi cherepno-mozgovo travmoi*. Moscow: Paradigma; 2012. 302 p. (In Russ.)]
7. Семенова Ж.Б. Этапы оказания помощи детям с черепно-мозговой травмой. Задачи нейрохирурга // *Неврология и нейрохирургия детского возраста*. 2012. № 2–3. С. 1105–112. [Semenova ZhB. Stages of care for children with traumatic brain injury. Tasks of a neurosurgeon. *Pediatric neurosurgery and neurology*. 2012;(2–3):105–112. (In Russ.)]
8. Bykova VI, Fufaeva EV, Lvova EA. The specific nature of psychological rehabilitation for children after severe traumatic brain injury at the early stages of recovering consciousness. *Acta Neuropsychologica*. 2013;11(3):1249–256.
9. Доброхотова Т.А., Зайцев О.С., Гогитидзе Н.В. *Психостимулотерапия в реабилитации больных с тяжелой черепно-мозговой травмой, сопровождающейся длительной комой*. Методические рекомендации. М., 1991. 14 с. [Dobrokhotova TA, Zaitsev OS, Gogitidze NV. *Psikhostimuloterapiya v reabilitatsii bol'nykh s tyazheloi cherepno-mozgovo travmoi, soprovozhdayushcheysya dlitel'noi komoi*. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow; 1991. 14 p. (In Russ.)]
10. Зайцев О.С. *Психопатология тяжелой черепно-мозговой травмы*: Автореф. дис... докт. мед. наук. М., 2004. 52 с. [Zaitsev OS. *Psikhopatologiya tyazheloi cherepno-mozgovo travmy* [dissertation abstract]. Moscow; 2004. 52 p. (In Russ.)]
11. Зайцев О.С. *Психопатология тяжелой черепно-мозговой травмы*. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 336 с. [Zaitsev OS. *Psikhopatologiya tyazheloi cherepno-mozgovo travmy*. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 336 p. (In Russ.)]
12. Ewing-Cobbs L, Levin HS, Fletcher JM, et al. The children's orientation and amnesia test: relationship to severity of acute head injury and to recovery of memory. *Neurosurgery*. 1990;27(5):683–691.
13. Tyutyukina A, Sidneva Y, Bykova V. Confusion in children after moderate-severe and severe traumatic brain injury. *Eur Psychiatry*. 2020;63(S1):341–342. doi: 10.1192/j.eurpsy.2020.6
14. Быкова В.И. *Психологические особенности общения у детей в состоянии сниженного сознания после тяжелых повреждений головного мозга (ранний этап восстановления)*: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. М., 2020. 21 с. [Bykova VI. *Psikhologicheskie osobennosti obshcheniya u detei v sostoyanii snizhennoogo soznaniya posle tyazhelykh povrezhdenii golovnogo mozga (rannii etap vosstanovleniya)* [dissertation abstract]. Moscow; 2020. 21 p. (In Russ.)]
15. Цыганков Б.Д., Овсянников С.А. *Психиатрия: руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 404–1372. [Cygankov BD, Ovsyannikov SA. *Psihiatriya: rukovodstvo dlya vrachev*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. P. 404–1372. (In Russ.)]
16. Ganau M, Lavinio A, Prisco L. Delirium and agitation in traumatic brain injury patients: an update on pathological hypotheses and treatment options. *Minerva Anestesiologica*. 2018;84(5):632–640. doi: 10.23736/S0375-9393.18.12294-2
17. Sherer M, Katz DI, Bodien YG, et al. Post-traumatic confusional state: a case definition and diagnostic criteria. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020;101(11):2041–2050. doi: 10.1016/j.apmr.2020.06.021
18. Stuss DT, Binns MA, Carruth FG, et al. The acute period of recovery from traumatic brain injury: posttraumatic amnesia or posttraumatic confusional state? *Neurosurg*. 1999;90(4):635–643. doi: 10.3171/jns.1999.90.4.0635
19. Nielsen AI, Power E, Jensen LR. Communication with patients in post-traumatic confusional state: perception of rehabilitation staff. *Brain Inj*. 2020;34(4):447–455. doi: 10.1080/02699052.2020.1725839

20. Фуфаева Е.В., Лукьянов В.И., Микадзе Ю.В. Нейropsychологическая диагностика сниженного уровня состояния сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы у детей // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. (Спецвыпуск: Нервные и психические заболевания детского возраста). 2017. Т. 117, № 11. С. 133–140. [Fufaeva EV, Luk'yanov VI, Mikadze YuV. Neuropsychological diagnostics of a reduced level of consciousness after severe traumatic brain injury in children. *Journal of neurology and psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2017;117(11):33–40. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro201711711233-40
21. Быкова В.И., Фуфаева Е.В., Львова Е.А. и др. Особенности ранней психологической реабилитации при нарушении сознания у детей после ТЧМТ // *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2013. № 5. С. 104–110. [Bykova VI, Fufaeva EV, Lvova EA, et al. Features of early psychological rehabilitation in children with impaired consciousness after TBI. *Vestnik nevrologii, psikiatrii i neurokhirurgii*. 2013;(5):104–110. (In Russ.)]
22. Keelan RE, Mahoney EJ, Sherer M, et al. Neuropsychological characteristics of the confusional state following traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc*. 2019;25(3):302–313. doi: 10.1017/S1355617718001157
23. Sherer M, Yablon A, Nakase-Thompson R. Patterns of recovery of posttraumatic confusional state in neuro-rehabilitation admissions after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90:1749–1754. doi: 10.1016/j.apmr.2009.05.011
24. Потапов А.А. Нейрохирургия и сознание // *В мире науки (Scientific American)*. 2018. № 3. С. 22–31. [Potapov AA. Neurosurgery and consciousness. *In the World of Science (Scientific American)*. 2018;(3):22–31. (In Russ.)]
25. Sherer M, Yablon SA, Nick TG. Psychotic symptoms as manifestations of the posttraumatic confusional state: prevalence, risk factors, and association with outcome. *Head Trauma Rehabil*. 2014;29(2):E11–118. doi: 10.1097/HTR.0b013e318287f894
26. Sherer M, Nakase-Thompson R, Yablon A, Gontkovsky T. Multidimensional assessment of acute confusion after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86:896–904. doi: 10.1016/j.apmr.2004.09.029
27. Максакова О.А., Игнатъева Н.С., Зайцев О.С. О роли и принципах работы психолога в нейрохирургической клинике // *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2016. Т. 8, № 4. С. 40–48. [Maksakova OA, Ignat'eva NS, Zaitsev O.S. About the role and principles of a psychologist in a neurosurgical clinic. *Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal im. professora A.L. Polenova*. 2016;8(4):40–48. (In Russ.)]
28. Меликян З.А., Микадзе Ю.В., Потапов А.А. и др. Нейровизуализационные и нейропсихологические исследования в клинике черепно-мозговой травмы легкой и средней степени тяжести // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010. Т. 110, № 12. С. 100–111. [Melikyan ZA, Mikadze YuV, Potapov AA, et al. Neuroimaging and neuropsychological research in the clinic of mild and moderate traumatic brain injury. *Journal of neurology and psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2010;110(12):100–111. (In Russ.)]
29. Минделл А. Кома: ключ к пробуждению. Самостоятельная работа над собой: Внутренняя работа со сновидящим телом / Пер. с англ. В. Самойлова. М.: АСТ и др., 2005. 284 с. [Mindell A. *Coma: The key to waking up. Independent work on yourself: Internal work with the dreaming body*. Translated from English V. Samoilov. Moscow: AST i dr.; 2005. 284 p. (In Russ.)]
30. Wearne TA, Osborne-Crowley K, Logan JA, et al. Understanding how others feel: Evaluating the relationship between empathy and various aspects of emotion recognition following severe traumatic brain injury. *Neuropsychology*. 2020;34(3):288–297. doi: 10.1037/neu0000609
31. Левин К. Динамическая психология. Избранные труды / Пер. с нем. и англ. М.: Смысл, 2001. 572 с. [Levin K. *Dynamic psychology. Izbrannye trudy*. Translated from English and German. Moscow: Smysl; 2001. 572 p. (In Russ.)]
32. Эббингауз Г. Очерк психологии / Пер. с нем. СПб.: Издательство О. Богдановой, 1911. 242 с. [Ebbinghaus G. *Essay on psychology*. Translated from German. Saint-Petersburg: Publ. O. Bogdanovoi; 1911. 242 p. (In Russ.)]
33. Куницына В.Н., Казаринова Н.В., Погорыша В.М. Межличностное общение. Учебник для вузов. СПб.: Питер, 2001. 544 с. [Kunitsyna VN, Kazarinova NV, Pogor'sha VM. *Mezhlichnostnoe obshchenie*. Uchebnik dlya vuzov. Saint-Petersburg: Piter; 2001. 544 p. (In Russ.)]

Информация об авторах

Быкова Валентина Игоревна, к.психол.н. [Valentina I. Bykova, Cand. Sci. (Psychology)]; адрес: Россия, 119180, Москва, Б. Полянка, д. 22 [address: 22 Bol'shaya Polyanka street, 119180, Moscow, Russia]; e-mail: valentina.bykova.vb@gmail.com, eLibrary SPIN: 6029-0377
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4473-499X>

Тютюкина Алена Игоревна [Alena I. Tyutyukina, MD]; e-mail: AlenchikT@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0710-2643>

Сиднева Юлия Геннадиевна, к.м.н. [Yulia G. Sidneva, Cand. Sci. (Med.)]; e-mail: ygsidneva@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2733-5874>

Валиуллина Светлана Альбертовна, д.м.н., профессор [Svetlana A. Valiullina, Dr. Sci. (Med.), Professor]; e-mail: VSA64@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1622-0169>

Биомаркеры каротидного стеноза

С.Г. Щербак^{1,2}, Т.А. Камилова², С.В. Лебедева², Д.А. Вологжанин², А.С. Голота²,
С.В. Макаренко^{1,2}, С.В. Апалько²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Раннее распознавание подверженных разрыву атеросклеротических поражений у пациентов с каротидным стенозом высокой степени тяжести является важной клинической проблемой для предотвращения ишемического инсульта. Различные патофизиологические механизмы ответственны за прогрессирование и нестабильность бляшек, такие как изменение липидного состава, инфильтрация иммуновоспалительными клетками и деградация внеклеточного матрикса сосудистой стенки матриксными металлопротеиназами, усиленная воспалительная реакция и неоваскуляризация бляшки. Эти особенности являются основной причиной разрыва бляшки и, как следствие, неврологических симптомов. Именно поэтому матриксные металлопротеиназы и воспалительные факторы могут служить в качестве маркеров у пациентов с нестабильным стенозом сонных артерий высокой степени тяжести. Из-за неоднородности атеросклеротических поражений одного биомаркера недостаточно для надежного прогнозирования развития инсульта. Использование комбинации биомаркеров лучше коррелирует с клиническими данными и, следовательно, превосходит анализ отдельных факторов. Для повышения общей чувствительности и специфичности и более надежной диагностики развития инсульта у пациентов с симптоматическим и бессимптомным каротидным стенозом панель биомаркеров должна включать независимые показатели. Дальнейшие доклинические эксперименты и клинические исследования необходимы для оценки значимости и точного определения пороговых уровней таких биомаркеров, прежде чем их можно будет использовать в клинической практике.

Ключевые слова: атеросклероз; атеросклеротическая бляшка; каротидный стеноз; нестабильность бляшки; неоваскуляризация бляшки; каротидная эндартекрэктомия; матриксные металлопротеиназы воспалительные факторы; биомаркер; цитокины.

Для цитирования: Щербак С.Г., Камилова Т.А., Лебедева С.В., Вологжанин Д.А., Голота А.С., Макаренко С.В., Апалько С.В. Биомаркеры каротидного стеноза. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(1):104–130. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab64286>

Поступила: 07.03.2021 **Принята:** 15.03.2021 **Опубликована:** 04.04.2021

Атеросклероз

Атерогенез — это хронический прогрессирующий процесс, который развивается в течение десятилетий. Атеросклероз связан с накоплением холестериновых отложений в субэндотелиальных пенистых клетках макрофагального происхождения, прилипанием и проникновением лейкоцитов в артериальную стенку, миграцией сосудистых гладкомышечных клеток (ГМК) в интиму, активацией и агрегацией тромбоцитов, эндотелиальной дисфункцией и продукцией воспалительных цитокинов [1]. Атеросклеротические бляшки с тонкой волокнистой крышкой подвержены разрыву, что может привести к тромбоэмболии и последующему ишемическому инсульту (ИИ), тогда как бляшки с толстым колпачком более

стабильны и имеют более низкий уровень осложнений. Атеросклеротические бляшки в основном состоят из ГМК, макрофагов и Т-лимфоцитов и характеризуются отложением липидов, холестерина, кальция и клеточного дебриса в интиму стенки сосуда [2]. Каротидный атеросклероз является одной из основных причин ИИ [3–5].

Разрывная бляшка в атереме человека имеет тонкую коллагеновую волокнистую крышку и богатое макрофагами липидное ядро. Коллагенолиз играет критическую роль в обмене коллагена в бляшках. Ремоделирование атеросклеротической бляшки и риск разрыва симптоматических бляшек частично опосредованы матриксными металлопротеиназами (matrix metalloproteinase, MMP). Истончение

Biomarkers of Carotid Stenosis

S.G. Scherbak^{1, 2}, T.A. Kamilova², S.V. Lebedeva², D.A. Vologzhanin², A.S. Golota², S.V. Makarenko^{1, 2}, S.V. Apalko²

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

² Saint Petersburg City Hospital No 40, Saint Petersburg, Russian Federation

Early recognition of rupture-prone atherosclerotic lesions in patients with high-graded carotid stenosis is an important clinical problem for preventing ischemic stroke. Various pathophysiological mechanisms are responsible for the progression and instability of plaques, such as changes in lipid composition, infiltration by immunoinflammatory cells and degradation of the extracellular matrix of the vascular wall by matrix metalloproteinases, enhanced inflammatory response and plaque neovascularization. These features are the main cause of plaque rupture and, as a consequence, neurologic symptoms. Therefore, matrix metalloproteinases and inflammatory factors can serve as possible markers for patients with severe unstable stenosis of carotid arteries. Due to the heterogeneity of atherosclerotic lesions, only one biomarker is not enough to reliably predict the development of a stroke. The use of a combination of biomarkers is better correlated with clinical data and, therefore, exceeds the analysis of individual factors. To increase the overall sensitivity and specificity and more reliable diagnosis of stroke in patients with symptomatic and asymptomatic carotid stenosis, the biomarker panel should include independent biomarkers. Further preclinical experiments and clinical trials are needed to assess the significance and precise definition of the threshold levels of such biomarkers before they can be used in clinical practice.

Keywords: atherosclerosis; atherosclerotic plaque; carotid stenosis; plaque instability; plaque neovascularization; carotid endarterectomy; matrix metalloproteinases; inflammatory factors; biomarker; cytokines.

For citation: Scherbak SG, Kamilova TA, Lebedeva SV, Vologzhanin DA, Golota AS, Makarenko SV, Apalko SV. Biomarkers of Carotid Stenosis. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(1):104–130. DOI:<https://doi.org/10.36425/rehab64286>

Received: 07.03.2021 **Accepted:** 15.03.2021 **Published:** 04.04.2021

и ослабление фиброзной крышки из-за уменьшения количества ColI(α 1), основной несущей молекулы внеклеточного матрикса (ВКМ), является механизмом, который делает атерому склонной к разрыву. Расщепленные коллагеназами фрагменты интерстициальных коллагенов становятся доступными для других MMP, включая MMP-3 и MMP-9. Присутствие интерстициальных коллагеназ увеличено в атероматозных (нестабильных) по сравнению с волокнистыми (стабильными) бляшками. Основными клеточными компонентами стенотических поражений являются ГМК и макрофаги. Эндотелиальные клетки (ЭК), ГМК и макрофаги экспрессируют коллагеназы и колокализуются с коллагеном типа I в области плеча (место соединения ядра бляшки с сосудистой стенкой) бляшки [2]. Атеросклероз является локальным проявлением системного заболевания, влияющего на артерии среднего и крупного размера, в котором важную роль играют иммунные факторы [3]. Несколько атерогенных цитокинов и факторов роста, включая фактор некроза опухолей альфа (tumor necrosis factor- α , TNF α), интерлейкин-1 β

(interleukin-1 β , IL-1 β), эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor, PDGF), трансформирующий фактор роста- β (transforming growth factor- β , TGF- β), основной фактор роста фибробластов (basic fibroblast growth factor, bFGF) и ангиотензин II, в том числе секретируемые в каротидной бляшке, участвуют в клеточной пролиферации, миграции и апоптозе и могут регулировать активность и экспрессию MMP и их тканевых ингибиторов (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMP) в атеросклеротической каротидной бляшке [2].

Стеноз каротидной артерии — независимый фактор риска развития ишемического цереброваскулярного заболевания и когнитивного расстройства с распространенностью 9,3% у пациентов старше 70 лет. В европеоидной популяции атеросклероз сонной артерии обычно встречается в месте бифуркации сонной артерии с участием дистальной общей сонной артерии и проксимальных внутренних

Список сокращений

ВКМ — внеклеточный матрикс
ГМК — гладкомышечная клетка
ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИИ — ишемический инсульт
ИМ — инфаркт миокарда
КС — каротидный стеноз
КЭЭ — каротидная эндартерэктомия
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
М-КСФ — макрофагальный колониестимулирующий фактор
ОКС — острый коронарный синдром
ПМН — полиморфноядерные нейтрофильные лейкоциты
СРБ — С-реактивный белок
ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание
ТИМС — толщина интимо-медиального слоя
Х-ЛПВП — холестерин в комплексе с липопротеинами высокой плотности
Х-ЛПНП — холестерин в комплексе с липопротеинами низкой плотности
ФР — фрактальная размерность
ЭК — эндотелиальные клетки
CEUS (contrast-enhanced ultrasound) — ультразвуковое исследование с контрастным усилением
Col I–III (Types I, II, III collagen) — коллаген типа I, II, III
cTnI (cardiac troponin I) — сердечный тропонин I
MMP (matrix metalloproteinase) — матриксная металлопротеиназа
SAA (serum amyloid A) — сывороточный амилоид A
TIMP (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases) — тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ

сонных артерий [6]. Раннее распознавание атеросклеротических поражений, подверженных разрыву, у пациентов с тяжелым каротидным стенозом (КС) является важной клинической задачей для предотвращения ИИ. Различные патофизиологические механизмы ответственны за прогрессирова-

ние и нестабильность бляшек, такие как деградация компонентов внеклеточного матрикса, усиленная воспалительная реакция и неоваскуляризация. Эти особенности являются основной причиной разрыва бляшки и, как следствие, неврологических симптомов. Именно поэтому ММР и воспалительные факторы могут также служить в качестве маркеров у пациентов с нестабильным КС высокой степени тяжести [7]. Более чем у 20% пациентов с КС <50% сужения просвета сонной артерии обнаружены сложные бляшки (наличие очагов кальцификации, кровоизлияния, разрыв фиброзного колпачка). Почти во всех сонных артериях со стенозом <50% имеется бляшка с липидным некротическим ядром, в 1/3 артерий — внутрибляшечное кровоизлияние [8].

Стабильность каротидных бляшек

Оптимизированная стратификация риска настоятельно необходима для отбора очень немногих пациентов, кандидатов на каротидную эндартерэктомию (КЭЭ), до клинических событий, вызванных нестабильностью бляшек [9]. Нестабильность каротидных бляшек коррелирует с риском церебрального инфаркта [10]. Поскольку исследователи часто приравнивают неврологические симптомы к нестабильности бляшек, важно отметить, что разные биомаркеры могут быть связаны либо с неврологическими симптомами, либо с нестабильностью бляшки. Однако не все ИИ вызваны нестабильными бляшками. Только 15–20% всех ИИ объясняют атеросклеротическим КС. Биомаркеры, которые значимо различаются у пациентов со стабильными и нестабильными бляшками, имеют большую ценность по сравнению с маркерами, соответствующими симптомам [7].

Состав каротидной бляшки является основным фактором, определяющим риск церебральной ишемии. С патофизиологической точки зрения, переход от стабильной к нестабильной атеросклеротической бляшке является следствием сложных молекулярных и клеточных механизмов [11, 12]. Нестабильные бляшки, склонные к разрыву, характеризуются большим липидным некротическим ядром, покрытым тонким фиброзным колпачком. В таких уязвимых бляшках количество ГМК снижается посредством индукции апоптоза, главным образом, воспалительными макрофагами и лимфоцитами. Как следствие, количество компонентов ВКМ, секретируемых ГМК, уменьшается, а фиброзный колпачок истончается. Апоптоз макрофагов также способствует истончению фиброзного колпачка и увеличению некротического ядра. Эффективное удаление апоптотических клеток фагоцитами нарушается, что приводит к на-

коплению апоптотических клеток и снижению противовоспалительного воздействия фагоцитов [9].

ВКМ, состоящий в основном из фибриллярных интерстициальных коллагенов и эластина, играет важную роль в поведении как первичных, так и рестенотических поражений сосудистой стенки. Изменения в составе ВКМ играют важную роль в атерогенном процессе, в частности, реорганизация ВКМ является ключевой характеристикой гипертензивного сосудистого ремоделирования. Макромолекулы ВКМ, в частности коллагенов ColI(α 1) и ColIII(α 1), которые синтезируются главным образом ГМК, являются основными компонентами атеросклеротических бляшек и обеспечивают прочность волокнистой крышки бляшки на растяжение. Коллагеназы семейства MMP деградируют ColI(α 1) и ColIII(α 1), что приводит к потере устойчивости к механическим нагрузкам и разрыву волокнистого колпачка бляшки. Разрыв атеросклеротической бляшки — решающий фактор в развитии ИМ и ИИ [2].

Активация тирозинкиназного рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) связана с физиологией и патофизиологией сердечно-сосудистой системы, а ингибирование активности EGFR — потенциальная терапевтическая стратегия лечения ряда сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так как уровень EGF в плазме позитивно коррелирует с диастолическим артериальным давлением и жесткостью сонной артерии, а его повышение индуцирует гипертрофическое ремоделирование сонной артерии. Вклад EGFR в развитие атеросклероза у человека подтверждается повышенной экспрессией лигандов EGFR клетками, вовлеченными в атерогенез [13, 14]. EGFR и его лиганды, включая EGF, присутствуют в атеросклеротических бляшках и играют важную роль в судьбе бляшки. V.H. Rao и соавт. [2] исследовали функциональное влияние EGF и EGF-регулируемых MMP на интерстициальные коллагены и стабильность каротидных бляшек, а также на ГМК из каротидных бляшек, удаленных при КЭЭ у пациентов с бессимптомным/стабильным и симптоматическим/нестабильным КС. Анализировали транскрипты и белки MMP-9, MMP-1, EGFR, коллагенов ColIII(α 1) и ColIII(α 1) в ГМК, выделенных из каротидных бляшек и обработанных EGF. Обработка EGF значительно уменьшает экспрессию мРНК коллагенов ColI(α 1) и ColIII(α 1) в ГМК из каротидных бляшек, причем эффект EGF на экспрессию EGFR, MMP-9, MMP-1, ColI(α 1) и ColIII(α 1) в 3–4 раза сильнее в ГМК из каротидных бляшек симптоматических пациентов, чем бессимптомных. Ингибиторы EGFR

(например, соединение AG1478) подавляют EGF-индуцированную экспрессию MMP-9 и активируют продукцию ColI(α 1) и ColIII(α 1) в ГМК обеих групп. Таким образом, установлен механизм, с помощью которого MMP-1 и MMP-9, индуцированные активацией EGFR, деградируют интерстициальные коллагены, что приводит к нестабильности бляшек у пациентов с КС. Избирательная блокада как EGFR, так и MMP-9 может быть новой стратегией стабилизации уязвимых к разрыву бляшек у пациентов с КС [2].

Большинство исследований, оценивающих стабильность бляшки, основаны на качественных классификационных схемах, не имеющих стандартизации, что приводит к противоречивым результатам. У бессимптомных субъектов с КС измеряли концентрацию в плазме холестерина в комплексе с липопротеинами низкой плотности (Х-ЛПНП), холестерина в комплексе с липопротеинами высокой плотности (Х-ЛПВП) и триглицеридов и проводили фрактальный анализ во всех сегментах сонной артерии, пораженных атеросклерозом. Фрактальный анализ — это новый, легкодоступный, воспроизводимый и недорогой метод количественного измерения нестабильности бляшки, который измеряет пространственную сложность и может помочь в более тонком морфологическом описании бляшки. Фрактальная размерность (ФР) является мерой неравномерности профиля бляшки на ее длинной оси, которая не зависит от других характеристик бляшки. ФР — безразмерная величина, которая показывает, как анализируемая структура заполняет пространство: чем выше ФР, тем более сложным и нерегулярным является объект. Как способ количественной оценки нерегулярности каротидной бляшки ФР негативно коррелирует с плазматическими уровнями Х-ЛПВП и позитивно — с уровнем триглицеридов крови. Корреляция между уровнями ЛПВП и ФР бляшки отражает роль ЛПВП в приобретении морфологических признаков нестабильности. Кроме того, ФР коррелирует с отношением триглицеридов к ЛПВП в плазме, известным маркером высокоатерогенной дислипидемии. Анализ чувствительности к терапии, снижающей уровень липидов, показал, что между пациентами, принимающими и не принимающими статины, отсутствует разница по ФР бляшек. В многофакторном анализе с поправкой на использование статинов уровень Х-ЛПВП и отношение триглицеридов к ЛПВП в плазме оставались значимо ассоциированными с ФР. Анализ соотношения факторов риска показывает повышенную ФР в контексте дерегулированного профиля липидов, придавая фрактальному анализу биологиче-

ский смысл. Негативная корреляция между Х-ЛПВП и ФР бляшки соответствует ассоциации между низкими плазматическими уровнями Х-ЛПВП и морфологическими особенностями каротидных бляшек высокого риска. Низкий уровень циркулирующего Х-ЛПВП и, как следствие, снижение экспорта холестерина из макрофагов бляшек приводят к накоплению в бляшке пенистых клеток, которое коррелирует с неровностью поверхности атеросклеротических бляшек [15].

Роль воспаления

Атеросклероз является воспалительным заболеванием, а не просто накоплением липидов. Многие воспалительные медиаторы — цитокины, хемокины и рецепторы — играют важную роль в атерогенезе. Считается, что воспалительный инфильтрат вокруг места разрыва бляшки ответственен за дестабилизацию уязвимой бляшки. Воспаление в нестабильной каротидной бляшке вызывает острое церебральное событие. Инфильтрация атеросклеротического поражения иммунными клетками, такими как макрофаги и Т-лимфоциты, может привести к инфаркту миокарда (ИМ) или ИИ [16]. Воспаление стенки кровеносного сосуда является важным компонентом атеросклероза и вызывает отек, рост *vasa vasorum*, инфильтрацию иммунных клеток и высокую метаболическую активность в воспаленных бляшках [17]. Установлено, что в регуляции атерогенеза участвуют адаптивный и врожденный иммунитет. Несколько растворимых и внутрибляшечных воспалительных медиаторов влияют на функции иммунных и сосудистых клеток.

Одной из наиболее изучаемых воспалительных молекул является С-реактивный белок (СРБ), продуцируемый печенью в ответ на инфекцию или повреждение ткани. Сывороточный уровень СРБ <1,0 мг/л в исходном состоянии повышается в 1000 раз в острой фазе иммунного ответа. СРБ может связываться с окисленным или деградированным ЛПНП, активирующим комплемент, и индуцировать экспрессию адгезионных молекул, поглощение Х-ЛПНП макрофагами, и продукцию хемокинов, таких как MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), привлекающих моноциты и другие иммунновоспалительные клетки к артериальной стенке. Учитывая сильную ассоциацию между хроническими воспалительными заболеваниями и повышенным риском заболеваний коронарной артерии, возник вопрос о том, является СРБ «наблюдателем» или активным игроком в атерогенных механизмах [6].

В отличие от данных о положительной ассоциации между воспалением/уязвимостью каротидной

бляшки и циркулирующими биомаркерами воспаления (СРБ, TNF α и IL-6) [18], и в подтверждение данных Н. Grufman и соавт. [17] об отсутствии корреляции между циркулирующими уровнями СРБ и воспалением каротидных бляшек, удаленных при КЭЭ, А. Bonaventura и колл. [6] показали, что внутрибляшечные, но не системные уровни высокочувствительного СРБ (high-sensitive C-reactive protein, hsCRP) коррелируют с признаками воспаления внутри каротидных бляшек, особенно в проксимальной части бляшки, и с уязвимостью каротидной бляшки к разрыву, подчеркивая роль потенциально атерогенного СРБ в разрыве бляшки и тромбозе. Эти авторы исследовали корреляции внутрибляшечных и сывороточных уровней hsCRP с внутрибляшечными воспалительными и сосудистыми клетками у пациентов с тяжелым КС. Одинаковая экспрессия hsCRP обнаруживается на уровне белка во всех образцах проксимальных и дистальных частей каротидных бляшек, несмотря на почти необнаружимые уровни мРНК. Поэтому можно предположить, что СРБ проникает в субинтимальную область бляшки из кровотока. Внутрибляшечный уровень hsCRP позитивно коррелирует с содержанием нейтрофилов, тотальных макрофагов, М1-макрофагов (клетки HLA-DR+) и негативно — с количеством М2-макрофагов (CD163+). Нет корреляции между сывороточным hsCRP и показателями уязвимости бляшки ни в дистальных, ни в проксимальных частях бляшек. Содержание hsCRP >2,9% в бляшке коррелирует с 6-кратным увеличением риска большого сердечно-сосудистого нежелательного события (major adverse cardiac events, MACE) независимо от возраста, пола и использования статинов. Атерогенная роль локальных отложений СРБ способствует привлечению моноцитов/макрофагов и образованию пенистых клеток в бляшке. СРБ участвует в дифференцировке моноцитов человека в провоспалительный фенотип макрофагов М1 и ингибирует фенотип макрофагов М2. Таким образом, внутрибляшечный, но не циркулирующий, СРБ является атерогенным фактором, потенциально полезным для оценки риска ССЗ у пациентов с тяжелым каротидным атеросклерозом.

Проспективное обсервационное исследование биологической активности симптоматических каротидных бляшек у пациентов с КС $\geq 50\%$ и недавним (в течение 24 ч) острым событием, включая малый инсульт, однократную транзиторную ишемическую атаку или повторяющуюся транзиторную ишемическую атаку, проведено с помощью серийного измерения ряда сывороточных и мочевых марке-

ров. Малый инсульт определяли как любой новый неврологический дефицит, который сохраняется >24 ч без необходимости помощи в повседневных делах. Уровни маркеров нестабильности каротидной бляшки, которые отражают активность воспалительного инфильтрата бляшки, такие как белок PAPP-A (pregnancy-associated protein A), hsCRP, MMP, воспалительные цитокины IL-6 и IL-8, TNF α и Т-клеточный маркер CD40L (CD40-ligand), значительно повышены у всех пациентов на момент регистрации. Экспрессия клеточного PAPP-A в каротидных бляшках, удаленных у пациентов, подвергшихся КЭЭ, коррелирует с гистопатологическим состоянием бляшек: PAPP-A значительно выше у пациентов с нестабильными и разорванными бляшками (7,0–7,4 мМЕ/л), чем у пациентов со стабильными бляшками (4,0 мМЕ/л) [19].

Повышенный уровень СРБ в сыворотке отражает тенденцию к разрыву бляшки и высокую атеросклеротическую нагрузку. Уровни hsCRP и IL-6 являются факторами риска развития каротидного атеросклероза и предикторами прогрессирования атеросклероза внутричерепной сонной артерии, ишемического (но не геморрагического) инсульта и смертности после ИИ. Это может сделать hsCRP полезным маркером для определения типа инсульта. На экспрессию СРБ влияет генетический фон. 5 из 7 транскриптов гена *CRP/PTX1* (pentraxin 1) человека кодируют белки. Белок, продуцируемый транскриптом *CRP-001*, известный как СРБ, является членом семейства пентаксинов, высокоустойчивым к протеолизу. Экспрессия гена *CRP* регулируется на транскрипционном уровне цитокинами IL-1, IL-6 и TNF α . В диапазоне 0,5–10 мг/л тест на hsCRP используется для определения низких, но постоянных уровней субклинического воспаления. Полиморфизм гена *CRP* исследован в разных этнических группах. Полиморфизм *CRP 1009A>G* и связанные с ними гаплотипы ассоциированы с более низкими сывороточными концентрациями hsCRP. Полиморфизмы *CRP +1444C/T* и *CRP -757T>C* ассоциированы с симптоматическим КС независимо от традиционных факторов сосудистого риска, генотип *CRP +1444 CC* является фактором риска тяжелого (>70%) КС и дальнейших ишемических событий у пациентов с симптоматическим каротидным атеросклерозом. Некоторые полиморфизмы в других участках генома также влияют на уровень hsCRP. Например, гомозиготный статус Т-аллеля полиморфизма *CD14 -C260T* независимо связан с уровнями hsCRP и придает повышенный ишемический риск [20]. Высокие уровни hs-CRP в сыворотке спо-

собны предсказать наличие каротидной бляшки, но не связаны со степенью стеноза [3].

18-фтордезоксиглюкозная (18F-FDG) позитронно-эмиссионная томография — метод выявления воспаленных атеросклеротических бляшек *in vivo* у пациентов с тяжелым КС. Обнаружена положительная взаимосвязь между интенсивностью воспалительного процесса атеросклеротических поражений, демонстрируемой поглощением 18F-FDG, и уровнями циркулирующих воспалительных маркеров hsCRP, IL-6 и TNF α [18].

Медиаторы костного метаболизма глубоко вовлечены в поздние фазы каротидного атерогенеза. Фактор FGF-23 (fibroblast growth factor 23), секретируемый остеоцитами и остеобластами в ответ на гиперфосфатемию, действует как регулятор минерального обмена. Уровни FGF-23 связаны с эндотелиальной дисфункцией, сосудистой кальцификацией, артериальной жесткостью и атеросклеротическим риском в целом. Сывороточные и внутривенные уровни FGF-23 оценивали у пациентов с тяжелым КС до и через 30 мин после КЭЭ. На основании гистологических критериев (наличие разрывов или трещин, изъязвления или эрозии, атероматозной микроэмболии, тромбоза и геморрагии в атероме) пациенты были разделены на группы с осложненной и неосложненной бляшкой. У пациентов с осложненными бляшками наблюдаются более высокая внутривенная и сывороточная экспрессия FGF-23 и больший макрофагальный инфильтрат, чем у пациентов с неосложненной каротидной бляшкой. Эти наблюдения подтверждают гипотезу о том, что FGF-23 связан с нестабильностью бляшек при тяжелом КС. Интересно, что хотя уровни FGF-23 в сыворотке повышаются после КЭЭ у пациентов обеих групп, этот подъем значим только у пациентов с осложненной бляшкой [21].

FGF-23 активирует некоторые пути внутриклеточной сигнальной трансдукции, регулирующие секрецию медиаторов воспаления, таких как IL-6 и IL-8. FGF-23 экспрессируется макрофагами, инфильтрирующими осложненные и неосложненные атеросклеротические поражения сонной артерии. Тем не менее не обнаружено существенных различий в сывороточных уровнях IL-6, IL-8, MCP-1 и VEGF между пациентами с осложненными и неосложненными бляшками, то есть их измерение в периферической крови не является полезным для различения пациентов этих групп. Отсутствие связи между FGF-23 и макрофагальными цитокинами, вероятно, указывает на то, что макрофаги действуют не изолированно, а представляют собой один из кле-

точных компонентов, способствующих бляшечным осложнениям. Иммунный процесс, лежащий в основе формирования осложнений бляшек, действительно чрезвычайно сложен и требует взаимодействия различных ветвей иммунного ответа. Такое перекрестное взаимовлияние сигналов в параллельных иммунных путях контролируется регуляторными Т-клетками, которые действуют на различные эффекторы, такие как макрофаги, резидентные клетки, В и Т-лимфоциты. Среди них ключевую роль играют Т-хелперы-17. Несколько эндогенных и экзогенных триггеров, в том числе *Chlamydomphila pneumoniae*, индуцируют высвобождение IL-17, то есть инфекционные агенты могут усилить атерогенный иммунный ответ у пациентов с КС. Учитывая, что макрофаги глубоко вовлечены во все фазы атерогенеза, их цитокины не могут использоваться в качестве отличительных маркеров у пациентов с критической стадией КС. Однако фактор FGF-23, в отличие от других провоспалительных макрофагальных цитокинов, действует на поздних стадиях атеросклеротического заболевания и может использоваться как маркер осложнений каротидной бляшки [21].

Облигатная внутриклеточная грамотрицательная бактерия *C. pneumoniae* может играть важную роль в патогенезе (инициировании и прогрессировании) окклюзионного заболевания периферической артерии. *C. pneumoniae* обнаружена в каротидных бляшках 68% пациентов с внутренним КС, которым была выполнена КЭЭ. Эти патогены заражают несколько типов клеток (миоциты, макрофаги, ЭК и т.д.), не вызывая их апоптоз, но усиливая пролиферацию. Предполагаемым механизмом этого влияния является иммуновоспалительный ответ, который вызывает инфекция *C. pneumoniae*. Хроническая инфекция *C. pneumoniae* может привести к дестабилизации каротидной бляшки. *C. pneumoniae* активирует воспалительные клетки, которые мигрируют в сторону инфекционного очага и продуцируют цитокины. Повышенная концентрация цитокинов приводит к дисфункции сосудистого эпителия и прогрессированию атеросклероза. Цитокины усиливают окислительный стресс, инициируют апоптоз и ингибируют синтез оксида азота — важной защитной молекулы в сосудистой сети. Многофакторный анализ выявил статистически значимую корреляцию между присутствием *C. pneumoniae*, цитокинов TGF- β , FGF, TNF α , VEGF и степенью атеросклероза. Эти факторы могут ускорить развитие атероматозных бляшек и их дестабилизацию. Отсутствие цитокинов в контрольных образцах стенки здоровой каротидной артерии, взятых у молодых доноров, которым был поставлен

диагноз смерти мозга, является признаком здоровой интимы без некроза (TNF α) и необходимости регенерации (VEGF). В контрольных образцах внутренней каротидной артерии *C. pneumoniae* также не обнаружена. Присутствие FGF у некоторых здоровых доноров обусловлено активностью фибробластов интимы, ответственных за синтез эластина и коллагена внеклеточного матрикса. Активированные лейкоциты и ЭК стимулируют миофибробласты к синтезу эластина и коллагена. В конечном итоге это приводит к дестабилизации атероматозной бляшки [22].

Считается, что избирательное удерживание циркулирующих аполипопротеин-B100-содержащих липопротеиновых комплексов в субэндотелиальном пространстве посредством специфических взаимодействий с протеогликанами артериальной стенки является ведущим событием в атерогенезе. Липопротеины представляют собой супрамолекулярные комплексы, которые доставляют нерастворимые липиды из тканей, где они синтезируются, в ткани, которые их метаболизируют или хранят. АпоB100 — основной структурный аполипопротеин липопротеиновых комплексов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности. Липопротеины давно вызывают большой интерес из-за их вовлеченности в атерогенез. Хотя хорошо известно, что высокие уровни X-ЛПНП и низкие уровни X-ЛПВП связаны с повышенным риском развития ССЗ, клинические исследования показывают, что лучшими предикторами являются уровни апо-100 и апоAI. Разработан комплексный метод характеристики аполипопротеинового компонента плазменных фракций липопротеинов очень низкой плотности, ЛПНП и ЛПВП у пациентов, перенесших КЭЭ, для идентификации дифференциально экспрессируемых белков по отношению к здоровым нормолипидемическим субъектам. Протеомный анализ позволил идентифицировать повышенные уровни белка SAA (serum amyloid A) во всех фракциях липопротеинов у пациентов с тяжелым каротидным атеросклерозом, в ЛПНП до 14-кратного количества. SAA накапливается субэндотелиальном пространстве стенки артерии и может оказывать токсичное действие [23].

Сывороточный амилоид А принадлежит к семейству острофазовых белков, синтезируемых главным образом в печени и циркулирующих в основном в ассоциации с ЛПВП. Во время реакции острой фазы концентрация SAA в плазме может возрасти до 1000 раз в результате активации воспалительными цитокинами или пептидными гормонами. Количество SAA увеличено у пациентов с атеросклерозом коронарных и периферических артерий.

Показаны атерогенные эффекты SAA, такие как активация моноцитов и образование пенистых макрофагов, хемотаксис нейтрофилов, усиление секреции провоспалительных цитокинов моноцитами-макрофагами и лимфоцитами, индукция эндотелиальной дисфункции. AP-SAA осаждается в атеросклеротических зонах на всех стадиях развития поражения в ассоциации с областью поражения и площадью иммуноокрашивания на ароAI и ароB100. Экспрессия белка и мРНК SAA продемонстрирована в атеросклеротических бляшках. ЛПНП-ассоциированный SAA представляет собой маркер внутрисосудистого воспаления у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), более чувствительный, чем СРБ и свободный SAA. Продemonстрирована сильная независимая связь между SAA и будущими сердечно-сосудистыми событиями. Увеличение до 14 раз в ЛПНП у пациентов с КС указывает на наличие прогрессирующих каротидных поражений [23].

Интерлейкин IL-33, член семейства IL-1, влияет на многие клетки иммунной системы: стимулирует дифференцировку и выживаемость тучных клеток, продукцию ими провоспалительных цитокинов; стимулирует дегрануляцию, адгезию и выживание эозинофилов, продукцию ими IL-8 и супероксида; активирует базофилы, что приводит к увеличению продукции цитокинов и адгезивности; переключает дифференцировку предшественников остеокластов в альтернативно активированные макрофаги, усиливает продукцию TNF α и IL-6 активированными макрофагами и IL-13-индуцированную поляризацию макрофагов; способствует дифференцировке дендритных клеток из гемопоэтических предшественников, продукции Th-клетками цитокинов Th2-типа. Кроме того, IL-33 активирует ЭК, стимулируя экспрессию хемокина MCP-1, адгезионных молекул ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (vascular adhesion molecule-1) и эндотелиального селектина (E-selectin) в этих клетках, тем самым способствуя адгезии лейкоцитов; активирует экспрессию IL-1 и uPA (urokinase plasminogen activator) в ЭК и способствует uPA-зависимому ангиогенезу. IL-33 увеличивает экспрессию мРНК ростовых факторов ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) человеческими ЭК в 925–1300 раз, М-КСФ (макрофагальный колониестимулирующий фактор) — в 14–300 раз. ГМ-КСФ и М-КСФ активно участвуют в патогенезе расстройств с воспалительным компонентом, в том числе атеросклероза. IL-33, IL-1 β , ГМ-КСФ и М-КСФ, экспрессируемые эндотелиальными клетками, обнаружены в бляшках, изолированных

у пациентов с тяжелым (>90%) КС во время КЭЭ. Таким образом, усиление экспрессии IL-33 и КСФ в ЭК человека может представлять собой дополнительный механизм, посредством которого IL-33 способствует воспалительной активации стенки сосуда [24].

Белок NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) является членом семейства малых внеклеточных белков липокалинов и хранится в гранулах нейтрофилов человека, а также может выделяться макрофагами, гепатоцитами, эпителиальными и другими клетками во время воспаления и травмы. Липокалин NGAL имеет множество функций, регулирующих дифференцировку, апоптоз, выживание, миграцию, инвазию клеток и гомеостаз железа. NGAL — провоспалительный участник атеросклеротического процесса. Статистически значимая корреляция наблюдается между сывороточными уровнями NGAL и показателем тяжести ишемической болезни сердца (ИБС) по шкале SYNTAX (Synergy Between PCI With TAXUS and Cardiac Surgery). Мультивариантный анализ подтвердил значение повышенной сывороточной концентрации NGAL как биомаркера тяжести ИБС и независимого фактора риска ИБС высокой степени тяжести ($p < 0,01$) [25].

Экспрессия NGAL обнаружена в ЭК, ГМК и макрофагах в атеросклеротических поражениях человека. Повышенная экспрессия NGAL в бляшках ассоциируется с нестабильным фенотипом (атероматозным и фиброатероматозным) бляшек, характеризующимся высоким содержанием липидов, большим количеством макрофагов, низким содержанием ГМК и внутрибляшечным кровоизлиянием. NGAL, индуцированный провоспалительными медиаторами в макрофагах, ГМК и ЭК в каротидных бляшках симптоматических пациентов, вовлечен в создание локальной и системной провоспалительной среды, характерной для атеросклероза. Экспрессия мРНК NGAL в бляшках, извлеченных при КЭЭ у пациентов с симптоматическим КС, повышена по сравнению с бессимптомными пациентами ($p < 0,001$). Уровни NGAL выше в нестабильных каротидных бляшках и бляшках с высокими уровнями IL-6 и IL-8. Экспрессия NGAL усиливается под действием IL-1 β , IL-10, IL-17, TNF α , HGF и гипоксии. В экспериментах *in vitro* показано, что NGAL активирует секрецию IL-6, IL-8 и MCP-1 в макрофагах, ГМК и ЭК и, по-видимому, является непосредственным триггером воспалительной среды в атеросклеротической ткани человека, которая, как известно, представляет собой место хронического воспаления. NGAL может связываться с MMP-9 с образованием димерного комплекса NGAL/MMP-9, предотвращая тем самым

деградацию MMP-9 и повышая собственную стабильность. Показаны более высокие уровни NGAL и комплексов NGAL/MMP-9 в бляшках при наличии геморагии внутри бляшки или люминального тромба. Таким образом, хотя NGAL является белком острой фазы, его экспрессия ассоциирована с высокими уровнями MCP-1, IL-6 и IL-8 в атеросклеротической ткани [26].

Среди иммунных клеток, инфильтрирующих атеросклеротические поражения, полиморфноядерные нейтрофильные лейкоциты (ПМН) идентифицированы как важный фактор хронического неспецифического воспаления, возникающего на ранних стадиях атерогенеза. Рост числа циркулирующих нейтрофилов и усиленная продукция ими IL-8 у здоровых людей являются индикатором риска будущего развития ССЗ. Терапия статинами способна отменить, по крайней мере частично, повышенную активность ПМН. Инфильтрация ПМН происходит в хронически воспаленных артериях, а истощение ПМН уменьшает образование бляшек. У пациентов с каротидными бляшками как циркулирующие (цПМН), так и внутрибляшечные (бПМН) нейтрофилы продуцируют хемокин IL-8, ангиогенный фактор VEGF и протеолитический фермент эластазу, способствующую деградации матрикса, ослаблению стенки сосуда и разрыву бляшки. Плотность ПМН в каротидной бляшке коррелирует с плотностью микрососудов в ней и локальной продукцией ферментов, деградирующих матрикс (эластазы и MMP). В каротидных бляшках ПМН локализованы в участках максимального стеноза вблизи новообразованных сосудов (неососудов), их число сильно ассоциировано со склонностью бляшек к разрыву, что указывает на роль ПМН в дестабилизации бляшек. Эти данные объясняют корреляцию между количеством ПМН и сердечно-сосудистой смертностью при каротидном атеросклерозе. Авторы предполагают в качестве рабочей гипотезы, что большее число циркулирующих ПМН увеличивает пул клеток, потенциально доступных для миграции в сосудистую стенку. Таким образом, и цПМН, и бПМН — важный источник эластазы, VEGF и IL-8, который способствует образованию и прогрессированию бляшек ангиогенными эффектами и хемотаксической активностью в отношении воспалительных клеток, таких как моноциты/макрофаги и сами ПМН. Число цПМН является независимым предиктором смертности от всех причин и от ССЗ у пациентов с каротидным атеросклерозом [1].

Известно, что циркулирующие биомаркеры, включая СРБ и IL-6, надежно предсказывают основные сердечно-сосудистые события, включая ИМ.

В большинстве клинических исследований основное внимание уделено взаимосвязи между биомаркерами и субклиническим атеросклерозом [увеличением толщины интимо-медиального слоя (ТИМС) артериальной стенки], который представляет собой раннюю стадию заболевания. Стадия воспаления и/или неоваскуляризации у пациентов с атеросклеротической каротидной бляшкой — это продвинутая стадия заболевания по сравнению с увеличением ТИМС. В настоящее время степень КС используется для прогнозирования риска будущих цереброваскулярных событий у пациентов с атеросклерозом сонных артерий. Однако эта стратегия представляется субоптимальной. Согласно данным эпидемиологических исследований, до 5% женщин и 12% мужчин старше 80 лет страдают от бессимптомного умеренного (50–70%) атеросклеротического КС, 1 и 3% страдают от тяжелого КС, определяемого как уменьшение диаметра сосуда $\geq 70\%$. Хорошо известно, что каротидный атеросклероз создает значительный риск ипсилатеральных цереброваскулярных событий. Около 20% ИИ происходят главным образом из-за разрыва и эмболизации каротидных бляшек. Помимо риска инсульта, наличие тяжелого бессимптомного КС связано со снижением когнитивных функций. Патогенный механизм включает в себя хроническую гипоперфузию и микроэмболию. Идентификация подходящих биомаркеров может обеспечить лучшую стратификацию риска и оптимизацию лечения [1].

В качестве инструментов для оценки риска у пациентов с атеросклеротическими каротидными поражениями предложены несколько сывороточных воспалительных маркеров: фибриноген, сывороточный амилоид А (SAA), IL-6 и фосфолипаза Lp-PLA2 (lipoprotein-associated phospholipase A2), одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в качестве предикторов ИИ. Наиболее широко применяемым в современной клинической практике остается hsCRP, который воспроизводимо прогнозирует риск развития инсульта. Идентификация признаков бляшки *in vivo*, предсказывающих ее прогрессирование или нестабильность, сывороточных биомаркеров, отражающих активность процессов, вовлеченных в рост или дестабилизацию бляшек, могут оказать большую помощь при выборе соответствующего лечения. В таблице приведены данные об ассоциации между каротидным атеросклерозом и биомаркерами [1].

Белок острой фазы пентаксин РТХ3 является атеропротективным при экспериментальном ате-

Таблица. Биомаркеры каротидного атеросклероза [1]

Маркер	Наличие бляшки	Тяжесть стеноза	Симптомы	Неоваскуляризация
hsCRP	++	–	++	НД
Фибриноген	+++	–	НД	НД
sVCAM-1	+	НД	НД	НД
IL-6	+++	–	++	НД
S100A12	+	НД	+	НД
Лейкоциты	++	–	НД	НД
Моноциты	++	–	НД	НД
TNFα	НД	+	НД	НД
Pentraxin-3	НД	+	НД	НД
L-selectin	НД	+	НД	НД
Неоптерин	НД	+	НД	НД
MMP-7	НД	НД	+	НД
s-RAGE	НД	НД	+	НД
T-CD3+HLA-DR+	+	НД	НД	НД
В-клетки CD20+CD69+	+	НД	НД	НД
В-клетки CD19+CD86+	НД	+	+	НД
Длина лейкоцитарных теломер	НД	НД	+	НД
Lp-PLA2	+	НД	НД	НД
FABP4	НД	НД	+	НД

Примечание. «+» — клинически доказанная ассоциация; «–» — ассоциация не установлена; НД — нет данных.

росклерозе, уровни РТХ3 в плазме ассоциированы с наличием бляшек и распространенного сосудистого заболевания. Фибриноген более надежно ассоциирован с наличием бляшки, чем СРБ, sVCAM и скорость седиментации эритроцитов. Уровень IL-6 повышен в сыворотке лиц с КС. Кальцийсвязывающий белок S100A12, участвующий в воспалительном сигналинге, повышен у пациентов с атеросклеротическими поражениями сонных артерий. Примечательно, что ни один из этих маркеров не коррелирует со степенью стеноза. Сывороточные уровни TNFα и L-селектина, лектинподобной адгезионной молекулы поверхности лейкоцитов ассоциируются с размером бляшек [1].

Маркеры воспаления и нестабильность бляшки. Сосудистое воспаление не только играет важную роль в развитии атеросклероза, но и способствует острому началу тромботических осложнений [23]. Бляшки с более высоким риском острого атеротромботического или атероэмболического события, включая инсульт и острый ИМ, то есть нестабильные бляшки, имеют некоторые отличительные особенности, такие как более тонкая фиброзная крышка, лежащая на большом некротическом ядре, и сильная внутривенная воспалительная реак-

ция. Нестабильность бляшки, оцененная с помощью магнитно-резонансной томографии, коррелирует с активацией цитокинов IL-6 и TNFα, маркеров активации эндотелия E-cadherin и VCAM-1, а также воспалительных маркеров hsCRP и РТХ3. Уровень неоптерина в сыворотке, продукта катаболизма гуанозинтрифосфата, секретируемый активированными макрофагами, коррелирует с наличием каротидных поражений со сложной морфологией, которая указывает на уязвимость бляшек у пациентов со стабильной ИБС. Установлена ассоциация между гистологическими признаками нестабильности каротидной бляшки и сывороточными уровнями циркулирующих MMP-1, MMP-7, TIMP-1 и IL-8. MMP, деградирующие ВКМ, играют ключевую роль в ремоделировании сосудов при ССЗ, а также в процессе дестабилизации бляшек [27].

Маркеры воспаления и неврологические симптомы. Цитокин IL-6 воспроизводимо ассоциируется с наличием симптоматического КС. Растворимая форма макрофагального рецептора CD36, участвующего в поглощении ЛПНП, коррелирует с наличием неврологических симптомов и ультразвуковых признаков уязвимости бляшек. Интересно, что бессимптомные и пациенты с неврологической симп-

томатикой не отличались по уровням СРБ, гликозилированного гемоглобина и липидному профилю. Плазматический уровень suPAR (soluble urokinase plasminogen activator receptor, растворимая форма рецептора, секретируемая ЭК и иммунными клетками путем протеолитического расщепления клеточно-поверхностного рецептора в воспалительной среде) выше у пациентов с симптоматическим КС, чем у бессимптомных пациентов. Другой растворимый рецептор конечных продуктов гликозилирования (receptor for advanced glycosylation end products, RAGE) ассоциирован с наличием симптомов у пациентов с каротидным атеросклерозом [1].

Циркулирующие липиды, воспаление и прогрессирование бляшки. Уровень Х-ЛПНП считается одним из наиболее важных факторов риска развития атеросклеротической бляшки, фармакологическое снижение воспаления сосудов повышает стабильность бляшек за счет снижения уровней Х-ЛПНП [28]. При этом у многих людей с признаками атеросклеротического заболевания уровень Х-ЛПНП находится в нормальном диапазоне, хотя они могут иметь измененную структуру фракций липопротеинов. Концентрация sdLDL (small dense low-density lipoprotein) связана с повышенным риском ССЗ и прогрессированием атеросклероза коронарных и сонных артерий. Липопротеины TGRL (triglyceride-rich lipoprotein) и sdLDL независимо предсказывают увеличение каротидной ТИМС и ассоциированы с воспалительной активацией периферических мононуклеаров и ЭК. Эти данные свидетельствуют о том, что содержание холестерина и триглицеридов в липопротеинах определяет специфические классы липопротеинов с атерогенными и воспалительными свойствами [1].

Молекула FABP4 (fatty acid binding protein 4), связанная с воспалением и липидным метаболизмом, идентифицирована как один из участников кардиометаболических нарушений, включая липотоксический стресс в макрофагах и связанное с ними воспаление. Генетический вариант низкой экспрессии FABP4 (FABP4 -87TC, rs77878271) у пациентов с прогрессирующим каротидным атеросклерозом ассоциирован с более низким уровнем общего холестерина. У носителей этого аллельного варианта с ожирением показана уменьшенная ТИМС артериальной стенки и более низкая распространенность каротидных бляшек [29]. Плазматические уровни FABP4 выше у пациентов с каротидным атеросклерозом как в циркуляции, так и внутри атеросклеротического поражения, чем у пациентов, перенесших инсульт другого происхождения. Кроме того, экспрессия FABP4 коррелирует с маркерами клеточ-

ной поверхности моноцитов/макрофагов CD36, CD68 и CD163, а также с наличием Т-клеток CD4+ в бляшке [1].

Метаболическое воспаление может быть связано с изменением профиля таких циркулирующих цитокинов как адипокины (резитин, лептин и адипонектин) [28, 30].

Циркулирующие лейкоциты и прогрессирование бляшки. Анализ циркулирующих лейкоцитов — ценный инструмент оценки и иммунновоспалительного статуса пациента. Субпопуляции лимфоцитов и моноцитов могут быть изменены у пациентов с атеросклерозом. Увеличенное количество нейтрофилов повышает относительный риск сердечно-сосудистой смерти вдвое у пациентов с КС >50% [31]. У пациентов с неврологическими симптомами обнаружены признаки активации моноцитов, в частности, они экспрессируют высокие концентрации адгезионных молекул CD11b и тромбоспондина 1. Эти маркеры коррелируют с наличием моноцитарно-тромбоцитарных агрегатов, которые участвуют в патогенезе атеросклероза и атеротромбоза [32]. У пациентов с КС активированы Т- и В-лимфоциты CD3+ HLA-DR+ и CD20+ CD69+, экспрессия MMP-9 в мононуклеарных клетках периферической крови [33], а также экспрессия CD74 (В-клеточный полипептид главного комплекса гистосовместимости) [34]. Количество циркулирующих В-клеток CD19+ CD86+ коррелирует со степенью КС и риском развития инсульта [35]. Показана ассоциация между укорочением лейкоцитарных теломер, прогрессированием каротидного атеросклероза и частотой сердечно-сосудистых событий [36].

Циркулирующие маркеры воспаления и толщины интимо-медиального слоя. Увеличение ТИМС считается ранним признаком доклинического атеросклероза. Уровни IL-6, hsCRP, фибриногена и моноцитов в плазме крови ассоциированы с ТИМС. Между пациентами с субклиническим атеросклерозом и пациентами с каротидными бляшками нет существенных различий в уровнях hsCRP в бляшке. Метаанализ 20 исследований (49097 пациентов) показал значимую связь между ТИМС и сывороточными уровнями hsCRP, фибриногена и лейкоцитов [37], MMP-10 [38]. Мультиэтническое исследование атеросклероза (Multiethnic Study of Atherosclerosis, MESA) продемонстрировало большее количество Т-клеток памяти CD3+ CD4+ CD45RA-CD45RO+ CCR7- и меньшее количество наивных Т-клеток у пациентов с увеличенной ТИМС [38].

Маркеры воспаления и терапевтическое вмешательство. Помимо основного эффекта на сниже-

ние холестерина, высокодозная терапия статинами снижает концентрацию циркулирующих маркеров воспаления. Показана связь между снижением холестерина ЛПНП и исчезновением признаков воспаления каротидной бляшки. В настоящее время выбор лечения каротидных бляшек зависит от тяжести стеноза. Определение воспалительного и иммунного профиля, основного патогенного элемента в развитии атеросклеротического заболевания, может привести к лучшей стратификации бессимптомных пациентов. В частности, основные цитокины, такие как IL-6 и TNF α , достоверно предсказывают наличие и характеристики бляшки, в то время как MMP, по-видимому, участвуют в ее дестабилизации [1]. Таким образом, воспалительные факторы могут коррелировать с прогрессирующим КС, однако, недостаточно специфичны для выявления нестабильных бляшек [7].

Симптоматический статус каротидного стеноза

Термин «бессимптомный» КС использовался для обозначения пациентов без ипсилатеральных симптомов, а также пациентов с предшествовавшими симптомами без неврологических событий в период ≥ 6 мес. Изучение данных предыдущих исследований дает основания предполагать, что использование различных определений симптоматического статуса КС может значительно влиять на результаты. Именно поэтому всех пациентов с историей КС-ассоциированных симптомов следует считать симптоматическими. Порог в 6 мес для дискриминации пациентов с давними и недавними симптомами обоснован тем, что большинство каротидных бляшек стабилизируется в течение 6 мес после неврологического события [39].

Каротидные бляшки могут подвергаться нескольким эпизодам разрыва и тромбоза и оставаться при этом клинически молчащими. Стратификация риска у бессимптомных субъектов с атеросклеротическим экстракраниальным стенозом внутренней каротидной артерии является серьезной проблемой современной неврологии и сосудистой медицины. В общей популяции у 10–15% пациентов в возрасте старше 55–60 лет имеется значительный ($\geq 50\%$) КС. Дестабилизация каротидной бляшки и разрыв с образованием тромба являются причиной 20–25% случаев ИИ вследствие эмболизации ипсилатеральных внутричерепных артерий и/или увеличения тяжести стеноза, приводящих к нарушению гемодинамики. Трансформация бессимптомного КС в симптоматический происходит не часто ($\approx 0,3$ – $2,0\%$ случаев в год), $\approx 80\%$ инвалидизирующих инсультов проис-

ходит без каких-либо предупреждающих сигналов. Имиджинговые исследования в значительной степени неэффективны для стратификации бессимптомных субъектов с КС в отношении риска развития инсульта [39].

У больных КС на современной фармакотерапии (статины и ингибиторы ангиотензинпревращающего гормона) медианные значения общего холестерина и Х-ЛПНП не отличаются. Уровни Х-ЛПВП значительно ниже ($p < 0,001$), а триглицеридов выше ($p = 0,03$) при симптоматическом КС, чем при бессимптомном. Уровни IL-6, hsCRP, остеопротегерина и липопротеинассоциированной фосфолипазы A2 (Lp-PLA2) выше у симптоматических больных, а TIMP ниже по сравнению с бессимптомными. Несмотря на то, что повышение уровней остеопротегерина и Lp-PLA2 указывает на дестабилизацию каротидной бляшки, и значимые различия в уровнях IL-6, TIMP и триглицеридов между симптоматическими и асимптоматическими субъектами, в мультипараметрической модели эти биомаркеры не были независимыми маркерами трансформации бессимптомного статуса КС в симптоматический, и их добавление к Х-ЛПВП не обеспечило дополнительной информативности по сравнению с одним Х-ЛПВП. Низкий уровень Х-ЛПВП является единственным независимым предиктором неврологических симптомов КС, что согласуется с ассоциацией между низким Х-ЛПВП и фенотипом нестабильной каротидной бляшки. Низкий уровень Х-ЛПВП увеличивает вероятность ассоциированных с КС симптомов в 1,8 раза. Повышенный уровень Х-ЛПВП защищает от прогрессирования внутричерепного атеросклероза. Низкое отношение ЛПВП/ЛПНП связано с повышенным содержанием липидов и сниженным содержанием фиброзного содержимого, предрасполагающим атеросклеротическую бляшку к симптоматической трансформации. Эти данные позволяют использовать уровень Х-ЛПВП в рутинной стратификации лиц с бессимптомным КС в группы риска. Низкий уровень Х-ЛПВП — потенциальная терапевтическая мишень у пациентов с КС.

Однако сегодня фармакологическая интервенция, повышающая уровень Х-ЛПВП клинически неэффективна и не снижает риск симптоматической трансформации каротидных бляшек [39].

Экспрессию сывороточных IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, MMP-8, MMP-9, TNF α , hsCRP и VEGF у симптоматических и бессимптомных пациентов с внутренним КС $\geq 70\%$ измеряли до и через 1; 6 и 24 ч после КЭЭ. Оценку тканевых биомаркеров (IL-1 β ,

IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, MMP-8, MMP-9, TNF α и VEGF) проводили в удаленных каротидных бляшках. Пиковые значения сывороточной концентрации MMP-8, MMP-9, IL-6 и IL-10 наблюдались через 6 ч после КЭЭ, hsCRP, TNF α и VEGF — через 24 ч после КЭЭ. У симптоматичных пациентов выявлены более высокие сывороточные концентрации MMP-8, MMP-9, IL-1, IL-4, IL-8, hsCRP и TNF α и более высокие тканевые концентрации MMP-8, MMP-9, IL-1 β , IL-6 и VEGF, чем у бессимптомных пациентов. Обнаружена значительная разница между симптоматическими и бессимптомными пациентами по тканевым уровням IL-6 (30,95 и 9,33 пг/мл соответственно, $p=0,028$). Системный и тканевой воспалительный ответ возникает даже после КЭЭ, судя по активности цитокинов через 6 и 24 ч после КЭЭ. Симптоматические пациенты демонстрируют более высокие сывороточные и бляшечные концентрации воспалительных биомаркеров по сравнению с бессимптомными пациентами [40].

Каротидная эндартерэктомия: до и после

Каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) — метод профилактики ИИ [41]. Цель вмешательства — остановить эмболизацию нестабильной бляшкой каротидной бифуркации, которая является наиболее распространенным патогенным механизмом церебральной ишемии из-за атеросклероза сонных артерий. Однако неинвазивное распознавание нестабильных бляшек на ранних стадиях и до начала острого клинического события остается проблематичным. Большинство специалистов, участвующих в лечении инсульта, неохотно предпринимают операцию на сонной артерии сразу после инсульта и откладывают ее на 4–8 нед., опасаясь геморрагической трансформации церебрального инфаркта [19]. Польза от КЭЭ максимальна у пациентов с неврологическими симптомами, оперированных в течение 2 нед. после цереброваскулярного события. В руководстве SPREAD [42] рекомендуется проводить каротидную хирургию как можно раньше — в течение 2 нед. после события — пациентам с транзиторной ишемической атакой, малым инсультом или стабилизированным неврологическим дефицитом; в то время как пациентам с инвалидизирующим инсультом или крупноочаговым инфарктом и/или отеком мозга при КТ-сканировании ранняя КЭЭ не рекомендуется. Однако это неприятие раннего лечения после острого инсульта не является оправданным. Анализ профилактики инсультов (на 1000 КЭЭ за 5 лет) показал, что эффективность операции быстро снижается с течением времени, прошедшего

с момента последних неврологических симптомов. Польза КЭЭ, по-видимому, зависит не только от степени КС, но и от задержки операции после манифестации, в связи с чем сделан вывод, что в идеале эта процедура должна быть выполнена в течение 2 нед. после последних симптомов. Раннее лечение (медикаментозное и/или хирургическое) всех пациентов с транзиторной ишемической атакой или малым инсультом может предотвратить около 80% раннего повторного инсульта [19].

В исследовании P. Jaroslav и соавт. [7] пациенты с КС высокой степени тяжести (>70%), которым назначена КЭЭ, разделены на 4 группы: бессимптомные пациенты со стабильными и нестабильными бляшками и симптоматические пациенты со стабильными и нестабильными бляшками. По данным исследования, уровни MMP-1, MMP-7, MMP-9 и TIMP-1 в сыворотке значительно увеличены у пациентов с неврологическими симптомами и нестабильными бляшками. Они надежно отражают нестабильность каротидных бляшек и риск развития инсульта. Из-за неоднородности атеросклеротических поражений одного маркера недостаточно для надежного прогнозирования развития ИИ, предпочтительнее использование панели биомаркеров. MMP-1, MMP-7 и TIMP-1 ассоциированы либо с симптомами, либо с нестабильностью бляшек, а MMP-9 — главным образом с неврологическими симптомами. Что касается воспалительных факторов, повышенные уровни TNF α и IL-6 связаны с нестабильностью бляшек, повышенные уровни IL-10 наблюдаются только в группе пациентов с симптомами и нестабильными бляшками. hsCRP больше связан с неврологическими симптомами, чем с нестабильностью бляшек, фибриноген — с обоими. Эти данные указывают на патофизиологические различия между клинической симптоматикой и нестабильностью бляшек [7].

Риск церебрального инсульта для уязвимых каротидных бляшек выше, но для их идентификации нет специфических маркеров. Целью исследования было выявление уязвимых каротидных бляшек у пациентов, перенесших КЭЭ. Высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP) и фактор VEGF оценивали перед операцией у пациентов, перенесших операцию на сонной артерии. Нестабильность каротидных бляшек определяли по «биологической уязвимости» с гистологической оценкой бляшек из КЭЭ, оценивая плотность микрососудов, толщину фиброзного колпачка, кальцификацию, воспалительный инфильтрат и липидное ядро, и по «структурной уязвимости» бляшек, удаленных во время КЭЭ или стентирования. Уязвимые бляшки (30%)

коррелировали с более высокими уровнями hsCRP (>5 мг/л, $p=0,01$) и VEGF (>500 пг/л, $p=0,01$) [43].

Риск клинически значимого рестеноза после КЭЭ в течение года наблюдения составляет 2,5%. При прогрессировании каротидного рестеноза может потребоваться повторное вмешательство. Ранний (в течение 24 мес) рестеноз связан с миоинтимальной пролиферацией. Фактор PDGF является основным фактором, ответственным за пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток. Фактор VEGF стимулирует ангиогенный ответ в разных моделях *in vivo*. Выраженное повышение уровней VEGF и PDGF прогнозирует рестеноз, особенно у пациентов, гомозиготных по нормальному аллелю гена маннозосвязывающего лектина *MBL2* по сравнению с пациентами — носителями мутантных вариантов полиморфного гена *MBL2* (pR52C, cC/T, rs5030737; pG54D, cG/A, rs1800450; pG57E, cG/A, rs1800451). Каждый вариант уменьшает количество функциональных субъединиц MBL у гетерозиготных лиц в 5–10 раз, а у гомозигот присутствуют только малые количества дисфункционального MBL. Через год после операции клинически значимый ($>70\%$) рестеноз наблюдался у 5% пациентов. Анализ соотношения между значениями Δ VEGF и Δ PDGF и рестенозом обнаружил высокосignимую корреляцию у пациентов с нормальным генотипом по MBL. Напротив, корреляция не обнаружена у пациентов с любыми вариантами гена *MBL* [44].

КЭЭ, удаляя атеросклеротическую бляшку со стенки сосуда, обнажает интиму, состоящую главным образом из ГМК, белков ВКМ и воспалительных клеток. Ишемия/реперфузия каротидной артерии во время операции сопровождается выбросом PDGF и VEGF. Оба фактора роста необходимы для образования матрикса, пролиферации и миграции ГМК и запускают неоинтимальную гиперплазию. Кроме того, во время ишемии/реперфузии активируется лектиновый путь комплемента, инициированный связыванием MBL с внутриклеточными компонентами ЭК. Таким образом, к развитию рестеноза приводят высвобождение ростовых факторов и активация комплемента. После КЭЭ рестеноз встречается прежде всего у пациентов, гомозиготных по нормальному аллелю *MBL2*. Этот генотип связан с высокими уровнями MBL и комплемент-активирующей способностью в сочетании с повышением активности PDGF и VEGF в раннем послеоперационном периоде.

При острых гипоксических состояниях экспрессия PDGF и VEGF повышается и опосредует инициируемый гипоксией ангиогенез. Результаты

экспериментальных исследований и клинических наблюдений однозначно указывают на роль PDGF в миоинтимальной пролиферации, ответственной за рестеноз сонных артерий. Ингибирование рецепторов PDGF антителами, антисмысловыми олигонуклеотидами или низкомолекулярным таргетным ингибитором иматинибом, введенными до экспериментальной артериальной травмы, значительно уменьшает последующую неоинтимальную пролиферацию. Ингибирование рецепторов PDGF трапидилом (триазолопиримидином) успешно использовалось у пациентов для профилактики рестеноза после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики. Подобные, хотя и несколько противоречивые результаты получены о связи между VEGF и рестенозом. VEGF как сильный митоген ЭК может вызвать пролиферацию ЭК и неоваскуляризацию гладкомышечных тканей. Таким образом, ранний каротидный рестеноз ($>50\%$) после КЭЭ с высокой вероятностью встречается у пациентов, гомозиготных по нормальному аллелю *MBL2*, и ассоциирован с выраженным повышением сывороточных уровней VEGF и/или PDGF после операции [44].

Фактор GDF-15 (growth differentiation factor-15), член семейства цитокинов TGF- β , обычно слабо экспрессируется в большинстве паренхиматозных тканей, но во время острофазовых ответов, стимулированных провоспалительными цитокинами IL-1, TNF α и TGF- β , усиленно экспрессируется макрофагами. В каротидных бляшках человека GDF-15 локализован совместно с макрофагами и ГМК и ассоциирован с наличием кальцификации в бляшке. В экспериментальных моделях атеросклероза мышцей дефицит фактора GDF-15 замедляет образование атеросклеротических поражений и повышает стабильность бляшек благодаря нарушению миграции макрофагов и увеличивает отложение коллагена. С другой стороны, повышенный сывороточный уровень GDF-15 является фактором риска ССЗ, а также смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности у здоровых лиц без ССЗ [45].

Фактор GDF-15 значимо ассоциирован с повышением уровня hsCRP. Между циркулирующим GDF-15 и другими циркулирующими воспалительными маркерами (IL-6, TGF- β , TNF α , IL-1), а также циркулирующими факторами VEGFA и IL-10 не обнаружено значимых ассоциаций. Плазматический уровень GDF-15 независимо предсказывает вторичные сердечно-сосудистые атеросклеротические события у женщин ($p=0,005$), проходящих КЭЭ, но не у мужчин ($p=0,5$). Эта ассоциация у женщин оставалась значимой в модели, учитывающей воз-

раст, пол, ЛПВП, триглицериды, историю ИБС, историю периферического вмешательства, неврологические симптомы, контрлатеральный стеноз и скорость клубочковой фильтрации, и в полной модели с добавлением NTproBNP (N-terminal pro b-type natriuretic peptide) и hsCRP ($p=0,007$), что предполагает потенциальное использование GDF-15 в качестве биомаркера для профилактики рецидива у женщин. Добавление плазматического GDF-15 к клинической модели, включающей в себя hsCRP и NTproBNP, увеличивает прогностическое значение IDI (integrated discrimination improvement index) у женщин, но не у мужчин [45].

Воспалительные клетки и макрофаги участвуют в апоптозе ГМК, что объясняет, почему при разрыве фиброзного колпачка во время острого события, такого как инсульт, в избытке обнаруживаются макрофаги и только несколько ГМК. У женщин больше ГМК в бляшках, чем у мужчин, что свидетельствует о большей стабильности бляшки. Считается, что кальцификация усиливает миграцию ГМК, а также играет роль в пролиферации ГМК в процессе атерогенеза. Поэтому прогностическое значение плазматического GDF-15 у пациентов с каротидным атеросклерозом не может быть объяснено характеристиками каротидной бляшки. Морфология атеросклеротической бляшки также отличается у мужчин и женщин: у мужчин субстратом для тромботических событий с большей вероятностью служит разрыв бляшки, тогда как у женщин чаще эрозия бляшек. Механизмы, лежащие в основе эрозии бляшек, указывают на эндотелиальную дисфункцию, которую усиливает GDF-15. Таким образом, высокий уровень циркулирующего GDF-15 предсказывает риск вторичного сердечно-сосудистого события у женщин с тяжелым каротидным атеросклерозом, проходящих КЭЭ. Эта ассоциация может включать в себя эндотелиальную дисфункцию, то есть микрососудистое воспаление, которое чаще наблюдается у женщин, чем мужчин [45].

КЭЭ может вызвать травму мозга, связанную с интраоперационной ишемией/гиперперфузией, включая микро- и макроэмболы, приводящие к ишемическому повреждению и отеку головного мозга. Через 12 и 48 ч после КЭЭ в сыворотке пациентов значительно повышен уровень белка YKL-40 по сравнению с уровнями до операции ($p=0,00032$ и $p=0,00044$ соответственно). Существенной разницы в уровнях сывороточного YKL-40 между симптоматическими и бессимптомными пациентами не выявлено во всех трех измерениях. Установлена достоверная связь между уровнем YKL-40 в сыворотке и возрастом пациентов

($p=0,004$). Вероятно, это связано с тем, что каротидный атеросклероз прогрессирует с увеличением возраста пациентов. Гепарин-, хитин и коллагенсвязывающий провоспалительный гликопротеин YKL-40, известный и как CHI3L1 (chitinase 3-like 1), продуцируют стволовые клетки, нейтрофилы, макрофаги, реактивные астроциты и раковые клетки. Этот белок стимулирует продукцию VEGF, играет роль в ангиогенезе, воспалении, пролиферации и дифференцировке клеток. YKL-40 также является биомаркером повреждения головного мозга при различных неврологических заболеваниях, включая болезнь Альцгеймера, менингит, травму головного мозга и глиому головного мозга. Это означает, что YKL-40 может быть ценным неинвазивным маркером повреждения головного мозга после КЭЭ [41].

Разрыв каротидной бляшки сопровождается резким снижением внутрибляшечной экспрессии микроРНК miR-221, экспрессирующейся в ГМК сосудов. Циркулирующая некодирующая РНК (circR)-284 является потенциальным ингибитором активности miR-221. Сывороточные уровни miR-221 и circR-284 измеряли у бессимптомных пациентов и пациентов с острой симптоматикой (ургентное ишемическое цереброваскулярное событие, связанное с сонной артерией, в течение предыдущих 5 дней), подвергшихся КЭЭ. Сывороточные miR-221 и circR-284 проявляют противоположный временной паттерн экспрессии у пациентов симптоматической группы. Экспрессия miR-221 значительно снижена, circR-284 — повышена у пациентов ургентной группы по сравнению с бессимптомными пациентами. circR-284 обладает сайтом связывания miR-221, экспрессируется в каротидной бляшке и может участвовать в регуляции активности miR-221. Отношение сывороточных уровней circR-284: miR-221, значительно повышенное в ургентной группе ($p=0,0002$), обладает приемлемой чувствительностью и специфичностью относительно обнаружения разрыва бляшки и предложено в качестве биомаркера разрыва каротидной бляшки и инсульта. Это изменение экспрессии позволяет идентифицировать пациентов с недавним (до 5 дней) цереброваскулярным событием. Пара функционально связанных некодирующих сывороточных circR-284: miR-221 предложена в качестве диагностического биомаркера ИИ, связанного с сонной артерией, а также разрыва атеросклеротической бляшки, и в качестве прогностического биомаркера риска инсульта [4, 46].

Несмотря на успешное снижение уровня Х-ЛПНП, существует значительный риск развития атеросклеротического ССЗ, что, в конечном итоге, делает бо-

лее эффективными терапевтическими мишенями другие липиды или липопротеины. Даже у пациентов с тяжелым КС и высоким риском ИИ инфаркт миокарда ответственен за >50% периоперационных смертей и вызывает больше послеоперационных смертей, чем инсульт, снижая этим эффективность КЭЭ, особенно у пациентов с бессимптомным КС. АпоВ является основным аполипопротеином ЛПНП, но присутствует и в липопротеинах средней плотности, что делает его измерение более точной оценкой общей концентрации липопротеиновых частиц и, таким образом, лучшим фактором прогноза сердечно-сосудистого риска у пациентов, перенесших КЭЭ, по сравнению со всеми другими липопротеинами. У пациентов, перенесших КЭЭ по поводу тяжелого стеноза внутренней сонной артерии, отношение атерогенных аполипопротеинов А-II/В показало самую сильную ассоциацию с первичным результатом по сравнению с другими липидными показателями риска, что значительно улучшило прогностическую модель, основанную на сердечно-сосудистых факторах риска, включая ЛПНП, ЛПВП и триглицериды. Это привело к переклассификации 8,9% всех пациентов и 13,6% пациентов с исходной сывороточной концентрацией ЛПНП <100 мг/дл. Отношение А-II/В значительно улучшает прогноз общей выживаемости, в том числе у пациентов с низким уровнем ЛПНП после КЭЭ. Следовательно, это соотношение может обеспечить эффективный диагностический инструмент и терапевтическую мишень для методов снижения липидов [47].

Сопоставление транскриптома каротидных бляшек, удаленных с помощью КЭЭ, с исходными у пациентов связало высокую экспрессию рецептора TLR7 с лучшими результатами лечения и меньшим количеством ишемических сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий в течение 8 лет наблюдения после КЭЭ. Рецепторы TLR (Toll-like receptor) распознают эндогенные молекулы, которые высвобождаются во время повреждения и гибели клеток. Связывание TLR7 бляшек *ex vivo* синтетическим лигандом имиквимодом (низкомолекулярное производное имиквидазохинолинамина, индуктор цитокинов) вызывает дозозависимую секрецию цитокинов IL-10, TNF α , GM-CSF и IL-12/IL-23p40 в Т-клетках, макрофагах и сосудистых ГМК, которую блокирует ингибирование TLR7. Уровни мРНК TLR7 в бляшках коррелируют с экспрессией рецепторов IL-10 ($p < 0,0001$) и GM-CSF ($p < 0,0001$). IL-10 представляет собой иммуносупрессирующий цитокин, препятствующий атеросклерозу. Эти данные показывают, что

TLR7-сигналинг поддерживает противовоспалительный ответ в атеросклеротических бляшках через IL-10, и, наоборот, имиквимод индуцировал дозозависимую секрецию провоспалительных цитокинов, таких как TNF α . GM-CSF увеличивает апоптоз макрофагов в прогрессирующих поражениях. Эти эффекты опосредуются IL-23, который секретируется после активации TLR7 [16].

TLR7 экспрессируется в атеросклеротических бляшках Т-клетками и макрофагами, инфильтрирующими бляшки, и в капиллярных ЭК. Не известно, существует ли общая активация TLR7 во время формирования новых сосудов или она является специфическим для атеросклероза процессом. Первоначально было удивительно, что TLR7 связан с защитными механизмами у пациентов, учитывая то, что активация TLR вредна при атеросклерозе [48]. Тем не менее существует TLR7-зависимый противовоспалительный механизм [49]. Некоторые субпопуляции Т-клеток и макрофагов могут опосредовать заживление, вызывая противовоспалительные реакции [50]. Активация TLR7 модулирует баланс между индукцией и подавлением воспаления. Хотя ответ на эндогенные лиганды TLR7 в бляшках неизвестен, можно предположить, что в атерогенезе это равновесие склоняется в пользу воспаления, а после удаления бляшки TLR7 может быть частью модуляции воспалительных реакций, противодействующей эффекту провоспалительных цитокинов [16].

Диаметр сосудов регулируется L-аргинин/NO-зависимым сигнальным путём. Оксид азота (NO) образуется в процессе превращения L-аргинина в L-цитруллин. Синтез NO может быть блокирован аналогом (метаболитом) L-аргинина — асимметричным диметиларгинином (asymmetric dimethylarginine, ADMA). Способность ADMA ингибировать синтез NO делает его маркером атеросклероза. Уровень ADMA в циркуляции повышается при гипоксии, ИИ и КС [51]. В отличие от L-аргинина, повышенный предоперационный уровень ADMA ассоциирован с плохой церебральной перфузией, предположительно по причине его сосудосуживающих свойств, с дисфункцией эндотелия и более выраженным атеросклерозом, а также с каротидным рестенозом после КЭЭ. Если уровень L-аргинина ниже 35 мкмоль/л, концентрация белка S100B повышается через 24 ч после операции, а уровни лактата, индикатора анаэробного метаболизма мозга, — во время реперфузии [44]. Низкая предоперационная концентрация L-аргинина предсказывает потребность в интраоперационном шунте. Обратная корреляция между дооперационной

концентрацией L-аргинина, с одной стороны, и югулярного лактата и S100B во время зажима сонной артерии, с другой стороны, указывает на нейропротекторные свойства L-аргинина — донора NO. Уровень S100B в сыворотке крови является чувствительным маркером целостности и дисфункции гематоэнцефалического барьера и ишемического повреждения головного мозга даже при клинически неосложненной КЭЭ [52]. L-аргинин влияет на перфузию головного мозга посредством регуляции сосудистого тонуса. Концентрация L-аргинина в сыворотке крови до операции — единственный независимый маркер, который позволяет прогнозировать необходимость интраоперационного шунта во время КЭЭ. Активация L-аргинин-зависимого сигнального пути может быть частью ишемического preconditionирования у пациентов с атеросклерозом и предотвратить гипоксическое повреждение головного мозга, вызванное ишемией/реперфузией во время КЭЭ [44].

Пациентов с уровнем L-аргинина в сыворотке <35 мкмоль/л включили в группу высокого риска декомпенсированного церебрального кровообращения во время поперечного зажима сонной артерии. Важно отметить, что это пороговое значение является крайне низким по сравнению со здоровыми лицами и несет повышенный риск смерти. Тяжесть контралатерального КС не является предиктором шунтовой зависимости во время КЭЭ. Пациенты с уровнем L-аргинина ниже порогового более подвержены анаэробному метаболизму, что выражается в увеличении продукции югулярного лактата и дисфункции ГЭБ или ишемии, выраженной повышением югулярного уровня S100B, даже без клинических осложнений КЭЭ. Результаты данного исследования позволяют предполагать, что у пациентов с предоперационным артериальным уровнем L-аргинина >35 мкмоль/л низка вероятность интраоперационной потребности в шунте. Таким образом, пред- и интраоперационная оценка артериальной концентрации L-аргинина и ADMA может быть клинически целесообразным для предотвращения ишемических инцидентов во время КЭЭ и улучшения клинического исхода [44].

Сердечный тропонин I (сTnI), компонент сократительного аппарата кардиомиоцита, является предпочтительным биомаркером для диагностики ИМ, поскольку обладает высокой тканевой специфичностью и клинической чувствительностью. Даже небольшое повышение уровня сTnI в периоперационном периоде отражает клинически значимое поражение миокарда с ухудшением кардиологического прогноза. Периоперационное повреждение сердца

во время КЭЭ определяли на основании послеоперационного повышения уровня сTnI в отсутствие ишемии миокарда. ИМ определяли по повышению послеоперационного уровня сTnI $>0,5$ нг/мл с болью в груди, ишемическими симптомами или электрокардиографическими показателями ишемии, такими как новая депрессия сегмента ST или повышение сегмента ST ≥ 1 мм в двух или более смежных отведениях. Максимальная частота периоперационного поражения сердца наблюдалась у пациентов с сопутствующей субклинической ИБС (11,5%), но частота периоперационного инсульта и смерти и общая выживаемость у них не отличались от показателей у пациентов без субклинической ИБС. Частота периоперационного повреждения сердца повышена у пациентов с субклинической ИБС (13,6 против 0,5% в общей популяции пациентов ($p < 0,01$), но это не повлияло на общую смертность в течение 4 лет после КЭЭ. Устранение факторов риска и выборочная коронарная реваскуляризация, основанная на регулярном наблюдении за сердечными рисками, могут улучшить исход КЭЭ. Таким образом, пациенты с субклинической ИБС могут пройти КЭЭ с приемлемыми краткосрочными и долгосрочными результатами при условии, что они получают коронарную реваскуляризацию и оптимальное периоперационное лечение [53].

Учитывая распространенность бессимптомной ишемии миокарда после КЭЭ, следует проводить исследования с использованием строго определенных пороговых уровней сTnI. КЭЭ сопровождается повышением уровня сTnI ($>0,5$ нг/мл) в 14% случаев. Проведено сравнение послеоперационного сердечного повреждения, определяемого по повышению уровня сTnI, после КЭЭ у пациентов с низким и высоким хирургическим риском по критериям системы SAPPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy), которая учитывает степень сердечной и дыхательной недостаточности. У всех пациентов перед операцией, а также в 1; 3 и 7-й послеоперационные дни проведены полное кардиологическое обследование и оценка уровня сTnI. Послеоперационные значения уровня сTnI в диапазоне 0,05–0,5 нг/мл классифицировались как ишемия миокарда, значения $>0,5$ нг/мл — как ИМ: 14% пациентов с высоким риском и 9% пациентов с низким риском имели значения сTnI $>0,5$ нг/мл. Все пациенты с повышенными уровнями сTnI были бессимптомными. У всех пациентов после операции значение сTnI увеличилось с пиком в 1-й послеоперационный день. Изменения электрокардиограммы наблюдались у 90% па-

циентов с асимптоматическим повышением сTnI и ни у одного — без повышения [54, 55].

Липопротеин (а) [Lp(a)] представляет собой липопротеин низкой плотности, синтезируемый и секретируемый печенью, и содержит липидное ядро из Х-ЛПНП и аполипопротеина В-100 (основного структурного аполипопротеина ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности [23]), соединенных дисульфидным мостиком. Высокие сывороточные концентрации Lp(a) ассоциированы с ИМ, ИИ и стенозом с обызвествлением аортального клапана. В 24-месячном наблюдении пациенты с тяжелым КС и высокими (>10 мг/дл) уровнями Lp(a), проходящие эндартерэктомию, имели больше случаев ОКС по сравнению с пациентами с низкими (<10 мг/дл) уровнями Lp(a). Не обнаружено достоверной корреляции между уровнями Lp(a) сыворотки и параметрами бляшек, за исключением слабой положительной связи с ГМК в проксимальных участках бляшек. После поправки на пол, наличие дислипидемии и хронической ИБС концентрация Lp(a) ≥ 10 мг/дл оставалась прогностическим фактором ОКС у пациентов с тяжелым КС после КЭЭ [56].

Васкуляризация бляшки

Важным компонентом атерогенеза является образование новых микрососудов внутри стенки больного сосуда — процесс, известный как неоваскуляризация. Прогрессирование атеросклеротического заболевания приводит к внутрибляшечной гипоксии, которая вызывает локальное воспаление и локальную неоваскуляризацию. Новообразованные сосуды (неососуды) в атеросклеротических поражениях способствуют росту и уязвимости бляшек. Именно поэтому идентификация *in vivo* неоваскуляризации атеросклеротического поражения может считаться критерием бляшек высокого риска. Каротидная неоваскуляризация ассоциируется с сывороточным уровнем multifunctional glycoprotein CD146 (MUC18), который участвует в клеточной миграции, ангиогенезе, иммунном ответе и экстравазации лейкоцитов [53]. Показана корреляция между степенью неоваскуляризации бляшек и количеством циркулирующих классических моноцитов CD14+ CD16-CCR2+ [1].

Неоваскуляризация — маркер нестабильности бляшек [57]. Большинство атеросклеротических поражений васкуляризируется, поэтому неососуды также могут способствовать прогрессированию и уязвимости бляшек. Незрелые, негерметичные кровеносные сосуды из нестабильных бляшек растут аномально и, будучи плохо интегрированы

с ГМК, могут способствовать нестабильности бляшки путем облегчения инфильтрации воспалительных клеток и развития геморрагических осложнений. Неоваскуляризация считается самым важным предиктором уязвимости каротидной бляшки. Наличие внутрибляшечных сосудов и внутрибляшечная геморрагия связаны с появлением симптомов в иных случаях длительно протекающих бессимптомных стадий заболевания сонной артерии. В растущей бляшке уменьшенная диффузия кислорода приводит к гипоксии и высвобождению ангиогенных факторов роста. Внутри бляшки образуются сосуды *vasa vasorum* с незрелой структурой. Отсутствие перicytes в этих сосудах увеличивает проницаемость и предрасполагает сосуды к разрыву [9].

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) представляет собой новый инструмент для визуализации каротидных бляшек и внутрибляшечных сосудов и активной реорганизации бляшек с повышенной уязвимостью, а также для характеристики морфологии бляшек с микроизъязвлениями и определения фенотипа высокого риска в период длительного бессимптомного состояния. Метод CEUS с использованием микропузырьков, таргетирующих ключевые в формировании бляшек эндотелиальные молекулы, перспективен для обнаружения каротидного атеросклероза на самых ранних стадиях заболевания. В частности, для обнаружения воспалительного фенотипа бляшки использовали CEUS с микропузырьками, связывающими Р-селектин и VCAM-1, ключевые молекулы трафика лейкоцитов, который является ранней стадией воспалительных процессов, связанных с образованием бляшек. Микропузырьки, таргетирующие Р-селектин и VCAM-1, связываются преимущественно с участками поражений. Использование метода CEUS рекомендовано для оценки атеросклеротических каротидных поражений, подверженных риску разрыва. На более поздней стадии заболевания наиболее изученным параметром для прогнозирования уязвимости бляшек является неоваскуляризация, обнаружить которую помогают микропузырьки, конъюгированные с рецептором VEGFR. Коммерчески доступные микропузырьки для CEUS уже использовались для диагностики у миллионов пациентов и считаются безопасными. Однако есть противопоказания, которые следует учитывать: аллергия на контрастный агент, нестабильная стенокардия, ИМ, острая сердечная недостаточность, значительный сердечный шунт и эндокардит. В настоящее время одобрены и используются в клинической практике четыре

вида микропузырьков второго поколения: Optison (перфлуртрен-белковые микросферы), Definity (перфлуртрен-липидные микросферы), SonoVue (гексафторидные микропузырьки в фосфолипидных капсулах) и Levovist (гранулы, состоящие из галактозы и пальмитиновой кислоты) [9].

Считается, что внутрибляшечное кровоизлияние возникает из-за нарушения тонкостенных микрососудов, выстланных прерывистым эндотелием без поддержки ГМК. Оно является одним из критериев уязвимости бляшек, так как делает каротидные бляшки нестабильными и обычно сопровождается неоваскуляризацией, распространяющейся из vasa vasorum адвентиции через медиа в утолщенную интиму каротидной атеромы. Микрососудистая пролиферация — основной фактор уязвимости бляшек у пациентов с КС. Поэтому важно найти маркер для обнаружения хрупких микрососудов. Образцы, полученные при КЭЭ, окрашивали на эндотелиальные маркеры CD31 (PECAM-1, маркер сосудистых ЭК и тромбоцитов) и CD105 (эндоглин, рецептор TGF- β). Среднее число микрососудов с экспрессией CD31 составляло 5,8, с экспрессией CD105 — 9,2 ($p=0,04$). CD105 является лучшим маркером микрососудов в каротидных бляшках, чем CD31, для оценки нестабильности бляшек коронарной артерии [10].

Внутрибляшечное содержание ГМК, ЭК и воспалительных клеток, уровни ангиогенных факторов VEGF, PDGF, ангиопоэтина и рецептора VEGFR-2 в стабильных и нестабильных бляшках исследовали у пациентов с прогрессирующим КС >70%. По сравнению со стабильными поражениями сонных артерий в нестабильных каротидных бляшках интимальная неоваскуляризация, возникающая из сосудов адвентиции, прилегающей к бляшке, увеличена почти вдвое, что значимо коррелирует с накоплением воспалительных клеток ($p < 0,001$). В нестабильных поражениях уровень VEGF повышен, а ангиопоэтина — снижен по сравнению со стабильными. В крови пациентов с нестабильными бляшками уровень VEGF также выше, чем у пациентов со стабильными бляшками. Значимые корреляции показывают тесную связь между стабильностью бляшек, экспрессией ангиогенных факторов, неоваскуляризацией и воспалением у пациентов с прогрессирующим КС [58].

Для выделения ангиогенных участков ВКМ (содержащего хрупкие CD105-позитивные тонкостенные сосуды) и неангиогенных сосудистых областей (CD105-негативные, покрытые ГМК) бляшек, удаленных во время КЭЭ, и идентификации пат-

терна генной экспрессии использовали лазерную микродиссекцию. Ангиогенные молекулы Notch-3, DLL4 (delta-like-4), Tie-2, ангиопоэтин-1 (Ang-1), рецептор RAGE (receptor for advanced glycation end products) и антиангиогенный фактор эндостатин были активированы в этих участках. Локализация CD105-позитивных микрососудов внутри интимы и совместная локализация Notch-3, DLL4, Tie-2 и Ang-1 в одних и тех же сосудах указывает на множественные/синергетические сигнальные механизмы ангиогенеза. Знание комбинированных эффектов ангиогенных и антиангиогенных факторов может помочь в разработке новых терапевтических средств, предназначенных для стабилизации бляшек или предотвращения их образования при лечении атеросклероза [59].

VEGF является основным ангиогенным фактором, регулирующим рост, функцию и гомеостаз, проницаемость и вазодилатацию сосудов. Нормальный ангиогенез восстанавливает нормоксию стенки сосуда и способствует разрешению воспаления, а патологический усиливает прогрессирование атеросклероза, инфильтрацию макрофагов и толщину стенки сосуда, стабилизируя гипоксию и некроз. В частности, неоангиогенез бляшек способствует их прогрессированию к разрыву. ГМК, расположенные под ранними атероматозными поражениями и стимулированные накоплением липидов в артериальной стенке, приобретая ангиогенный фенотип, могут стать основным источником VEGF. Инфильтрирующие ПМН вносят вклад в локальную продукцию VEGF [1].

Задача, стоящая перед клиницистами, заключается в выявлении пациентов с бессимптомным КС с риском нестабильности бляшек. Предполагается, что локально высвобожденные ангиогенные факторы роста способствуют нестабильности бляшек. В процесс неоваскуляризации вовлечено множество проангиогенных факторов, включая фактор HGF (hepatocyte growth factor), плейотропный цитокин с сильным митогенным и морфогенным действием на различные типы клеток, в том числе ЭК и ГМК. Бляшки, извлеченные при КЭЭ у симптоматических и бессимптомных пациентов, изучены на плотность микрососудов и экспрессию ангиогенных ростовых факторов. Оценили циркулирующие биомаркеры в венозной крови у тех же пациентов и здоровых возрастных контролей. Продемонстрированы (1) бóльшая плотность неососудов в бляшках симптоматических пациентов с повышенной экспрессией фактора HGF и его рецептора MET по сравнению с бляшками бессимптомных паци-

ентов; (2) бо́льшая активация эндоглина (CD105), HGF и MET у пациентов; (3) повышенные сывороточные уровни HGF у симптоматических пациентов по сравнению с бессимптомными пациентами и здоровым контролем (1033 против 78,9 пг/мл, $p=0,002$); (4) снижение сывороточного уровня PDGF у симптоматических пациентов (531 против 1097 пг/мл, $p=0,036$); (5) увеличение экспрессии мРНК HGF в 5 раз ($p=0,001$) и MET в 3 раза ($p=0,011$) в симптоматических и асимптоматических бляшках. Как в симптоматических, так и в бессимптомных бляшках присутствуют MET-позитивные ГМК. Используемая в исследовании технология суспензионных чипов имеет потенциал для идентификации циркулирующих биомаркеров, которые коррелируют с риском разрыва бляшек [5].

Ангиогенез зависит не только от инвазии и пролиферации ЭК, он также требует покрытия сосудистых отростков муральными клетками (перипитами и ГМК) для стабилизации сосудов. Эти процессы координируются многими факторами, включая PDGF и его рецептор. Блокада рецептора PDGF в моделях мыши ингибирует ангиогенез, что согласуется с ролью PDGF в высвобождении проангиогенных факторов и отсутствием муральных клеток. PDGF вызывает приток ГМК на поверхность открытых кровеносных сосудов. В свете этих данных можно предположить, что низкий уровень PDGF у пациентов с неврологическими симптомами по сравнению с бессимптомными пациентами может привести к увеличению количества «протекающих» сосудов и бо́льшей нестабильности бляшек. Таким образом, нестабильность бляшек может быть опосредована индуцируемым HGF образованием новых микрососудов и снижением стабильности сосудов в результате снижения экспрессии PDGF [5].

Выявлена локальная экспрессия гена *HGF* в каротидных бляшках. Учитывая, что фактор HGF регулирует пролиферацию и апоптоз ЭК, его присутствие в бляшках может способствовать атерогенезу. Экспрессия HGF в каротидных бляшках у пациентов с неврологическими симптомами коррелирует с повышением системных уровней HGF у этих пациентов. Показана сильная ассоциация между увеличением числа новых сосудов в каротидных бляшках и инсультом. Повышенная неоваскуляризация в симптоматических бляшках связана с увеличением экспрессии HGF и MET. Наличие HGF в атеросклеротических поражениях и отсутствие в здоровой каротидной артерии свидетельствует о том, что HGF может участвовать в патогенезе этой болезни. HGF стимулирует инвазивность моноцитов и привлече-

ние их в бляшку. Взаимодействие ГМК с моноцитами приводит к продукции HGF клетками обоих типов и поддерживает воспалительную реакцию. Поскольку HGF является мощным ангиогенным фактором, его присутствие в атеросклеротических поражениях способствует неоваскуляризации бляшки и ассоциировано с неоваскуляризованными областями внутри бляшки. Ангиогенез и миграция ЭК через ВКМ требуют его деградации матриксными металлопротеиназами, которые индуцирует HGF. HGF может использоваться в качестве биомаркера для скрининга бессимптомных пациентов с каротидной болезнью средней степени тяжести, а также в качестве терапевтической мишени для таргетирования неоваскуляризации через сигнальный путь HGF/MET [5].

Изменение циркулирующих субпопуляций Т-клеток может отражать локальный иммунный процесс в бляшках. Васкуляризованные каротидные бляшки сильно воспалены. У пациентов с КС исследовали 8 сегментов сонной артерии (общая сонная артерия, каротидная луковица, внутренняя и наружная сонная артерия билатерально). Измеряли общую площадь бляшки и проводили контрастное ультразвуковое исследование (CEUS) с использованием контрастного агента гексафторида серы. Неоваскуляризация (CEUS+) обнаружена в 24% бляшек, и у 68% пациентов было по меньшей мере 1 поражение CEUS+. У каждого пациента количество циркулирующих Т-лимфоцитов CD4+ HLA-DR+ негативно коррелирует со степенью стеноза, неоваскуляризацией (числом поражений CEUS+, $p=0,002$) и общей площадью бляшки. Не обнаружено никакой связи между другими субпопуляциями циркулирующих Т-клетками и неоваскуляризацией, общей площадью бляшки и степенью стеноза. У пациентов с неоваскуляризацией в ≥ 1 бляшке значительно увеличена общая площадь бляшки по сравнению с пациентами с неоваскуляризацией в ≤ 1 бляшке. Число Т-клеток CD4+ HLA-DR+, общее число лейкоцитов и лимфоцитов не связаны с факторами сердечно-сосудистого риска и продолжающимся лечением. Неососуды бляшки высокопроницаемы и способствуют экстравазации лейкоцитов. Соответственно, процент Т-клеток CD4+ HLA-DR+ в 2,6 раза выше среди Т-клеток, изолированных из каротидных бляшек, по сравнению с их долей в крови. Таким образом, показана связь между морфологическими признаками каротидной бляшки, васкуляризацией и Т-клеточными маркерами [60].

Моноциты первыми из лейкоцитов привлекаются в развивающиеся атеросклеротические пораже-

ния. Внутри бляшки моноциты дифференцируются в макрофаги, которые составляют значительную часть клеточных компонентов бляшки. Известно, что моноциты играют ключевую роль в иницировании и прогрессировании атеросклероза и участвуют в дестабилизации бляшек, генерируя сигналы, способствующие воспалению и неоангиогенезу. Субпопуляции моноцитов у пациентов с прогрессирующими атеросклеротическими бляшками могут дифференциально влиять на атеротромбоз и стать новым биомаркером стратификации сердечно-сосудистых рисков. В клиническом исследовании «IMaging Della PLAcca Carotide» (NCT03333330) у пациентов с бессимптомным КС (40–70%) оценивали максимальный стеноз общей сонной артерии, каротидной луковицы и внутренней сонной артерии, общую площадь бляшки и степень неоваскуляризации прогрессирующих каротидных бляшек. Оценивали абсолютное число циркулирующих моноцитов CD14+, классических (CD14^{high}CD16[–]), промежуточных (CD14^{high}CD16⁺) и неклассических (CD14^{low}CD16⁺) моноцитов и Т-лимфоцитов HLA-DR+ в крови. Степень неоваскуляризации бляшки ассоциирована со значительно меньшим количеством циркулирующих моноцитов CD14+ и классических моноцитов независимо от системной воспалительной активности (нормальный уровень hsCRP и IL6). Моноциты фенотипа CD14^{high}CD16⁺ являются лучшими предикторами будущих сердечно-сосудистых событий. Уменьшение числа циркулирующих CD14+ и классических моноцитов CD14^{high}CD16[–] у пациентов с повышенной неоваскуляризацией бляшек может быть следствием их перераспределения из крови в бляшки; однако эта гипотеза не доказана. По мнению авторов, подсчет абсолютного числа клеток может быть важнее, чем определение процентов. Эти данные свидетельствуют о том, что системный воспалительный статус не всегда отражает локальное воспалительное состояние бляшек и что анализ субпопуляций моноцитов может служить новым инструментом для характеристики атеросклеротического фенотипа [57].

Неоангиогенез включает в себя перекрестные связи между различными типами клеток (ЭК, ГМК, моноциты/макрофаги) и связан с активацией ключевых сигнальных путей, в первую очередь путь VEGF/VEGFR, который участвует в пролиферации и миграции ЭК. Повышенная местная продукция VEGF-A описана в уязвимых высокоvascularизованных прогрессирующих каротидных бляшках, обогащенных воспалительными клетками.

Уровни циркулирующего VEGF-A при этом не отражают усиление ангиогенного ответа внутри бляшки на гипоксию [57].

Панель биомаркеров

Несколько циркулирующих биомаркеров вовлечены в симптоматическую трансформацию атеросклеротической каротидной бляшки и ассоциированы с эрозией, воспалением, разрывом бляшек и тромбозом. Поскольку отдельные биомаркеры не обладают достаточной дискриминирующей способностью, чтобы влиять на принятие клинических решений, предложен «многомаркерный подход», способный предоставить клинически полезную информацию [39]. Проблема биомаркеров заключается в том, что они часто влияют друг на друга. Так, если уровень одного из них повышается, другие тоже повышаются. Сочетание таких биомаркеров не обязательно приводит к повышению прогностического значения отдельных факторов. Чтобы создать панель биомаркеров для более надежного прогноза инсульта, необходимы независимые маркеры для повышения общей чувствительности и особенно специфичности. Для этой цели может потребоваться комбинация сывороточных биомаркеров (miR-145 [53], СРБ [61], D-димера и фибриногена [62], sICAM-1, MMP-9, TIMP-1, hsCRP, sVCAM-1 [20], обеспечивающая более эффективный прогностический индекс.

Изъязвление бляшки, обнаруженное при ультразвуковом исследовании, является прямым признаком разрыва бляшки [63]. Изъязвленная каротидная бляшка считается причиной ИИ по механизму локального тромбоза и эмболии из артерии в артерию. Продемонстрированы различные особенности изъязвленной и неизъязвленной каротидной атеросклеротической бляшки. У пациентов с изъязвленными бляшками объем гипоехогенных бляшек и степень стеноза выше, чем у пациентов с неизъязвленными бляшками. Изъязвленная бляшка положительно ассоциирована со стенозом и объемом бляшек после коррективной операции на пол и возраст. Уровни MMP-9 и hsCRP у пациентов с изъязвленными бляшками значимо превышают уровни в группе неизъязвленной бляшки. У пациентов с изъязвленными бляшками степень КС коррелирует с уровнями MMP-9 и hsCRP и вовлечены в патогенез ОИИ. При стенозе $\geq 50\%$ наблюдается значимое повышение уровней MMP-9 и hsCRP по сравнению с КС $< 50\%$ ($p < 0,01$) [8]. Авторы предлагают использовать MMP-9 и hsCRP в качестве мишени адъювантной терапии КС на молекулярном уровне.

В качестве эндокринного органа жировая ткань секретирует широкий спектр медиаторов (адипоцитокинов), которые участвуют в атеросклеротическом процессе. Баланс про- и противовоспалительных адипоцитокинов играет роль в определении риска ССЗ. Среди них лептин ассоциирован с прогрессированием атеросклероза и худшим клиническим исходом, особенно у пациентов с ожирением, а адипонектин является сильным протективным фактором. Продemonстрировано прогностическое значение соотношения уровней сывороточного лептина и адипонектина (LAR) относительно исходов ИИ. Метаболические аномалии (такие как ожирение и диабет) резко влияют на уровни адипоцитокинов в циркуляции, поэтому адипоцитокины могут быть более точными биомаркерами ССЗ у некоторых категорий пациентов, а не в общей популяции. Проведено исследование корреляций уровней адипонектина и лептина, а также LAR с циркулирующими и внутрибляшечными показателями воспаления у пациентов с экстракраниальным внутренним КС высокой степени (>70%), прошедших КЭЭ. Адипонектин отрицательно коррелирует с гликемией, инсулином и С-пептидом (фрагмент молекулы проинсулина), а уровни лептина в сыворотке — положительно. Уровни адипонектина отрицательно ассоциированы с системным, но не внутрибляшечным воспалением (циркулирующими лейкоцитами, нейтрофилами, моноцитами), а также с уровнями MMP-8, MMP-9 и IL-6, что подтверждает протективную роль адипонектина при слабом системном воспалении. Отмечена слабая положительная связь между LAR и циркулирующими лейкоцитами и нейтрофилами. У пациентов с низким уровнем циркулирующего адипонектина ($\leq 2,56$ мкг/мл) увеличено количество лейкоцитов и нейтрофилов по сравнению с группой высокого адипонектина ($> 2,56$ мкг/мл). При этом пороговом уровне пациенты с низким уровнем адипонектина в сыворотке имеют более высокий риск ОКС ($p=0,0003$). Внутрибляшечные липиды негативно коррелируют с циркулирующими уровнями адипонектина и LAR. Уровни адипонектина в сыворотке положительно ассоциированы с концентрациями Х-ЛПВП, циркулирующих маркеров системного воспаления (лейкоцитами, MMP и IL-6) и липидов бляшек, которые являются маркерами нестабильности, и отрицательно — с концентрациями триглицеридов. У пациентов с низкими концентрациями адипонектина показан более низкий уровень общего холестерина и Х-ЛПВП, а также повышенная гликемия по сравнению с пациентами с высоким уровнем адипонектина [64].

Считается, что LAR — более эффективный параметр для оценки риска ССЗ, чем отдельные молекулы. Результаты показывают, что лептин может оказывать более сильное влияние на метаболизм глюкозы, чем липидов. С другой стороны, подчеркивается тот факт, что лептин может играть второстепенную роль в качестве биомаркера сосудистого воспаления у пациентов с тяжелым КС, вопреки тому, что наблюдается у пациентов с ожирением, у которых этот адипоцитокин является валидированным регулятором сосудистого воспаления. Между лептином и внутрибляшечными биомаркерами достоверной корреляции не наблюдалось. Напротив, адипонектин является более перспективным биомаркером сосудистого воспаления у пациентов с прогрессирующим атеросклерозом. Результаты исследования показывают, что высокий уровень адипонектина в сыворотке является защитным при атерогенезе, потенциально ингибирующим проатеросклеротические пути. Уровни адипонектина в сыворотке могут использоваться в качестве предиктора ОКС у пациентов с тяжелым КС. Важно отметить, что эта функция не зависит от других известных факторов, таких как пол, возраст и диабет. Авторы уверены в том, что дисрегуляция адипоцитокинов может быть патофизиологически релевантна более поздним стадиям заболевания [64].

Проведена количественная оценка продукции цитокинов, хемокинов и MMP в клетках, изолированных из каротидных бляшек, для картирования воспалительной среды, ответственной за нестабильность. Количество моноцитов/макрофагов, инфильтрирующих бляшку, связано с уязвимостью бляшек к разрыву, и воспалительный инфильтрат особенно велик в участках эрозии и разрыва бляшек. Продукция *in vitro* ряда медиаторов в нестабильных бляшках симптоматических пациентов значительно выше, чем у бессимптомных, в том числе TNF α , IL1 α , IL-1 β , IL-6, М-КСФ, ГМ-КСФ, MMP-3 и MMP-9, хемокинов CCL2, CCL5, CCL20, CXCL9 и CXCL10, что подтверждает неразрывную связь между воспалением, деградацией матрикса и уязвимостью бляшек к разрыву при атеросклерозе [65].

Классическая (M1) активация в ответ на бактериальный липополисахарид и интерферон IFN γ отражает поляризацию Th1-лимфоцитов. Макрофаги M1 продуцируют провоспалительные цитокины IL-1, IL12 и TNF α . В ответ на воспалительные сигналы генерируется альтернативный (M2) макрофагальный фенотип. Прогрессирование атеросклеротического поражения коррелирует с преобладанием макрофагов M1 над M2. В бляшках присутствуют несколько

внутриклеточных и поверхностных маркеров поляризации макрофагов M1 и M2 и смесь M1/M2 с сегрегацией этих двух фенотипов в разных частях бляшки, причем активация M1 преобладает в зонах, подверженных разрыву. При каротидном атеросклерозе преобладают макрофаги M1. Клетки, изолированные из каротидных бляшек, вызывающих неврологические симптомы, также поддерживают *in vitro* M1-поляризацию макрофагов [66]. Провоспалительные цитокины макрофагального происхождения TNF α , IL1 β и IL-6, факторы ГМ-КСФ и М-КСФ, хемокины CCL5, CCL20 и CXCL9, протеиназы MMP-1, MMP-3 и MMP-9 в симптоматических бляшках экспрессируются на достоверно более высоком уровне по сравнению с бессимптомными. Экспрессия TIMP3 и TIMP4 обнаружена у большинства пациентов, но без существенной разницы между пациентами с симптоматическим и бессимптомным атеросклерозом [65].

Дифференциальная секреция классической триады провоспалительных цитокинов TNF α , IL1 β и IL-6 макрофагального происхождения у пациентов с неврологическими симптомами и без них указывает на важное место этих медиаторов в провоспалительной микросреде атеросклеротической бляшки высокого риска, виновной в появлении неврологических симптомов. Дифференциальная секреция IFN γ -индуцибельных хемокинов CCL5, CXCL9 и CCL20 представляет собой «сигнатуру» IFN γ , которая характеризует каротидную бляшку высокого риска. Важно отметить, что эта цитокиновая/хемокиновая сигнатура симптоматического каротидного атеросклероза соответствует макрофагальному фенотипу M1 [65].

Таким образом, даже изолированные клетки атеромы поддерживают *in vitro* провоспалительное программирование, характерное для поляризации макрофагов M1. Повышенная экспрессия М-КСФ и ГМ-КСФ в нестабильной бляшке указывает на важную роль дифференцировки макрофагов. В частности, ГМ-КСФ придает макрофагам провоспалительные свойства, включая продукцию воспалительных цитокинов, таких как TNF α и IL6, и их участие в патогенезе болезни. Уровни ГМ-КСФ значимо коррелируют с IL1 α , IL1 β и TNF α при атеросклерозе. Следует отметить, что различия в экспрессии цитокинов, хемокинов и MMP были выраженными, несмотря на то, что большинство пациентов в этом исследовании получали длительную терапию статинами. Это говорит о том, что индивидуализированная терапия, направленная на модуляцию воспаления, может обеспечить преимущество по сравнению со стандартным лечением [65].

Дополнительные биомаркеры

Эндотелиальная активация, вызванная воспалением в каротидной бляшке, а также системное воспаление могут способствовать образованию тромбов. Исследование каротидных бляшек, удаленных у пациентов с ИИ, показало, что изъязвление и тромбоз чаще встречаются у пациентов с неврологическими симптомами. Идентификация белков протеома крови, которые влияют на воспаление у пациентов с каротидным атеросклерозом, может дать представление о причине образования тромбов и биомаркеры для выявления пациентов, которым угрожает развитие симптоматического КС. Пациентов с историей предшествующего разрыва каротидной бляшки, проявлявшегося как инсульт или транзиторная ишемическая атака (симптоматические), сравнивали с пациентами без клинических признаков разрыва бляшки (асимптоматические). Анализ сыворотки симптоматических и бессимптомных пациентов, перенесших КЭЭ, и здоровых людей соответствующего возраста выявил 4 дифференциально экспрессирующихся протеина: α (1)-антитрипсин (A1AT), гаптоглобин (HPT), витамин D-связывающий белок (VTDB), экспрессия которых подавлена, и предшественник α (2)-гликопротеина (LRG), который активирован у симптоматических пациентов. HPT и A1AT — острофазовые реактанты, известные как факторы риска инсульта. Гаптоглобин имеет несколько функций, благодаря которым он может служить кофактором симптоматического атеросклероза. Это реагент острой фазы, который связывает свободный гемоглобин, и индуктор противовоспалительных цитокинов. HPT также может связывать гемоглобин с ЛПВП, что делает его потенциально атерогенной молекулой. VTDB (vitamin D binding protein) является основным плазматическим носителем витамина D и его метаболитов. Кроме того, VTDB выполняет другие важные функции, включая утилизацию актина, транспорт жирных кислот, активацию макрофагов и усиление хемотаксиса нейтрофилов и макрофагов. Актиновые нити из поврежденных клеток могут усилить тромбоз. VTDB из активированных ЭК имеет хемотаксическую функцию и служит фактором роста ГKM сосудов. У пациентов, которые были симптоматическими до КЭЭ, более низкие уровни VTDB, что способствует нестабильности атероматозной бляшки. Уровень белка LRG (leucine-rich α_2 -glycoprotein precursor) повышен у симптоматических пациентов, проходящих КЭЭ. Это реагент острой фазы, индуцируемый провоспалительными цитокинами, токсичный для лимфоцитов. Идентификация этих бел-

ков предполагает, что эти биомаркеры могут помочь в выявлении пациентов с высоким риском развития каротидного атеросклероза [66].

Циркулирующие биомаркеры, секретируемые воспалительными клетками и непосредственно участвующие в атерогенезе, такие как неоптерин и sCD163, указывают на уязвимость бляшек к разрыву [57].

Заключение

Идентификация биомаркеров, связанных с атерогенезом, прогрессированием заболевания и признаками нестабильности бляшек, такими как воспаление или неоваскуляризация атеросклеротической каротидной бляшки, может дать новые инструменты для стратификации гетерогенной популяции пациентов на группы риска. Важной причиной ишемического инсульта является трансформация покоящегося атеросклеротического поражения сонной артерии в нестабильную бляшку, уязвимую для разрыва и тромбоэмболии. Большинство атеросклеротических поражений васкуляризируется, и неососуды могут способствовать прогрессированию и уязвимости бляшек. Изучение ассоциаций биомаркеров воспаления и неоваскуляризации и их комбинаций у пациентов с КС в сопоставлении с клиническими данными, такими как неврологические симптомы и/или нестабильность бляшки, позволяет оценить их прогностическое значение для определения риска последующих цереброваскулярных событий. Каротидные бляшки, вызвавшие ишемические неврологические симптомы, характеризуются микросредой, благоприятствующей привлечению воспалительных клеток, провоспалительной поляризации макрофагов и дальнейшему прогрессированию заболевания. Сложные высокорисковые бляшки ассоциированы с повышением экспрессии биомаркеров воспаления. Следовательно, определение циркулирующих воспалительных маркеров имеет потенциал для идентификации людей с нестабильными воспаленными атеросклеротическими бляшками. Ориентация на молекулярную основу образования бляшек может позволить раннее выявление заболевания и улучшить стратификацию риска. Например, повышенные уровни некоторых ММР и hsCRP могут использоваться в качестве дополнительных методов диагностики КС на молекулярном уровне.

Увеличенное число микрососудов в нестабильных бляшках может быть источником активированных эндотелиальных клеток, которые важны для адгезии и активации лейкоцитов. Инфильтра-

ция лейкоцитов и других воспалительных клеток приводит к высвобождению матриксных металлопротеиназ, которые вызывают разрушение бляшек. Морфологическая природа «незрелых» неососудов может облегчить разрыв, что усугубляет провоспалительную микросреду.

Сегодня нет клинически подтвержденных биомаркеров для прогнозирования риска развития инсульта у бессимптомных пациентов. Молекулярная характеристика нестабильного атеросклероза необходима для поиска таргетной терапии, стабилизирующей бляшки. Необходимы новые терапевтические мишени и новые конечные точки для оценки эффективности лечения. Дальнейшие наблюдения, особенно масштабные проспективные клинические исследования, необходимы для оценки значимости таких биомаркеров. Кроме того, правильные пороговые уровни должны быть точно интерпретированы и тщательно переоценены, прежде чем их можно будет использовать в клинической практике.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Список литературы / References

1. Marino F, Tozzi M, Schembri L, et al. Production of IL-8, VEGF and elastase by circulating and intraplaque neutrophils in patients with carotid atherosclerosis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124565. doi: 10.1371/journal.pone.0124565
2. Rao VH, Kansal V, Stoupa S, Agrawal DK. MMP-1 and MMP-9 regulate epidermal growth factor-dependent collagen loss in human carotid plaque smooth muscle cells. *Physiol Rep*. 2014;2(2):e00224. doi: 10.1002/phy2.224
3. Ammirati E, Moroni F, Norata GD, et al. Markers of inflammation associated with plaque progression and instability in patients with carotid atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:718329. doi: 10.1155/2015/718329
4. Bazan HA, Hatfield SA, Brug A, et al. Carotid plaque rupture is accompanied by an increase in the ratio of serum circR-284 to miR-221 levels. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(4):pii: e001720. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.117.001720
5. Chowdhury M, Ghosh J, Slevin M, et al. A comparative study of carotid atherosclerotic plaque microvessel density and angiogenic growth factor expression in symptomatic versus asymptomatic patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;39(4):388–395. doi: 10.1016/j.ejvs.2009.12.012
6. Bonaventura A, Mach F, Roth A, et al. Intraplaque expression of C-reactive protein predicts cardiovascular events in patients with severe atherosclerotic carotid artery stenosis. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:9153673. doi: 10.1155/2016/9153673
7. Jaroslav P, Christian R, Stefan O, et al. Evaluation of serum biomarkers for patients at increased risk of stroke. *Int J Vasc Med*. 2012;2012:906954. doi: 10.1155/2012/906954
8. Sun R, Wang L, Guan C, et al. Carotid atherosclerotic plaque features in patients with acute ischemic stroke. *World Neurosurg*. 2018;112:e223–e228. doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.026
9. Alonso A, Artemis D, Hennerici MG. Molecular imaging of carotid plaque vulnerability. *Cerebrovasc Dis*. 2015;39(1):5–12. doi: 10.1159/000369123
10. Fukumitsu R, Takagi Y, Yoshida K, Miyamoto S. Endoglin (CD105) is a more appropriate marker than CD31 for detecting microvessels in carotid artery plaques. *Surg Neurol Int*. 2013;4:132. doi: 10.4103/2152-7806.119081
11. Folkersen L, Persson J, Ekstrand J, et al. Prediction of ischemic events on the basis of transcriptomic and genomic profiling in patients undergoing carotid endarterectomy. *Mol Med*. 2012;18(1):669–675. doi: 10.2119/molmed.2011.00479
12. Perisic L, Aldi S, Sun Y, et al. Gene expression signatures, pathways and networks in carotid atherosclerosis. *J Intern Med*. 2016;279(3):293–308. doi: 10.1111/joim.12448
13. Forrester SJ, Kawai T, O'Brien S, et al. Epidermal growth factor receptor transactivation: mechanisms, pathophysiology, and potential therapies in the cardiovascular system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2016;56:627–653. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-070115-095427
14. Ulu N, Mulder GM, Vavrinec P, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor PKI-166 governs cardiovascular protection without beneficial effects on the kidney in hypertensive 5/6 nephrectomized rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;345(3):393–403. doi: 10.1124/jpet.113.203497
15. Moroni F, Magnoni M, Vergani V, et al. Fractal analysis of plaque border, a novel method for the quantification of atherosclerotic plaque contour irregularity, is associated with pro-atherogenic plasma lipid profile in subjects with non-obstructive carotid stenoses. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192600. doi: 10.1371/journal.pone.0192600
16. Karadimou G, Folkersen L, Berg M, et al. Low TLR7 gene expression in atherosclerotic plaques is associated with major adverse cardio- and cerebrovascular events. *Cardiovasc Res*. 2017;113(1):30–39. doi: 10.1093/cvr/cvw231
17. Grufman H, Gonçães I, Edsfieldt A, et al. Plasma levels of high-sensitive C-reactive protein do not correlate with inflammatory activity in carotid atherosclerotic plaques. *J Int Med*. 2014;275(2):127–133. doi: 10.1111/joim.12133
18. Poredos P, Spirkoska A, Lezaic L, et al. Patients with an inflamed atherosclerotic plaque have increased levels of circulating inflammatory markers. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(1):39–46. doi: 10.5551/jat.34884
19. Setacci C, de Donato G, Chisci E, et al. Deferred urgency carotid artery stenting in symptomatic patients: clinical lessons and biomarker patterns from a prospective registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35(6):644–651. doi: 10.1016/j.ejvs.2008.02.003
20. Yu H, Huang Y, Chen X, et al. High-sensitivity C-reactive protein in stroke patients — the importance in consideration of influence of multiple factors in the predictability for disease severity and death. *J Clin Neurosci*. 2017;36:12–19. doi: 10.1016/j.jocn.2016.10.020
21. Del Porto F, Proietta M, di Gioia C, et al. FGF-23 levels in patients with critical carotid artery stenosis. *Intern Emerg Med*. 2015;10(4):437–444. doi: 10.1007/s11739-014-1183-3
22. Janczak D, Ziolkowski P, Szydełko T, et al. The presence of some cytokines and Chlamydia pneumoniae in the atherosclerotic carotid plaque in patients with carotid artery stenosis. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2015;69:227–232. doi: 10.5604/17322693.1140498
23. Lepedda AJ, Nieddu G, Zinellu E, et al. Proteomic analysis of plasma-purified VLDL, LDL, and HDL fractions from atherosclerotic patients undergoing carotid endarterectomy: identification of serum amyloid A as a potential marker. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:385214. doi: 10.1155/2013/385214
24. Montanari E, Stojkovic S, Kaun C, et al. Interleukin-33 stimulates GM-CSF and M-CSF production by human endothelial cells. *Thromb Haemost*. 2016;116(2):317–327. doi: 10.1160/TH15-12-0917
25. Katagiri M, Takahashi M, Doi K, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration reflects severity of coronary artery disease in patients without heart failure and chronic kidney disease. *Heart Vessels*. 2016;31(10):1595–1602. doi: 10.1007/s00380-015-0776-8

26. Eilenberg W, Stojkovic S, Piechota-Polanczyk A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with symptomatic carotid atherosclerosis and drives pro-inflammatory state in vitro. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;51(5):623–631. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.01.009
27. Johnson JL, Jenkins NP, Huang WC, et al. Relationship of MMP-14 and TIMP-3 expression with macrophage activation and human atherosclerotic plaque vulnerability. *Med Inflamm.* 2014;2014:276457. doi: 10.1155/2014/276457
28. Norata G, Ballantyne C, Catapano A. New therapeutic principles in dyslipidaemia: focus on LDL and Lp(a) lowering drugs. *Eur Heart J.* 2013;34(24):1783–1789. doi: 10.1093/eurheartj/ehs088
29. Saksi J, Ijas P, Mayranpaa MI, et al. Low-expression variant of fatty acid-binding protein 4 favors reduced manifestations of atherosclerotic disease and increased plaque stability. *Circ Cardiovasc Gen.* 2014;7(5):588–598. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000499
30. Van de Voorde J, Pauwels B, Boydens C, Decaluwe K. Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. *Metab Clin Exp.* 2013;62(11):1513–1521. doi: 10.1016/j.metabol.2013.06.004
31. Mayer FJ, Gruenberger D, Schillinger M, et al. Prognostic value of neutrophils in patients with asymptomatic carotid artery disease. *Atherosclerosis.* 2013;231(2):274–280. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.002
32. Ammirati E, Moroni F, Magnoni M, Camici PG. The role of T and B cells in human atherosclerosis and atherothrombosis. *Clin Exp Immunol.* 2015;179(2):173–187. doi: 10.1111/cei.12477
33. Sternberg Z, Ghanim H, Gillotti KM, et al. Flow cytometry and gene expression profiling of immune cells of the carotid plaque and peripheral blood. *Atherosclerosis.* 2013;229(2):338–347. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.035
34. Martin-Ventura JL, Madrigal-Matute J, Munoz-Garcia B, et al. Increased CD74 expression in human atherosclerotic plaques: contribution to inflammatory responses in vascular cells. *Cardiovasc Res.* 2009;83(3):586–594. doi: 10.1093/cvr/cvp141
35. Mantani PT, Ljungcrantz I, Andersson L, et al. Circulating CD40+ and CD86+ B cell subsets demonstrate opposing associations with risk of stroke. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 2014;34(1):211–218. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302667
36. Baragetti A, Palmen J, Garlaschelli K, et al. Telomere shortening over 6 years is associated with increased subclinical carotid vascular damage and worse cardiovascular prognosis in the general population. *J Int Med.* 2015;277(4):478–487. doi: 10.1111/joim.12282
37. Willeit P, Thompson SG, Agewall S, et al. Inflammatory markers and extent and progression of early atherosclerosis: meta-analysis of individual-participant-data from 20 prospective studies of the PROG-IMT Collaboration. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(2):194–205. doi: 10.1177/2047487314560664
38. Olson NC, Doyle MF, Jenny NS, et al. Decreased naive and increased memory CD4+ T cells are associated with subclinical atherosclerosis: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *PLoS ONE.* 2013;8(8):e71498. doi: 10.1371/journal.pone.0071498
39. Musialek P, Tracz W, Tekieli L, et al. Multimarker approach in discriminating patients with symptomatic and asymptomatic atherosclerotic carotid artery stenosis. *J Clin Neurol.* 2013;9(3):165–175. doi: 10.3988/jcn.2013.9.3.165
40. Gabrile SA, Antonangelo L, Capelozzi VR, et al. Analysis of the acute systemic and tissue inflammatory response following carotid endarterectomy. *Int Angiol.* 2016;35(2):148–156.
41. Iłżecki M, Iłżecka J, Przywara S, et al. Effect of carotid endarterectomy on brain damage markers. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(3):352–359. doi: 10.1111/ane.12607
42. SPREAD. Stroke prevention and educational awareness diffusion. Hyperphar Group: Milano; 2007. 696 p. Available from: <http://www.spread.it/>
43. Fittipaldi S, Pini R, Pasquinelli G, et al. High sensitivity C-reactive protein and vascular endothelial growth factor as indicators of carotid plaque vulnerability. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2016;57(6):861–871.
44. Szabo P, Lantos J, Nagy L et al. l-Arginine pathway metabolites predict need for intra-operative shunt during carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;52(6):721–728. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.10.008
45. Gohar A, Gonçalves I, Vrijenhoek J, et al. Circulating GDF-15 levels predict future secondary manifestations of cardiovascular disease explicitly in women but not men with atherosclerosis. *Int J Cardiol.* 2017;241:430–436. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.101
46. Bazan HA, Hatfield SA, O'Malley CB, et al. Acute loss of miR-221 and miR-222 in the atherosclerotic plaque shoulder accompanies plaque rupture. *Stroke.* 2015;46(11):3285–3287. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010567
47. Duschek N, Stojakovic T, Ghai S, et al. Ratio of apolipoprotein A-II/B improves risk prediction of postoperative survival after carotid endarterectomy. *Stroke.* 2015;46(6):1700–1703. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009663
48. Cole JE, Kassiteridi C, Monaco C. Toll-like receptors in atherosclerosis: a 'Pandora's box' of advances and controversies. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34(11):629–636. doi: 10.1016/j.tips.2013.09.008
49. Dominguez-Villar M, Gautron A-S, Marcken M, et al. TLR7 induces anergy in human CD4+ T cells. *Nat Immunol.* 2015;16(1):118–128. doi: 10.1038/ni.3036
50. Foks AC, Lichtman AH, Kuiper J. Treating atherosclerosis with regulatory T cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(2):280–287. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303568
51. Pekarova M, Koudelka A, Kolarova H, et al. Asymmetric dimethyl arginine induces pulmonary vascular dysfunction via activation of signal transducer and activator of transcription 3 and stabilization of hypoxia-inducible factor 1-alpha. *Vasc Pharmacol.* 2015;73:138–148. doi: 10.1016/j.vph.2015.06.005
52. Arfvidsson B, Nilsson TK, Norgren L. S100B concentrations increase perioperatively in jugular vein blood despite limited metabolic and inflammatory response to clinically uneventful carotid endarterectomy. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(1):111–117. doi: 10.1515/cclm-2014-0283

53. Jia L, Hao F, Wang W, et al. Circulating miR-145 is associated with plasma highsensitivity C-reactive protein in acute ischemic stroke patients. *Cell Biochem Funct.* 2015;33(5):314–319. doi: 10.1002/cbf.3116
54. Galyfos G, Sigala F, Tsioufis K, et al. Postoperative cardiac damage after standardized carotid endarterectomy procedures in low- and high-risk patients. *Ann Vasc Surg.* 2013;27(4):433–440. doi: 10.1016/j.avsg.2012.06.028
55. Galyfos G, Zografos G, Filis K. Regarding “cardiac morbidity of carotid endarterectomy using regional anesthesia is similar to carotid stent angioplasty”. *Vasc Endovascular Surg.* 2015;49(1-2):45–46. doi: 10.1177/1538574415587513
56. Rigamonti F, Carbone F, Montecucco F, et al. Serum lipoprotein (a) predicts acute coronary syndromes in patients with severe carotid stenosis. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(3). doi: 10.1111/eci.12888
57. Ammirati E, Moroni F, Magnoni M, et al. Circulating CD14⁺ and CD14^{high}CD16⁻ classical monocytes are reduced in patients with signs of plaque neovascularization in the carotid artery. *Atherosclerosis.* 2016;255:171–178. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.004
58. Pelisek J, Well G, Reeps C, et al. Neovascularization and angiogenic factors in advanced human carotidartery stenosis. *Circ J.* 2012;76(5):1274–1282. doi: 10.1253/circj.11-0768
59. Slevin M, Turu MM, Rovira N, et al. Identification of a ‘snapshot’ of co-expressed angiogenic markers in laser-dissected vessels from unstable carotid plaques with targeted arrays. *J Vasc Res.* 2010;47(4):323–335. doi: 10.1159/000265566
60. Ammirati E, Magnoni M, Moroni F, et al. Reduction of circulating HLA-DR⁺ T cell levels correlates with increased carotid intraplaque neovascularization and atherosclerotic burden. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(10):1231–1233. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.10.010
61. Shimizu K, Shimomura K, Tokuyama Y, et al. Association between inflammatory biomarkers and progression of intracranial large artery stenosis after ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22(3):211–217. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.07.019
62. Liu LB, Li M, Zhuo WY, et al. The role of hs-CRP, D-dimer and fibrinogen in differentiating etiological subtypes of ischemic stroke. *PLoS One.* 2015;10(2):e0118301. doi: 10.1371/journal.pone.0118301
63. Naylor AR. Identifying the high-risk carotid plaque. *Cardiovasc Surg.* 2014;55(2 Suppl 1):11–20.
64. Liberale L, Carbone F, Bertolotto M, et al. Serum adiponectin levels predict acute coronary syndrome (ACS) in patients with severe carotid stenosis. *Vascul Pharmacol.* 2018;102:37–43. doi: 10.1016/j.vph.2017.12.066
65. Shalhoub J, Viiri LE, Cross AJ, et al. Multi-analyte profiling in human carotid atherosclerosis uncovers pro-inflammatory macrophage programming in plaques. *Thromb Haemost.* 2016;115(5):1064–1072. doi: 10.1160/TH15-08-0650
66. Stoger JL, Gijbels MJ, van der Velden S, et al. Distribution of macrophage polarisation markers in human atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2012;225(2):461–468. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.013

Информация об авторах

Щербак Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор [Sergey G. Scherbak, Dr. Sci. (Med.), Professor]; адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9 [address: 7/9 Universitetskaya Embankment, 199034, Saint Petersburg, Russia]; e-mail: b40@zdrav.spb.ru; eLibrary SPIN: 1537-9822

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5047-2792>

Камилова Татьяна Аскарровна, к.б.н. [Tatyana A. Kamilova, Cand. Sci. (Biol.)]; e-mail: kamilovaspb@mail.ru; eLibrary SPIN: 2922-4404

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6360-132X>

Лебедева Светлана Владимировна [Svetlana V. Lebedeva, MD]; e-mail: dr.lebedeva@gmail.com

Вологжанин Дмитрий Александрович, д.м.н. [Dmitry A. Vologzhanin, Dr. Sci. (Med.)]; e-mail: volog@bk.ru; eLibrary SPIN: 7922-7302

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>

Голота Александр Сергеевич, к.м.н., доцент [Alexander S. Golota, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor]; e-mail: golotaa@yahoo.com; eLibrary SPIN: 7234-7870

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>

Макаренко Станислав Вячеславович [Stanislav V. Makarenko, MD]; e-mail: st.makarenko@gmail.com; eLibrary SPIN: 8114-3984

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1595-6668>

Апалько Светлана Вячеславовна, к.б.н. [Svetlana V. Apalko, Cand. Sci. (Biol.)]; e-mail: svetlana.apalko@gmail.com eLibrary SPIN: 7053-2507

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3853-4185>

<https://doi.org/10.36425/rehab64935>

Опыт реабилитации пациентов после удаления злокачественных новообразований центральной нервной системы: клинический случай

М.В. Штерн¹, Е.В. Полковникова¹, М.В. Петрова^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация

Обоснование. Ранняя реабилитация пациентов после удаления новообразований является актуальной задачей современной реабилитологии. **Описание клинического случая.** Описан пример реабилитации и динамики восстановления у пациентки ФНКЦ РР после удаления глиобластомы. **Заключение.** Пациентам после удаления злокачественных новообразований центральной нервной системы показана ранняя активная реабилитация с целью компенсации неврологического и психического дефицита.

Ключевые слова: международная классификация функционирования; реабилитация; злокачественные новообразования центральной нервной системы; онкология; глиобластома.

Для цитирования: Штерн М. В., Полковникова Е. В., Петрова М. В. Опыт реабилитации пациентов после удаления злокачественных новообразований центральной нервной системы: клинический случай. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(1):131–138. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab64935>

Поступила: 07.03.2021 Принята: 15.03.2021 Опубликована: 04.04.2021

Experience in the Rehabilitation of Patients After Removal of Malignant Neoplasms of the Central Nervous System: A Clinical Case

M.V. Stern¹, E.V. Polkovnikova¹, M.V. Petrova^{1, 2}

¹ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Background. Early rehabilitation of patients after removal of neoplasms is an urgent task of modern rehabilitation. **Clinical case description.** This clinical example describes an example of rehabilitation and dynamics of recovery in a patient after removal of glioblastoma. After removal of a malignant neoplasm of the central nervous system, the patient underwent a course of rehabilitation measures within the framework of hospitalization at the Federal Research Center for Clinical Center of the Russian Federation. **Conclusion.** Patients after removal of malignant neoplasms are shown early active rehabilitation in order to compensate for neurological and mental deficits after removal of neoplasms of the central nervous system.

Keywords: international classification of functioning; rehabilitation; malignant neoplasms of the central nervous system; oncology; glioblastoma.

For citation: Stern MV, Polkovnikova EV, Petrova MV. Experience in the Rehabilitation of Patients After Removal of Malignant Neoplasms of the Central Nervous System: A Clinical Case. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(1): 131–138. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab64935>

Received: 07.03.2021 Accepted: 15.03.2021 Published: 04.04.2021

Список сокращений

АД — артериальное давление
КТ — компьютерная томография
ЛФК — лечебная физическая культура
МКФ — Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья
ПНП — прогрессирующий надъядерный паралич
ФТЛ — физиотерапевтическое лечение
ЧДД — частота дыхательных движений
ЧСС — частота сердечных сокращений
SpO₂ (oxygen saturation) — степень насыщения крови кислородом

Обоснование

Согласно неутешительной статистике последних лет, отмечается рост инвалидизации людей трудоспособного возраста. Успехи современной медицины в области реаниматологии позволяют выжить пациентам после серьезных повреждений головного мозга [1]. Вопросы физической реабилитации являются приоритетными, особенно на ранних этапах заболевания. Особняком стоит реабилитация пациентов после онкологических операций [2]: в частности, значимым в настоящее время представляется восстановление двигательных и психических функций после удаления злокачественных новообразований головного мозга.

В современной литературе недостаточно сведений о медицинской реабилитации пациентов после удаления злокачественных новообразований головного мозга.

Представляем случай из нашей клинической практики.

Описание случая

О пациенте

Пациентка С., 60 лет. Поступила в ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (далее ФНКЦ РР) для проведения реабилитационных мероприятий.

Из анамнеза: нестабильное артериальное давление в течение последних 4 мес, головные боли; за медицинской помощью не обращалась в течение 2 мес. Резкое ухудшение самочувствия 29.01.2021 в виде повышения артериального давления (АД) и отсутствия эффекта от терапии. Бригадой скорой

медицинской помощи госпитализирована по месту жительства. По результатам компьютерной томографии (КТ) выявлено объемное образование правой лобной доли. С целью хирургического лечения переведена в НИИ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко (Москва), где находилась на госпитализации с 16.02.2021 по 02.03.2021.

17.02.2021 выполнено хирургическое лечение; 02.03.2021 госпитализирована в ФНКЦ РР для дальнейшего проведения реабилитационных мероприятий.

Предварительный диагноз

Диагноз при поступлении: С71.1 Последствия микрохирургического удаления глиобластомы правой лобной доли с применением нейрофизиологического мониторинга 17.02.2021, стадия II, II клиническая группа. Центральный левосторонний гемипарез: умеренный в руке, плегия в ноге, стадия II, II клиническая группа.

Сопутствующий: I11.9 Гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия 2-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 3.

Физикальная диагностика

Состояние при поступлении. Кожные покровы чистые, обычной окраски и влажности, теплые на ощупь. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Пролежней нет.

Грудная клетка равномерно участвует в акте дыхания. Дыхание самостоятельное через естественные дыхательные пути. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Перкуторно легочный звук. Частота дыхательных движений (ЧДД) 17 в мин, насыщение крови кислородом (SpO₂) при дыхании атмосферным воздухом 98%.

Тоны сердца приглушены, ритм синусовый, частота сердечных сокращений (ЧСС) 70 в мин. АД 130/80 мм рт. ст. Шумы в сердце не выслушиваются.

Язык влажный, чистый. Живот симметричный, равномерно участвует в акте дыхания. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Симптомов раздражения брюшины нет. Питание самостоятельное пероральное. Стул оформленный, утром.

Область почек не изменена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание самостоятельное в подгузник. Диурез адекватен водной нагрузке.

Пациентка бодрствует. На осмотр реагирует адекватно. Обращенную речь понимает. Собствен-

ная речь сохранна. Звучность голоса нормальная. В месте, времени, собственной личности ориентирована правильно. Сглажена правая носогубная складка. Глотание сохранено. Язык внешне не изменен, при выведении изо рта девирует влево. Конечности не деформированы, симметричны. Пассивные движения в полном объеме. Сила мышц в правых конечностях — по 5 баллов, в левой руке — 3 балла, в левой ноге — 0 баллов. Чувствительных нарушений не выявлено. В позе Ромберга не стоит. Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) с атаксией справа, слева с мимопопаданием.

Функции тазовых органов контролирует частично. Критика к своему состоянию снижена. Зависит от постороннего ухода, но часть мероприятий по самообслуживанию в пределах кровати может выполнять самостоятельно.

После осмотра специалистами мультидисциплинарной реабилитационной команды установлены цели госпитализации:

- 1) определение реабилитационного потенциала;
- 2) коррекция неврологических нарушений;
- 3) адаптация к дозированным физическим упражнениям;
- 4) восстановление координации и баланса тела в положении сидя и стоя;
- 5) восстановление правильного двигательного стереотипа;
- 6) повышение функциональной независимости и возможностей повседневной жизни;
- 7) принятие своей болезни и возникших в связи с этим ограничений функционирования и бытовой независимости;
- 8) определение дальнейшего реабилитационного прогноза.

Результаты функционального тестирования и оценки по шкалам независимости

1. *Шкала мышечной спастичности Эшворта (Ashworth Scale)* — 0 баллов.
Критерий оценки: 0 — тонус сгибателей/разгибателей не изменен; 1 — легкое повышение тонуса сгибателей с сопротивлением в конце движения; 1А — незначительное повышение тонуса на половине движения; 2 — умеренное повышение тонуса при всем движении без затруднения пассивных движений; 3 — значительное повышение тонуса, затрудняющее пассивное движение; 4 — фиксация пораженного сегмента в сгибании/разгибании.

2. *Шкала оценки мышечной силы (Medical Research Council Scale, MRC)*. Оценка видимого мышечного сокращения, активного движения против дозированного сопротивления для каждой мышечной группы: левосторонний гемипарез до 3 баллов в руке, до 0 баллов в ноге.
Критерий оценки: 0 — нет сокращения; 1 — еле заметный намек на сокращение; 2 — возможность активного движения при отсутствии силы тяжести; 3 — возможность активного движения против силы тяжести; 4 — активное движение против силы тяжести и против внешнего сопротивления; 5 — нормальная сила.
3. *Мышечная моторика*: кистевой схват слева ослаблен. Тонкие движения пальцев левой кисти нарушены.
4. *Индекс Бартела* — 35 баллов. Реабилитация с сопровождением.
5. *Модифицированная шкала Рэнкина (Modified Rankin Scale, mRS)* — 4-я степень. Среднетяжелая степень нарушения функциональных возможностей.
6. *Тест на оценку баланса в положении сидя (Sitting Balance Score)* — 3 балла. Оценка координации движений в положении сидя без опоры дольше 15 с.
Критерий оценки: 1 — не в состоянии сидеть; 2 — сидит без опоры, но не может поддерживать равновесие при толкании во всех направлениях; 3 — сидит без опоры, не может поддерживать равновесие при толкании в сторону пареза; 4 — в состоянии поддерживать равновесие во всех направлениях.
7. *Шкала оценки баланса в положении стоя Bohannon* — 2 балла. Оценка устойчивости вертикальной позы при разной площади опоры.
Критерий оценки: 0 — не может стоять; 1 — в состоянии стоять менее 30 с со стопами на ширине плеч; 2 — стоит более 30 с при положении стоп на ширине плеч, в положении стопы вместе стоять не может; 3 — стоит при положении стоп вместе менее 30 с; 4 — в положении стопы вместе стоит более 30 с.
8. *Общая устойчивость (мобильность) по Ривермид*. Значительная степень нарушения устойчивости: сидя (0, 1), при попытке встать (0, 1, 2); устойчивость при вставании в течение 5 с (0, 1, 2), длительность стояния 1 мин (0, 1, 2), устойчивость при толчке в грудь (0, 1, 2), стояние с закрытыми глазами (0, 1), стояние в течение 5 с на одной ноге (0, 1), поворот на 360°, наклоны назад, вниз, дотягивание вверх.

- Критерий оценки: 0–10 — значительная степень нарушения устойчивости; 11–21 — умеренная степень нарушения устойчивости; 21–22 — легкая степень нарушения устойчивости; 23–34 — норма.
9. *Степень нарушения навыка ходьбы* — 5 баллов. Критерий оценки: 0 — ходьба не изменена; 1 — ходит без опоры, прихрамывая на паретичную ногу; 2 — ходит с опорой, выходит на улицу; 3 — ходит с опорой только в пределах помещения; 4 — ходит с посторонней помощью; 5 — не ходит.
10. *Шкала самооценки бытовых возможностей в повседневной жизни Мертон и Саттон*. Минимальная адаптация в индивидуальном уходе и перемещении в пределах прикроватной зоны. Отсутствие адаптации в функциональной мобильности.
11. *Шкала функциональной независимости (Functional Independence Measure, FIM)* — 61 балл. Значительная зависимость, самостоятельно выполняет 25–50% действий.
12. *Шкала реабилитационной маршрутизации (ШРМ)* — 5 баллов. Грубое нарушение процессов жизнедеятельности.
13. *Индекс мобильности по Ривермид* — 4 балла.
14. Реабилитационный диагноз в категориях Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) (2-й уровень детализации), домены функций при поступлении/в настоящее время: 55, активность и участие 44. Длительность госпитализации составила 1 день.

Реабилитационные мероприятия

Выполнен следующий объем реабилитационных мероприятий.

Мероприятия по двигательной реабилитации. Цели реабилитации: профилактика бронхолегочных осложнений, увеличение объема активных движений левыми конечностями и повышение мышечной силы в них, присаживание на краю кровати и восстановление контроля тела в пространстве, вертикализация, обучение ходьбе с дополнительной опорой.

Индивидуальные занятия с инструктором ЛФК: пассивно-активная гимнастика суставов верхних и нижних конечностей в постели, присаживание на краю кровати с опущенными на пол ногами и восстановление контроля тела в пространстве, по 30 мин, 1 раз в день.

Лечение положением. Фиксация стоп под углом 90° с опорой на адаптивно-жесткую поверхность. Под коленные суставы подкладывать массажный валик диаметром 10–15 см, соблюдая угол сгибания 20°. Повороты на бок каждые 2–3 ч в течение всех суток с использованием соответствующих укладок (при выполнении укладок головной конец целесообразно опускать не ниже 30°). Под паретичные конечности подкладывать валики. Высаживание в кресло-коляску на 45–60 мин.

Массаж левых конечностей до 30 мин, 1 раз в день.

Механотерапия. Занятия с инструктором-методистом по ЛФК на тренажере THERA-vital (BEKA Hospitec GmbH, Германия) до 20 мин, 1 раз в день, под контролем ЧСС. Выставление у шведской стенки, до 20 мин, 1 раз в день.

Занятия с психологом. Занятия по активации психической сферы.

Динамика и исходы

В результате реабилитационных мероприятий отмечается положительная динамика в виде повышения толерантности к физической нагрузке, улучшения психоэмоционального фона, нарастания мышечной силы в паретичных конечностях (таблица). Пациентка вертикализирована, адаптирована к положению сидя, высаживается в прикроватное кресло до 30 мин. Частично обслуживает себя в пределах кровати и прикроватной зоны: принимает самостоятельно пищу, воду, осуществляет простые гигиенические процедуры.

При выписке: жалобы на слабость в левых конечностях. Отмечает нарастание мышечной силы в левой руке, появление движений в левой ноге, улучшение в самочувствии.

Объективно: температура тела 36,6°C. Кожные покровы чистые, обычной окраски и влажности, теплые на ощупь. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Пролежней нет.

Грудная клетка равномерно участвует в акте дыхания. Дыхание самостоятельное через естественные дыхательные пути. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Перкуторно легочный звук. ЧДД 18 в мин, SpO₂ при дыхании атмосферным воздухом 98%.

Тоны сердца приглушены, ритм синусовый, ЧСС 70 в мин. АД 120/80 мм рт. ст. Шумы в сердце не выслушиваются.

Язык влажный, чистый. Живот симметричный, равномерно участвует в акте дыхания. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень

Таблица. Динамика по критериям Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья

Реабилитационный диагноз в категориях МКФ (2-й уровень детализации)											
Домены функции		МКФ-классификатор					Этапы				
Функция		Определитель					I	II		Код услуги (участник)	
		0	1	2	3	4					
b147	Психомоторные функции						4	4		Психолог, логопед	
b235	Вестибулярные функции						4	4		ЛФК	
b260	Проприоцептивная функция						4	4		ФТЛ, ЛФК	
b265	Функция осязания						4	4		ФТЛ, ЛФК	
b280	Ощущение боли						4	4		ФТЛ	
b320	Функции артикуляции						4	4		Логопед	
b420	Функции артериального давления						4	4		Медикаменты	
b440	Функции дыхания						0	0		ЛФК	
b455	Функции толерантности к физической нагрузке						3	2		ЛФК	
b540	Общие метаболические функции						2	1		Медикаменты	
b398	Функции голоса и речи, другие уточненные						4	3		Логопед, психолог	
b710	Функции подвижности сустава						2	1		ЛФК	
b730	Функции мышечной силы						4	3		ЛФК	
b735	Функции мышечного тонуса						4	3		ЛФК	
b760	Контроль произвольных двигательных функций						4	3		ЛФК	
b770	Функции стереотипа походки						4	4		ЛФК	
							55	49			
	Структуры организма										
s110	Структура головного мозга									КТ головного мозга	
	АКТИВНОСТЬ И УЧАСТИЕ										
d135	Повторение						4	3		ЛФК, психолог, логопед	

Таблица. Продолжение

Реабилитационный диагноз в категориях МКФ (2-й уровень детализации)												
Домены функции		МКФ-классификатор						Этапы		Код услуги (участник)		
Функция		Определитель						I	II			
		0	1	2	3	4						
d155	Приобретение практических навыков							4	3	ЛФК, психолог, логопед		
d210	Выполнение отдельных задач							4	3	ЛФК, психолог, логопед		
d240	Преодоление стресса и других психологических нагрузок							4	3	Психолог, психиатр		
d445	Использование кисти и руки							4	3	ЛФК, ФТЛ		
d450	Ходьба							4	4	ЛФК,		
d465	Передвижение с использованием технических средств							4	4	Трость, поручни		
d510	Мытье							4	4	МС		
d540	Одевание							4	4	МС		
d550	Прием пищи							4	3	МС		
d530	Физиологические отправления							4	4			
								44	38			
	ФАКТОРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ	0	1	2	3	4			3			
e115	Изделия и технологии для личного повседневного использования									Функциональная кровать, средства по уходу		
e120	Изделия и технологии для персонального передвижения и перевозки внутри и вне помещений									Кресло-коляска, ходунки		
e125	Средства и технологии коммуникации									Продуктивному контакту доступна		
e310	Семья и ближайшие родственники									Помощь и участие семьи		
e340	Персонал, осуществляющий уход и помощь									Мед. персонал		

Примечание. МКФ — Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья; ЛФК — лечебная физическая культура; ФТЛ — физиотерапевтическое лечение; МС — медсестра.

не увеличена, селезенка не пальпируется. Симптомов раздражения брюшины нет. Питание самостоятельное пероральное. Стул оформленный, регулярный.

Область почек не изменена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание самостоятельное в подгузник. Диурез адекватен водной нагрузке.

Неврологический статус. В сознании. В месте, времени, собственной личности ориентирована правильно. Менингеальных симптомов нет. Обоняние сохранено. Глазные щели равны, движения глазных яблок в полном объеме, диплопия не определяется. Зрачки средней величины, округлой формы, симметричные. Фотореакции сохранены, реакция на аккомодацию и конвергенцию сохранена. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Болезненность при давлении на точки выхода ветвей тройничного нерва не определяется. Боли и парестезии в области лица нет. Корнеальный и нижнечелюстной рефлекс живые. Сглажена правая носогубная складка. Непроизвольные мышечные сокращения отсутствуют. Сила мимических мышц 5 баллов. Острота слуха на разговорную и шепотную речь в отдельности на каждое ухо сохранена. Шум в ушах, гиперacusia не определяются. Глотание сохранено. Подвижность мягкого неба полная. Звучность голоса нормальная. Глоточный рефлекс живой с двух сторон. Язык внешне не изменен, при выведении изо рта девирует влево. Конечности не деформированы, симметричны, фасцикуляции и миокимии не определяются. Пассивные движения в полном объеме. Сила мышц в правых конечностях 5 баллов, в левой руке 3 балла, в левой ноге 2 балла. Чувствительных нарушений не выявлено. Сухожильные рефлексы S>D. Патологических знаков нет. В позе Ромберга не стоит. ПНП с атаксией справа, слева — с мимопаданием. Функции тазовых органов контролирует частично.

Поставленные цели на обозначенный период реабилитации полностью достигнуты, пациентке рекомендовано продолжать реабилитационные мероприятия на амбулаторном этапе.

Заключение

Сложность и зачастую обширность оперативного вмешательства при удалении злокачественных но-

вообразований головного мозга приводят к формированию неврологического дефицита. Реабилитационные мероприятия в раннем послеоперационном периоде и анализ реабилитационного потенциала у пациентов с онкологической патологией головного мозга являются важной составляющей частью физической реабилитационной медицины.

Информированное согласие

От пациента (законного представителя) получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 02.03.2021).

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Список литературы / References

1. Гречко А.В., Молчанов И.В., Петрова М.В., Пряников И.В. Реабилитация пациентов в хронических критических состояниях вследствие повреждений головного мозга в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии: опыт Федерального научно-клинического центра // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2018. Т. 21, № 1–2. С. 22–29. [Grechko AV, Molchanov IV, Petrova MV, Pryanikov IV. Rehabilitation of patients in chronic critical states due to brain damage in conditions of resuscitation and intensive care units: the experience of the Federal Research and Clinical Center. *Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation*. 2018;21(1–2):22–29. (In Russ).] doi: 10.18821/1560-9537-2018-21-1-22-29
2. Решетов И.В. Реабилитация онкологических больных: Избранные лекции по клинической онкологии. Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. Москва, 2000. С. 238–254. [Reshetov IV. Rehabilitation of cancer patients: Selected lectures on clinical oncology. Ed. by V.I. Chissov, S.L. Daryalova. Moscow; 2000. P. 238–254. (In Russ).]

Информация об авторах

Штерн Марина Викторовна, к.м.н. [Marina V. Stern, Cand. Sci. (Med.)]; адрес: Россия, 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2 [address: 25-2, Petrovka street, Moscow, 107031, Russia]; e-mail: mstern@fnkcr.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1345-5237>

Полковникова Елена Владимировна [Elena V. Polkovnikova, MD]; e-mail: polkev@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6030-7421>

Петрова Марина Владимировна, д.м.н., доцент [Marina V. Petrova, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor]; e-mail: mail@petrovamv.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>

<https://doi.org/10.36425/rehab64895>

Этапный подход к хирургическому лечению рака кардиоэзофагеального перехода в условиях пандемии COVID-19 (клиническое наблюдение)

Т.В. Хоробрых¹, В.Г. Агаджанов¹, А.Е. Клаушук¹, Э.Г. Османов¹, А.А. Яковлев²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Российская Федерация

Обоснование. Широкое и стремительное распространение новой коронавирусной инфекции, к сожалению, вносит свои коррективы в клиническую практику, в том числе при оказании специализированной помощи пациентам онкологического профиля. **Описание клинического случая.** Продемонстрирован пример успешного радикального лечения аденокарциномы зоны пищевода-желудочного перехода, осложненной полной дисфагией и рецидивирующим кровотечением из опухоли. Комплексный подход, наложение гастростомы, адекватная коррекция сопутствующих заболеваний и своевременная вакцинация от COVID-19 позволили провести полноценное вмешательство. **Заключение.** Полноценное лечение пациентов с онкологическими заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта в условиях тяжелой вирусной пандемии возможно. Своевременная вакцинация значительно снижает риск развития тяжелых респираторных и прочих нарушений.

Ключевые слова: рак желудка; эзофагоэктомию; COVID-19; коронавирус.

Для цитирования: Хоробрых Т.В., Агаджанов В.Г., Клаушук А.Е., Османов Э.Г., Яковлев А.А. Этапный подход к хирургическому лечению рака кардиоэзофагеального перехода в условиях пандемии COVID-19 (клиническое наблюдение). *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(1):139–141. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab64895>

Поступила: 16.03.2021 Принята: 31.03.2021 Опубликовано: 07.04.2021

New Approach to the Surgical Treatment of Cardioresophageal Cancer in the Context of the COVID-19 Pandemic (Case Report)

T.V. Khorobryh¹, V.G. Agadzhanov¹, A.E. Klaushuk¹, E.G. Osmanov¹, A.A. Yakovlev²

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Education of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation

Background. The wide and rapid spread of the new coronavirus infection, unfortunately, makes its own adjustments in clinical practice, including in the promotion of specialized care for oncological patients. **Clinical case description.** The authors demonstrated an example of a successful radical treatment of adenocarcinoma of the esophageal-gastric junction, complicated by dysphagia and recurrent bleeding from the tumor. An integrated approach, gastrostomy, adequate correction of concomitant diseases and timely vaccination against COVID-19 made it possible to carry out a full-fledged intervention in a timely manner. **Conclusions.** Radical treatment of patients with gastrointestinal oncological diseases in a severe viral pandemic is possible. Emergency vaccination significantly reduces the risk of developing severe respiratory and other disorders.

Keywords: stomach cancer; esophagectomy; COVID-19; coronavirus.

For citation: Khorobryh TV, Agadzhanov VG, Klaushuk AE, Osmanov EG, Yakovlev AA. New Approach to the Surgical Treatment of Cardioresophageal Cancer in the Context of the COVID-19 Pandemic (Case Report). *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(1):139–141. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab64895>

Received: 16.03.2021 Accepted: 31.03.2021 Published: 07.04.2021

Обоснование

Быстро распространяющаяся по миру острая респираторная инфекция, вызванная коронавирусом (COVID-19), изменила многие аспекты повседневной жизни. Резкое увеличение числа инфицированных меняет повседневную клиническую практику. Хорошо известно, что пациенты преклонного возраста, а также люди с сопутствующей патологией больше всего страдают от респираторных осложнений COVID-19, особенно уязвимы при этом больные злокачественными новообразованиями. Компромисс между высоким риском иммуносупрессии (в связи с угрозой COVID-19) и скомпрометированным исходом рака из-за задержки в лечении или использования альтернативных методов терапии — актуальный вопрос в условиях тяжелой вирусной пандемии.

Таким образом, риск заражения COVID-19, равно как и его последствия, в настоящее время очень важны на этапах планирования радикального лечения и требуют получения дополнительного информированного согласия [1]. Литературных источников по большим оперативным вмешательствам в условиях пандемии COVID-19 пока не накоплено.

Представляем случай из нашей клинической практики.

Описание случая

О пациенте

Пациент Д., 69 лет, поступил в клинику с жалобами на непроходимость твердой и жидкой пищи по пищеводу, снижение массы тела на 18 кг в течение 6 мес, слабость, утомляемость.

Предварительный диагноз

По результатам комплексного обследования диагностирован рак зоны пищеводно-желудочного перехода, осложненный полной дисфагией и рецидивирующим кровотечением из опухоли (Hb 87 г/л); по данным гистологического исследования — умеренно дифференцированная аденокарцинома. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь I-й степени, II стадии. Хроническая сердечная недостаточность I стадии, II функционального класса по NYHA. Синусовая тахикардия. Хроническая болезнь почек. Гиперлипидемия. Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей.

Лечение

Попытка эндоскопического стентирования оказалась безуспешной и спровоцировала эпизод кровотечения, остановленного эндоскопически. Решением консилиума пациенту выполнена гастростомия, да-

лее проводилась корригирующая терапия, а через неделю после этого пациент прошел первый этап вакцинации от COVID-19. В промежутке между первым и вторым этапом вакцинации пациент интенсивно питался через гастростому; осуществлялась медикаментозная коррекция сопутствующих заболеваний. Спустя 10 сут после второго этапа вакцинации, т.е. через 1 мес после наложения гастростомы, пациенту выполнена тораколапароскопическая экстирпация пищевода с формированием неопищевода желудочным стеблем.

Патоморфологическое заключение: аденокарцинома кардиального отдела желудка G2, pT3aN1M0.

Динамика и исходы

Послеоперационный период протекал без осложнений. На 2-е сут пациент переведен из реанимации в хирургическое отделение, на 5-е сут уже начал принимать жидкое питание, на 8-е сут выписан домой. На 15-е сут начат первый курс адъювантной химиотерапии.

Обсуждение

Как известно, эзофагэктомия имеет один из самых высоких показателей смертности среди всех хирургических вмешательств. Основной причиной летального исхода являются легочные осложнения и осложнения со стороны анастомоза [2]. На сегодняшний день опыт коллег из Китая подтверждает повышение риска заражения на фоне лечения, связанного с раком, а также неблагоприятные исходы от самой инфекции COVID-19 с более высоким риском развития тяжелых осложнений. У пациентов, перенесших химиотерапию или операцию за месяц до заболевания коронавирусной инфекцией, клинически тяжелая форма COVID-19 развивалась в 75% случаев [1].

Хирургия рака желудка и пищевода связана с более высоким риском смерти по сравнению с большинством других онкологических операций и составляет порядка 5% даже в лучших специализированных центрах. Более того, частота серьезных послеоперационных респираторных осложнений очень высока — 25%. Таким образом, тяжелый острый респираторный синдром, вызванный COVID-19, будет представлять серьезный риск для жизни, особенно если ресурсы респираторной и интенсивной терапии будут недоступны или неадекватны в сложившихся непростых условиях [1].

Пациенты онкологического профиля более восприимчивы к новой вирусной инфекции, чем люди без рака, из-за их системного иммуносупрессивного состояния, вызванного злокачественным ново-

образованием и методами его лечения, такими как химиотерапия или хирургическое вмешательство. Наиболее сложные операции с высокой заболеваемостью и смертностью (пищеводно-желудочные, печеночные или панкреатические) лучше отложить [3]. В данном клиническом случае комплексный подход, включающий в себя адекватную коррекцию соматического статуса (в первую очередь за счет полноценного питания через гастростому) и своевременную вакцинацию от COVID-19, минимизировавшую риски респираторных осложнений, позволил провести полноценное хирургическое лечение.

Заключение

Хирургическое лечение пациентов с онкологическими заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта в условиях тяжелой вирусной пандемии возможно, однако требует алгоритма и комплексного подхода. Своевременная вакцинация от COVID-19 может значительно снизить риск развития тяжелых респираторных и прочих нарушений, в частности у лиц с распространенным раком желудка и пищевода.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Список литературы / References

1. Barbieri L, Urquijo ET, Parise P, et al. Esophageal oncologic surgery in SARS-CoV-2 (COVID-19) emergency. *Dis Esophagus*. 2020;33(5):doaa028. doi: 10.1093/dote/doaa028
2. Schieman C, Wigle DA, Deschamps C, et al. Patterns of operative mortality following esophagec-

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информация об авторах

Агаджанов Вадим Гамлетович, к.м.н., доцент [Vadim G. Agadzhanov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor]; адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [8/2, Trubetskaya street, 119991, Moscow, Russia]; e-mail: agadjanov@mail.ru; eLibrary SPIN: 8655-9279

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4068-8431>

Хоробрых Татьяна Витальевна, д.м.н., профессор РАН [Tatiana V. Khorobryh, Dr. Sci. (Med.), Professor]; e-mail: horobryh68@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5769-5091>

Клаушук Андрей Евгеньевич, аспирант [Andrey E. Klaushuk, Graduate Student]; e-mail: andrey99ognev@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-6862>

Османов Эльхан Гаджихан оглы, д.м.н., профессор [Elkhan G. Osmanov, Dr. Sci. (Med.), Professor]; e-mail: mma-os@yandex.ru, eLibrary SPIN: 7380-2781

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1451-1015>

Яковлев Алексей Александрович [Alexey A. Yakovlev, MD]; e-mail: ayakovlev@fnkrr.ru, eLibrary SPIN: 2783-9692

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8482-1249>

<https://doi.org/10.36425/rehab64082>

Оптимизация этапной помощи пациентам отделений реанимации и интенсивной терапии на основе градации шкалы реабилитационной маршрутизации-6

А.А. Белкин, Е.Н. Рудник, В.А. Белкин, Е.А. Пинчук, Н.С. Липовка

Некоммерческое негосударственное научно-практическое медицинское учреждение «Клинический институт мозга», г. Березовский, Свердловская область, Российская Федерация

Обоснование. Оценка пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии по специализированным шкалам, таким как модифицированная шкала Рэнкина (mRS) и шкала реабилитационной маршрутизации (ШРМ), позволяет определить степень зависимости от посторонней помощи в связи с развитием синдрома последствий интенсивной терапии, принять решение об уровне сложности предстоящей реабилитации, а также маршрутизировать пациента в соответствующий реабилитационный центр либо отделение паллиативной помощи. **Цель исследования** — анализ опыта применения ШРМ в системе маршрутизации пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии на реабилитационное лечение. **Методы.** В результате применения алгоритма маршрутизации, основанного на применении обеих шкал, в течение 2019 года для проведения экспертизы реабилитационного потенциала и реабилитационной попытки были отобраны 224 пациента с уровнем зависимости ШРМ 5–6 баллов (mRS 5). **Результаты.** По окончании курса реабилитации у 60 пациентов отмечалось снижение уровня зависимости до 3–4 баллов как по mRS, так и по ШРМ. У 164 пациентов градация по шкале Рэнкина не изменилась (mRS 5), тогда как по ШРМ степень зависимости у 135 пациентов снизилась до 5 баллов. Пациенты с хроническими нарушениями сознания ($n=29$) к моменту выписки отвечали критериям ШРМ 6 баллов. Все они были вертикализированы до уровня высадки в кресло и включены в дистанционный телепатронаж. В ходе ежеквартальных телевизитов 9 пациентов продемонстрировали признаки реализации положительного прогноза, в течение 2020–2021 гг. прошли повторные курсы реабилитации и снизили уровень зависимости по ШРМ до 4–5 баллов. Применительно к практическим реалиям снижение градации ШРМ до 5 баллов указывало на готовность пациента к пребыванию в домашних условиях, в то время как пациенты с ШРМ 6 сохраняли потребность в высококвалифицированном уходе, требующем как минимум направления в паллиативное отделение. С точки зрения шкалы mRS, обе описанные категории пациентов соответствовали 5 баллам, т.е. на основании оценки состояния пациента по mRS сделать выводы о дальнейшей тактике ведения пациента не представлялось возможным. **Заключение.** Таким образом, опыт применения шкалы ШРМ продемонстрировал эффективность инструмента в маршрутизации пациентов с острой церебральной недостаточностью при высокой, в сравнении mRS, степени чувствительности и специфичности.

Ключевые слова: ПИТ-синдром; шкала реабилитационной маршрутизации; отделение реанимации и интенсивной терапии; этапная мультидисциплинарная реабилитация.

Для цитирования: Белкин А. А., Рудник Е. Н., Белкин В. А., Пинчук Е. А., Липовка Н. С. Оптимизация этапной помощи пациентам отделений реанимации и интенсивной терапии на основе градации шкалы реабилитационной маршрутизации-6. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(1):142–148. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab64082>

Поступила: 10.03.2021 **Принята:** 15.03.2021 **Опубликована:** 04.04.2021

Обоснование

История шкалы реабилитационной маршрутизации (ШРМ), созданной командой Союза реабилитологов России (д.м.н., проф. Белкин А. А., д.м.н., проф. Иванова Г. Е., к.м.н. Сарана А. М.) в качестве альтернативы универсальной шкале оценки инвалидности, независимости и исходов реабилитации Рэнкина (modified Rankin scale, mRS) [1], пока еще

очень молода, тем не менее она включена в Порядок оказания помощи по медицинской реабилитации как инструмент формирования индивидуальной программы этапного лечения. В основу ШРМ положен принцип оценки широко известной шкалы исходов коматозного состояния Глазго (Glasgow Outcome Scale) [2], поэтому основным целевым контингентом для ее применения первоначально были

Optimization of Step-By-Step Care for Patients in Intensive Care Units Based on Grade 6 of the Rehabilitation Routing Scale

A.A. Belkin, E.N. Rudnik, V.A. Belkin, E.A. Pinchuk, N.S. Lipovka

Clinical Institute of the Brain, Berezovskyi, Sverdlovsk Region, Russian Federation

Introduction. Evaluation of ICU patients on specialized scales, such as the modified Rankin scale (mRS) and the rehabilitation routing scale (RRS), allows you to determine the degree of dependence on outside help in connection with the development of PICS syndrome, to decide on the level of complexity of the upcoming rehabilitation, and to route the patient to the appropriate rehabilitation center or palliative care department. **Aims:** Analysis of the experience of application RRS in the system of routing patients in intensive care units for rehabilitation treatment. **Methods.** As a result of the application of the routing algorithm based on the application of both scales, 224 patients with the level of dependence of RRS 5–6 (mRS 5) were selected for the examination of the rehabilitation potential and the re-habilitation attempt during 2019. **Results.** At the end of the rehabilitation course, 60 patients showed a decrease in the level of dependence to 3–4 points for both mRS and RRS. In 164 patients, the rating on the Rankin scale did not change (mRS 5), while the score on the RRS score of dependence in 135 decreased to 5 points. By the time of discharge, 29 patients with CNS continued to meet the criteria of RRS 6. All of them were verticalized to the level of landing in the chair and included in the remote tele patronage. During the quarterly visits, 9 patients showed signs of realizing their positive prognosis, underwent repeated rehabilitation courses during 2020–2021, and reduced the level of dependence to RRS 4–5. In practical terms, a decrease in the grade of SRM to 5 indicated that the patient was ready to stay at home, while patients with SRM 6 remained in need of highly qualified care, requiring at least a referral to the palliative care unit. From the point of view of the mRS scale, both described patient categories corresponded to 5 points, i. e., based on the assessment of the patient's condition according to mRS, it was not possible to draw conclusions about further patient management tactics. **Conclusions.** Thus, the experience of using the RRS scale demonstrated its effectiveness in routing patients with acute cerebral injury and showed greater sensitivity and specificity in comparison with mRS.

Keywords: PICS syndrome; rehabilitation routing scale (RRS); intensive care department; stage-by-stage multidisciplinary rehabilitation.

For citation: Belkin AA, Rudnik EN, Belkin VA, Pinchuk EA, Lipovka NS. Optimization of Step-By-Step Care for Patients in Intensive Care Units Based on Grade 6 of the Rehabilitation Routing Scale. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(1):142–148. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab64082>

Received: 10.03.2021 **Accepted:** 15.03.2021 **Published:** 04.04.2021

пациенты, перенесшие острую церебральную недостаточность. Впоследствии ШРМ была дополнена разделами для оценки статуса пациентов ортопедического и соматического профиля. Шкала не была валидизирована должным образом, но получила широкое распространение, продемонстрировав достаточную эффективность и воспроизводимость, о чем свидетельствует факт ее включения в рекомендации Минздрава России по лечению пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [3].

Цель исследования — анализ опыта применения ШРМ в системе маршрутизации пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии на реабилитационное лечение.

Материал и методы

В соответствии с регламентом, определенным для пациентов Свердловской области [4], пациенты, перенесшие острую церебральную недостаточ-

Список сокращений

ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

ШРМ — шкала реабилитационной маршрутизации

mRS (modified Rankin scale) — модифицированная шкала Рэнкина

ПИТ-синдром — синдром последствий интенсивной терапии

ность вследствие острого нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмы, гипоксического поражения головного мозга, а также с осложненным синдромом последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром) в связи с пребыванием в отделении реанимации и интенсивной терапии

(ОРИТ), подлежат консультированию специалистами центра медицинской реабилитации с применением телемедицинских технологий. Это предусматривает несколько вариантов взаимодействия, один из которых предполагает решение вопроса перевода больного на следующий этап оказания медицинской помощи (телемаршрутизация) с дальнейшим динамическим наблюдением с целью своевременного пересмотра тактики ведения пациента (телемониторинг). Для оценки состояния пациента, определения тактики ведения и маршрутизации применялись шкалы ШРМ и mRS.

Рассматривая описание градации ШРМ 5 и mRS 5–6 (табл. 1), становится очевидным, что они идентичны. Появление градации ШРМ 6 выделяет популяцию пациентов с наиболее высоким уровнем зависимости, нуждающихся в постоянном пребывании в условиях ОРИТ. Благодаря этому появилась возможность оптимизировать регламент маршрутизации пациентов на этапы медицинской реабилитации.

В частности, если на момент купирования неотложного состояния пациент соответствует описанию градации 5, это свидетельствует о высокой вероятности развития ПИТ-синдрома или выраженном дви-

гательном дефиците в связи с поражением центральной или периферической нервной системы. В рамках ШРМ 6 могут быть описаны самые разнообразные нозологии — от черепно-мозговой травмы и аноксии с развитием хронического нарушения сознания до острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии и последствий COVID-19. Соответственно, пациенты, несмотря на объединяющий их тяжелый ШРМ, имеют совершенно разные задачи и прогноз. Если в период пребывания в ОРИТ, а затем в профильном отделении состояние не улучшается, такому пациенту необходима реабилитация в условиях отделения медицинской реабилитации на этапе 2А. Решение о переводе принимает консилиум в составе реаниматолога, специалиста по профилю неотложного состояния и врача физической и реабилитационной медицины регионального центра маршрутизации. В условиях палаты высокой зависимости отделения медицинской реабилитации проводится базовая программа реабилитации ПИТ-синдрома [5] с дополнительными опциями восстановления двигательного дефицита и гравитационного градиента, повышения толерантности к нагрузкам, социально-бытовой адаптации и купи-

Таблица 1. Сравнение градации высокой зависимости при оценке по шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ) и модифицированной шкале Рэнкина (mRS)

Градация зависимости	Описание статуса по ШРМ	Градация зависимости	Описание статуса по mRS
5	Грубое нарушение процессов жизнедеятельности <i>Модель независимости:</i> круглосуточно нуждается в ухаживающем: • пациент прикован к постели; • не может передвигаться самостоятельно без посторонней помощи; • нуждается в постоянном внимании, помощи при выполнении всех повседневных задач (одевание, раздевание, туалет, прием пищи и др.)	5	Грубое нарушение процессов жизнедеятельности <i>Модель независимости:</i> круглосуточно нуждается в ухаживающем: • пациент прикован к постели; • не может передвигаться самостоятельно и без посторонней помощи; • нуждается в постоянном внимании, помощи при выполнении всех повседневных задач (одевание, раздевание, туалет, прием пищи и др.)
6	Нарушение жизнедеятельности крайней степени тяжести <i>Модель независимости:</i> постоянное пребывание в специализированном реанимационном отделении: • хроническое нарушение сознания (витальные функции стабильны; нейромышечные и коммуникативные функции глубоко нарушены); • нейромышечная несостоятельность (психический статус в пределах нормы, однако глубокий двигательный дефицит — тетраплегия — и бульбарные нарушения)		

рования когнитивно-эмоционального дефекта. При положительной динамике пациент повышает уровень активности, и при оценке по ШРМ 3–4 балла может быть переведен на амбулаторный этап лечения в условиях дневного стационара. Если течение ПИТ-синдрома или тяжесть последствий церебральной недостаточности за период лечения сохраняются, он представляется на телеконсилиум с центром нейро-реабилитации с целью определения показаний для дополнительного 2Б-этапа реабилитационного лечения высокой интенсивности (более 5 ч/день). По завершении этапа оценивается степень реализации реабилитационного потенциала: при уровне 2–3 балла по ШРМ пациента выписывают для амбулаторного лечения; при уровне ШРМ 5 следует выписка пациента домой или его перевод в паллиативное отделение с повторным телеконсилиумом через 1–3 мес. В случае положительной динамики пациенту может быть предоставлен повторный курс реабилитации в отделении медицинской реабилитации.

После купирования неотложного состояния для пациентов, демонстрирующих низкий уровень независимости, оцененный как ШРМ 6, предусмотрен перевод сразу в отделение реанимации реабилитационного центра. Это относится к пациентам с тяжелым дефицитом на фоне острой церебральной недостаточности (инсульт, черепно-мозговая травма, постгипоксическая энцефалопатия) и осложненным течением ПИТ-синдрома. На протяжении 2 курсов реабилитационного лечения пациент достигает уровня возможного пребывания вне реанимационных условий (снятие с искусственной вентиляции легких; установка гастростомы, высадка в кресло), что по-

зволяет перевести его в паллиативное отделение или домашние условия под патронаж обученных в центре родственников или иных опекунов. В любом случае телепатронаж специалистов центра сохраняется в течение 3 лет с периодичностью 1 раз в квартал для консультативной поддержки в уходе и контроле динамики состояния. В основном такую категорию составляют пациенты с хроническим нарушением сознания. Описанный регламент маршрутизации внедрен в Свердловской области в 2019 г. (рис. 1).

Учитывая вероятность того, что часть пациентов с максимальной градацией 6-го уровня зависимости по ШРМ могут не иметь реабилитационного потенциала, и для них перевод на реабилитационное лечение нецелесообразен, специальным приказом Минздрава Свердловской области [6] определены показания для перевода в паллиативное отделение без реабилитационного этапа (табл. 2). Данные показания ориентированы на пациентов, перенесших исключительно острое нарушение мозгового кровообращения, но комиссионно могут применяться и к другим нозологиям [7, 8].

Результаты

Согласно данным регионального центра маршрутизации за 2019 г., в Свердловской области имело место 6507 случаев острой церебральной недостаточности у пациентов, находившихся на лечении в 59 реанимационных отделениях региона, при этом 3144 пациента спустя 2 сут продолжали находиться в ОРИТ по причине тяжести состояния, обусловленной преимущественно острой церебральной

Рис. 1. Система организации реабилитационной помощи в Свердловской области.

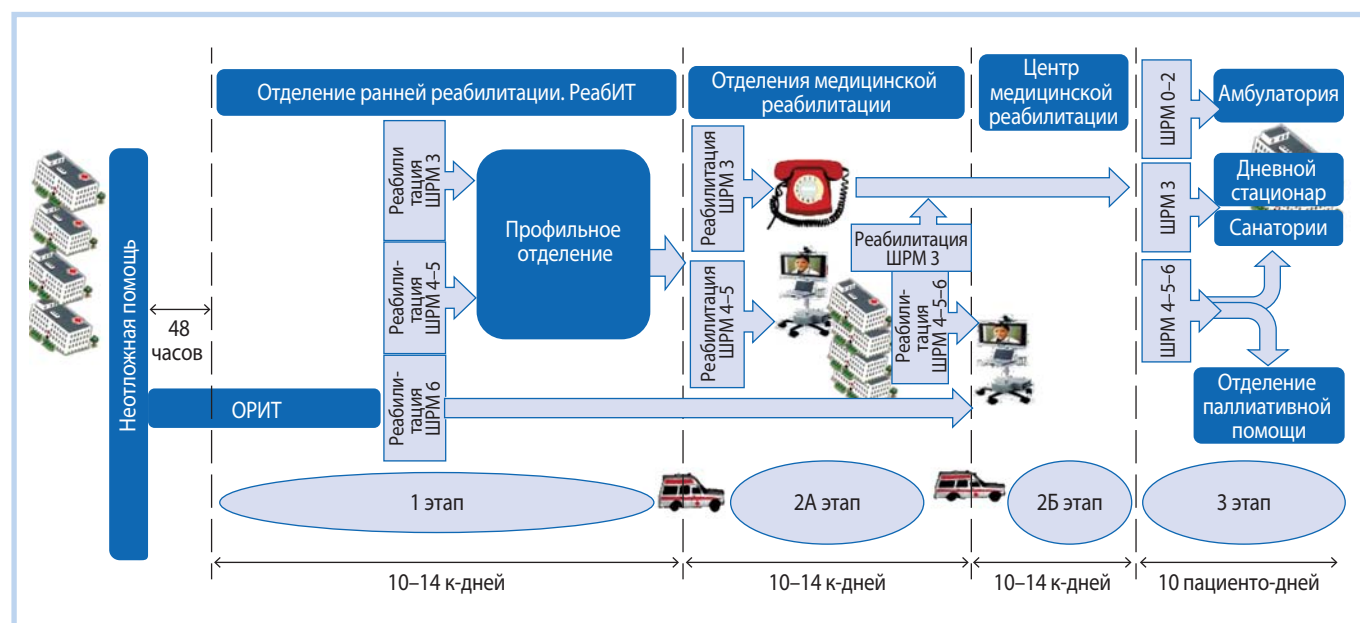


Таблица 2. Клинические показания для перевода пациентов с градацией 6 по шкале реабилитационной маршрутизации на этап паллиативной медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара

Из первичных сосудистых отделений направляются пациенты, имеющие следующие показания (любое из перечисленных)	1) тетрапарез <24 баллов по шкале MRC вследствие грубого очагового поражения пирамидных трактов с двух сторон, подтвержденного данными нейровизуализации, с уровнем мобильности не выше 3 баллов по шкале Ривермид в период госпитализации 2) препятствие коммуникации: • тяжелый когнитивный дефицит в виде панангнозии (апраксии, афазии, агнозии) MMSE <16 или MoCA <11 • синдром поражения лобных долей головного мозга FAB <12 • тотальная афазия с отсутствием выполнения инструкции по голосовой команде и по подражанию • сниженный гравитационный градиент <30° при условии выполнения протокола вертикализации в течение как минимум 5 дней 3) сохраняющиеся в течение 10 дней резистентные к коррекции преморбидные и/или приобретенные в ходе интенсивной терапии коморбидные экстрацеребральные нарушения, определяющие необходимость антимикробной и/или симптоматической терапии и медицинского ухода в круглосуточном стационаре
Из отделений медицинской реабилитации в первые 6 мес от начала заболевания направляются пациенты, имеющие следующие показания (любое из перечисленных)	1) статус хронического нарушения сознания с низким потенциалом восстановления до уровня коммуникации (CRS <10 баллов), установленный в ходе комплексного обследования в условиях реабилитационного центра 2) резистентный к интенсивной реабилитации гравитационный градиент <30°, препятствующий вертикализации до уровня высаживания в кресло 3) сохранение после курса интенсивной реабилитации степени зависимости ШРМ 5–6 баллов; уровня мобильности не выше 3 баллов по шкале Ривермид; тетрапареза <25 по шкале MRC; дисфагии, исключающей возможность приема пищи через рот; афазии, исключающей возможность коммуникации 4) глубокий водно-электролитный и нутритивный дефицит, сопровождаемый потерей массы тела выше 20% за последние 3 мес, уровнем альбумина <20 г/л, креатинина >200 мкмоль/л, сохраняющихся на фоне искусственного питания и инфузии в течение 60 дней от начала заболевания 5) резистентные к терапии в течение 30 дней от начала заболевания инфекционно-воспалительные состояния, рецидивирующие на фоне повторных курсов антибиотикотерапии, в том числе аспирационная пневмония на фоне трахеопищеводного разобщения (трахеостомы и гастростомы); пролежни на коже 3–4-й степени в рефрактерной стадии

недостаточностью и тяжелым ПИТ-синдромом. Телеконсультации со специалистами реабилитационного центра на базе клиники Института мозга были проведены 4432 пациентам с критериями ШРМ 4–6 (mRS 4–5), что составило 91,3% их общего числа, из них 14 пациентов в соответствии с показаниями (см. табл. 2) направлены на паллиативное лечение, а 224 пациента с уровнем зависимости ШРМ 5–6 (mRS 5) отобраны на этап 2Б для проведения экспертизы реабилитационного потенциала и реабилитационной попытки (рис. 2).

Тяжесть состояния пациентов, госпитализированных в клинику Института мозга, определялась первичным неврологическим дефицитом и ПИТ-синдромом, проявлениями которого были дефицит массы тела, нарушение гравитационного градиента, дисфагия бездействия, полимионейропатия критических состояний и пр. По окончании курса реабилитации у 60 пациентов отмечалось снижение уровня зависимости до 3–4 баллов как по mRS, так и по ШРМ. У 164 пациентов градация по шкале Рэн-

кина не изменилась (mRS 5), тогда как степень зависимости по ШРМ у 135 снизилась до 5 баллов. Среди них оказались 13 пациентов с ПИТ-синдромом с преобладанием полимионейропатии критических состояний, которые полностью восстановились после 2 курсов реабилитационного лечения. Не изменили своего статуса ниже ШРМ 6 больные хроническим нарушением сознания (29 пациентов): все они были вертикализированы до высадки в кресло и включены в дистанционный патронаж. В ходе ежеквартальных телеконсультаций 9 пациентов продемонстрировали признаки реализации положительного прогноза и прошли в течение 2020–2021 гг. повторные курсы реабилитации, снизив уровень зависимости до ШРМ 4–5 баллов.

В 2020 г. 87 пациентов из 221 с mRS 5 (ШРМ 5–6), направленных в Клинический институт мозга по описанному выше алгоритму, при выписке продемонстрировали достоверное снижение уровня зависимости до 3–4 баллов по обеим шкалам. У 104 пациентов статус самостоятельности улучшился на

1 балл при оценке по ШРМ, но остался без динамики по mRS; 30 пациентов, преимущественно с хроническим нарушением сознания, остались в состоянии максимальной зависимости от постороннего ухода и были включены в телепатронаж.

Примечательно, что в 2020 и 2021 гг. количество пациентов с оценкой 3–4 балла полностью совпадает при оценке по mRS и ШРМ, что указывает на идентичность инструментов для пациентов с уровнем зависимости умеренной степени.

Обсуждение

В практике реабилитации маршрутизация пациентов в зависимости от уровня их зависимости всегда была основополагающей. Используемая ранее шкала mRS вполне соответствовала этой задаче, но не описывала в полной мере категорию пациентов ОРИТ, у которых высокая степень зависимости от посторонней помощи определялась не столько неврологическим дефицитом, сколько осложнением иммобилизации и применением технологий интенсивной терапии, объединенными понятием ПИТ-синдрома. Введение градации 5 (грубое нарушение жизнедеятельности) и 6 (нарушение жизнедеятельности крайней степени тяжести) в ШРМ позволило выделить в популяции высокозависимых пациентов — тех, кто долгое время будет абсолютно нуждающимся в длительном пребывании в условиях медицинского учреждения (ШРМ 6), и тех, кому повторные реабилитационные курсы интенсивной реабилитации помогут снизить уровень зависимости и улучшить качество жизни (ШРМ 5).

Использование в маршрутизации показаний для паллиативного лечения позволяет повысить качество отбора пациентов для реабилитации с минимальным ущемлением их законных прав на ее предоставление.

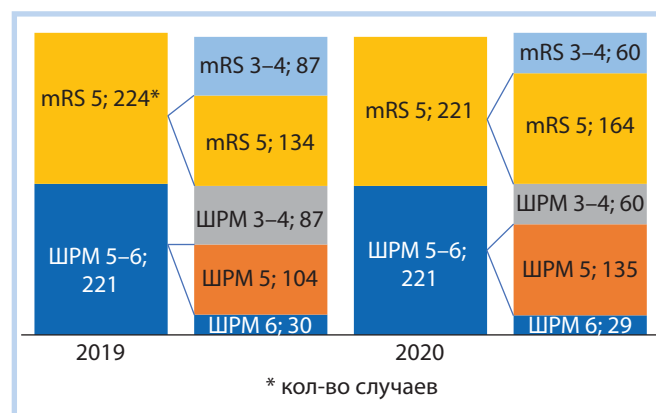
Заключение

Таким образом, ШРМ, дополненная критериями непосредственного направления пациентов на паллиативное лечение, открыла возможность сделать маршрутизацию в таких случаях специфичной, что в свою очередь позволяет сделать реабилитационный процесс прецизионным и эффективным. Следует констатировать, что замена mRS на ШРМ, произведенная в Порядке оказания помощи по медицинской реабилитации, является своевременной и справедливой.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Рис. 2. Эволюция статуса независимости по шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ) и модифицированной шкале Рэнкина (mRS) в процессе реабилитационного лечения в реабилитационном центре в 2020–2021 гг.



Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов

А. А. Белкин — концепция и написание статьи; **Е. Н. Рудник, В. А. Белкин** — сбор материала и редактирование статьи; **Е. А. Пинчук, Н. С. Липовка** — сбор материала и анализ данных.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution

A. A. Belkin — concept and writing of the article; **E. N. Rudnik, V. A. Belkin** — collection of material and editing of the article; **E. A. Pinchuk, N. S. Lipovka** — collection of material and data analysis.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Список литературы / References

- Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*. 1957;2(5):200–215. doi: 10.1177/003693305700200504
- Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975;1(7905):480–484. doi: 10.1016/S0140-6736(75)92830-5
- Временные методические рекомендации «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 2 (31.07.2020). [Temporary guidelines «Medical rehabilitation for new coronavirus infection (COVID-19)». Version 2 (31.07.2020). (In Russ).] Режим доступа: https://www.edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/dop-materials/VMR_medreabilitacija_COVID_versija2.pdf. Дата обращения: 15.02.2021.
- Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области № 1530-п от 29.12.2012 «О Порядке взаимодействия при оказании медицинской помощи больным с острой церебральной недостаточностью в лечебно-профилактических учреждениях Свердловской области». [Order of the Ministry of Health of the Sverdlovsk region No. 1530-p of 29.12.2012 «O Poryadke vzaimodeistviya pri okazanii meditsinskoi pomoshchi bol'nym s ostroi tserebral'noi nedostatochnost'yu v lechebno-profilakticheskikh uchrezhdeniyakh Sverdlovskoi oblasti». (In Russ).] Режим доступа: <http://sverdlovsk-gov.ru/doc/99275>. Дата обращения: 15.02.2021.
- Заболотских И.Б. Клинические рекомендации. Анестезиология-реаниматология / под ред. И.Б. Заболотских, Е.М. Шифмана. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 960 с. [Zabolotskikh IB. Clinical recommendations. Anesthesiology-resuscitation. Ed. by I.B. Zabolotskikh, E.M. Shifman. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 960 p. (In Russ).]
- Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области № 1049-п от 22.07.2015 «Об организации оказания медицинской помощи больным с заболеваниями центральной и периферической нервной системы по профилю «медицинская реабилитация». [Order of the Ministry of Health of the Sverdlovsk region No. 1049-p of 22.07.2015 «Ob organizatsii okazaniya meditsinskoi pomoshchi bol'nym s zabolevaniyami tsentral'noi i perifericheskoi nervnoi sistemy po profil'yu «meditsinskaya reabilitatsiya». (In Russ).] Режим доступа: <http://www.pravo.gov66.ru/7044/>. Дата обращения: 15.02.2021.
- Care P, Ferrell BR, Twaddle ML, et al. National consensus project clinical practice guidelines for quality palliative care guidelines, 4th edition. *J Palliat Med*. 2018;21(12):1684–1689. doi: 10.1089/jpm.2018.0431
- Mercadante S, Gregoretti C, Cortegiani A. Palliative care in intensive care units : why, where, what, who. *BMC Anesthesiol*. 2018;18(1):106. doi: 10.1186/s12871-018-0574-9

Информация об авторах

Белкин Андрей Августович, д.м.н., профессор [Andrey A. Belkin, Dr. Sci. (Med.), Professor]; адрес: Россия, 623702, Свердловская область, г. Березовский, ул. Шиловская, д. 28-6 [address: 28-6 Shilovskaya street, 623702, Sverdlovsk region, Berezovsky, Russia]; e-mail: vbelkin@neuro-ural.ru, eLibrary SPIN: 6683-4704

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0544-1492>

Рудник Евгений Николаевич, к.м.н. [Evgeniy N. Rudnik, Cand. Sci. (Med.)]; e-mail: erudnik@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9979-1276>

Белкин Владимир Андреевич [Vladimir A. Belkin, MD]; e-mail: vbelkin@neuro-ural.ru, eLibrary SPIN: 4402-0608

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4043-743X>

Пинчук Елена Анатольевна, к.м.н. [Elena A. Pinchuk, Cand. Sci. (Med.)]; e-mail: pinchuk@neuro-ural.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2336-5937>

Липовка Надежда Сергеевна [Nadezhda S. Lipovka, MD]; e-mail: lipovka@neuro-ural.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7115-0653>

<https://doi.org/10.36425/rehab46598>

Реабилитационный маршрут ребенка с детским церебральным параличом: опыт Чувашии

С.К. Яковлева¹, В.Э. Андреева¹, Е.В. Преображенская¹, Р.В. Петрова¹, О.И. Милова²,
Е.В. Шафейкина³, Е.В. Макарова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, Чебоксары, Российская Федерация

² Республиканская детская клиническая больница Минздрава Чувашии, Чебоксары, Российская Федерация

³ Реабилитационный центр для детей и подростков с ограниченными возможностями Министерства труда и социальной защиты Чувашской Республики, Чебоксары, Российская Федерация

Наиболее частой причиной неврологической инвалидности в детском возрасте является детский церебральный паралич (ДЦП). Задачами лечения таких детей являются приобретение и сохранение новых двигательных навыков; профилактика развития контрактур и других вторичных ортопедических осложнений; снижение уровня болевых ощущений; улучшение уровня ухода за ребенком. При этом оказание лечебно-реабилитационной помощи требует комплексного, системного подхода. В статье описан маршрут реабилитации детей с ДЦП в Чувашской Республике с момента постановки диагноза до достижения 18 лет. Исследование проведено на основании анализа данных регионального Регистра детей с ДЦП на всех этапах лечения и реабилитации (абилитации). Первый этап включает определение групп риска, консервативную, хирургическую специализированную медицинскую помощь. Регистр позволяет вести учет пациентов на этапах лечения и реабилитации с оценкой результатов. На втором этапе проводится высокотехнологичное консервативное и хирургическое лечение. После операций пациенты направляются на реабилитацию в круглосуточный стационар или в Реабилитационный центр для детей (за 3 года пролечено 1,5 тыс. детей, 25,7% — после операций). Третий этап организован на амбулаторно-поликлиническом уровне и в специализированных санаториях. В период 2014–2018 гг. охват детей консервативным лечением возрос в 1,9, ботулинотерапией — в 2,6 раза, доля получивших хирургическую помощь сократилась до 22,4%. Консервативным лечением охвачены 92,7% пациентов Регистра. Направлены на санаторно-курортное лечение 33,3% прооперированных детей. Контрольный срез результатов реабилитации показал увеличение доли детей с улучшением качества походки, возможностью самостоятельно стоять, ходить (с опорой), а также рост среднего уровня двигательной активности. Многоуровневая система межведомственного взаимодействия при оказании лечебно-реабилитационной помощи детям с ДЦП в Чувашии позволила обеспечить достаточный объем базовой и доступность высококвалифицированной медицинской помощи, эффективное управление и контроль этапности реабилитации.

Ключевые слова: детский церебральный паралич; двигательные нарушения при ДЦП; прогноз при ДЦП; реабилитационный маршрут; реабилитация при ДЦП; абилитация при ДЦП.

Для цитирования: Яковлева С. К., Андреева В. Э., Преображенская Е. В., Петрова Р. В., Милова О. И., Шафейкина Е. В., Макарова Е. В. Реабилитационный маршрут ребенка с детским церебральным параличом: опыт Чувашии. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(1):149–158. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab46598>

Поступила: 09.10.2020 **Принята:** 11.03.2021 **Опубликована:** 02.04.2021

Список сокращений

ДЦП — детский церебральный паралич
РДКБ — Республиканская детская клиническая больница Минздрава Чувашии
Реабилитационный центр — Реабилитационный центр для детей Минтруда Чувашии

ФЦТОЭ — Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования Минздрава России (Чебоксары)
Центр — Республиканский центр лечения и профилактики детских церебральных параличей

Rehabilitation Route for a Child with Cerebral Palsy: the Experience of Chuvashia

S.K. Yakovleva¹, V.E. Andreeva¹, E.V. Preobrazhenskaya¹, R.V. Petrova¹, O.I. Milova²,
E.V. Shafeykina³, E.V. Makarova¹

¹ Federal State Budget Institution Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty of Ministry of Health of the Russian Federation, Cheboksary, Russian Federation

² Republican Children's Clinical Hospital of the Ministry of Health of Chuvashia, Cheboksary, Russian Federation

³ Rehabilitation Center for Children and Adolescents with Disabilities of the Ministry of Labor and Social Protection of Chuvashia, Cheboksary, Russian Federation

The most common cause of neurological disability in childhood is cerebral palsy. The objectives of the treatment of children with cerebral palsy are the acquisition and maintenance of new motor skills; prevention of the development of contractures and other secondary orthopedic complications; decrease in the level of pain; improving the level of childcare. At the same time, the provision of treatment and rehabilitation assistance to children with cerebral palsy requires an integrated, systematic approach. The article describes the route of rehabilitation of children with cerebral palsy in the Chuvash Republic from the moment of diagnosis until reaching the age of 18. The study was carried out on the basis of an analysis of data from the regional register of children with cerebral palsy at all stages of treatment and rehabilitation (habilitation). The first stage includes the identification of risk groups for cerebral palsy, conservative, surgical specialized medical care. The register of children with cerebral palsy made it possible to keep records of patients at the stages of treatment and rehabilitation with an assessment of the results. At the second stage, high-tech conservative and surgical treatment is carried out. After operations, patients are sent for rehabilitation to a 24-hour hospital or to a Rehabilitation Center for Children (over 3 years, 1.5 thousand children were treated, 25.7% — after operations). The third stage is organized at the outpatient clinic level and in specialized sanatoriums. For 2014–2018 the coverage of children with cerebral palsy with conservative treatment increased 1.9 times, with botulinum therapy — 2.6 times, the proportion of those who received surgery decreased to 22.4%. 92.7% of patients of the Register are covered by conservative treatment. 33.3% of operated children were referred for sanatorium-resort treatment. The control section of the rehabilitation results showed an increase in the proportion of children with improved gait quality, the ability to stand independently, walk (with support), and an increase in the average level of physical activity. A multi-level system of interagency interaction in the provision of treatment and rehabilitation assistance to children with cerebral palsy in Chuvash Republic made it possible to ensure a sufficient amount of basic and availability of highly qualified medical care, effective management and control of the stages of rehabilitation.

Keywords: cerebral palsy; movement disorders in cerebral palsy; prognosis in cerebral palsy; rehabilitation route; rehabilitation in cerebral palsy; habilitation in cerebral palsy.

For citation: Yakovleva SK, Andreeva VE, Preobrazhenskaya EV, Petrova RV, Milova OI, Shafeykina EV, Makarova EV. Rehabilitation Route for a Child with Cerebral Palsy: the Experience of Chuvashia. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(1):149–158. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab46598>

Received: 09.10.2020 **Accepted:** 11.03.2021 **Published:** 02.04.2021

Обоснование

Детский церебральный паралич (ДЦП) — группа стабильных нарушений развития моторики и поддержания позы, ведущих к двигательным дефектам, обусловленным непрогрессирующим повреждением и/или аномалией развивающегося головного мозга у плода или новорожденного ребенка [1, 2]. Частота встречаемости ДЦП, по данным разных авторов, составляет от 2,5–5,6 до 8,9 случаев на 1000 живорожденных в мире, в России — 2,2–3,3 на 1000 детей. ДЦП — наиболее частая причина неврологической инвалидности в детском возрасте. У недоношенных частота встречаемости ДЦП достигает 1%, из них

в 5–15% случаев у детей с массой тела <1500 г и в 25–50% при массе тела <1000 г [3].

Основными целями лечения ДЦП являются приобретение и сохранение новых двигательных навыков; профилактика развития контрактур и других вторичных ортопедических осложнений; снижение уровня болевых ощущений; улучшение уровня ухода за ребенком. Для достижения этих целей важен непрерывный лечебно-реабилитационный процесс, который может быть обеспечен только при наличии выстроенной многоуровневой системы оказания медицинской помощи с соблюдением этапности, непрерывности, комплексности, с учетом реабилитационного потенциала пациента.

Во всем мире принято начинать лечение ДЦП с консервативного этапа. К хирургическим методам необходимо прибегнуть в случае неэффективности консервативного лечения, по достижении пациентом определенного возраста при формировании контрактур. По окончании основного курса лечения пациенту необходима комплексная реабилитация. В разных странах и регионах Российской Федерации подход к этапам может быть различным, однако в основе разработки реабилитационного маршрута всегда лежит объективная оценка реабилитационного потенциала ребенка.

Реабилитационный потенциал при ДЦП определяется как комплекс биологических и психофизиологических характеристик человека, а также социально-средовых факторов, позволяющих в той или иной степени реализовать его потенциальные возможности. Прогноз реабилитационного потенциала помогает оценить предложенная R. Palisano с соавт. (1997) шкала моторных функций GMFCS¹ [4]:

- GMFCS I — имеет шанс 100% овладения самостоятельной ходьбой;
- GMFCS II — имеет шанс самостоятельной ходьбы до 4 лет;
- GMFCS III — имеет шанс самостоятельной ходьбы с дополнительными средствами реабилитации;
- GMFCS IV — может сидеть с поддержкой;
- GMFCS V — лежачие (паллиативные) больные, которым подвластно только удержание головы [5].

Оценка по шкале GMFCS также помогает определить цели ботулинотерапии при локальной и сегментарной спастичности:

- GMFCS I–III: разрушение патологического двигательного стереотипа; оптимизация двигательного паттерна с целью улучшения двигательной функции (вертикализация пациента, самостоятельное сидение, стояние и ходьба);
- GMFCS III–V: профилактика и уменьшение болевого синдрома;
- GMFCS V: облегчение ухода за малокурабельными и обездвиженными пациентами.

Лечение пациентов всех групп ориентировано на снижение спастичности для улучшения переносимости физических методов реабилитации; профилактику формирования контрактур и вывихов в суставах; купирование мышечных спазмов и боли, связанной с длительно существующей спастичностью; умень-

шение косметического дефекта, что особенно важно в подростковом и юношеском возрасте.

На основе комплексной оценки внутренних и внешних факторов, влияющих на процессы восстановления здоровья, строится реабилитационный прогноз: определяется максимально возможный уровень улучшения функции пациента с ограничением жизнедеятельности, предполагаемая вероятность реализации реабилитационного потенциала, предполагаемый уровень интеграции пациента с ограничением жизнедеятельности в обществе (возможный результат реабилитации) и времени, необходимого для его достижения [6].

Согласно клиническим рекомендациям по ДЦП (2017 г.), консервативное лечение (ботулинистический токсин типа А) назначается для снятия локальной и сегментарной спастичности, хирургическое — при развитии вторичных ортопедических осложнений (после консультации ортопеда); реабилитация включает в себя постуральный менеджмент (физическую реабилитацию).

Европейский консенсус по применению ботулинотерапии при ДЦП рассматривает комплексный подход к ведению пациентов с ДЦП как проведение (по показаниям) ортопедо-хирургического лечения, интратекальное введение баклофена, применение препаратов ботулинистического токсина типа А и лекарственных средств (оральные антиспастические препараты), а также консервативное ортопедическое лечение с использованием методов функциональной терапии (лечебная физкультура, массаж, аппаратная кинезитерапия, роботизированная механотерапия и др.) [7].

Первый Российский консенсус по применению многоуровневых инъекций abobotulinumtoxin A (абоботулотоксин) при лечении спастических форм детского церебрального паралича рекомендует инъекции препаратов ботулинистического токсина типа А в качестве эффективного и безопасного метода лечения локальной и регионарной спастичности. Комплексное лечение нужно начинать с ботулинотерапии в большинстве случаев, что облегчит использование технических средств и ортезирования, повысит эффективность физических методов реабилитации. Ботулинотерапия может быть эффективна и при планировании хирургического лечения, а также после проведенных ортопедических и нейрохирургических вмешательств [8].

С целью коррекции генерализованной спастичности рекомендуется назначение пероральных антиспастических препаратов [1].

Для улучшения двигательных навыков у больных ДЦП существенное внимание уделяют применению

¹ GMFCS (Gross Motor Function Classification System) — международная система классификации моторных функций, оценивающая общую функциональную активность в привычной среде и степень ее ограничения у пациентов старше 2 лет жизни с детским церебральным параличом.

в комплексной реабилитации роботизированных систем (комплекс «Локомат», Россия). Исследователи выявили положительную динамику как статических параметров, так и навыков ходьбы, при этом отмечали увеличение силы мышц конечностей, улучшение двигательных возможностей и координации движений [9–11].

Регулярность, системность, непрерывность занятий, преемственность при проведении реабилитации с выбором наиболее эффективного минимума реабилитационных мероприятий, четкие критерии эффективности на каждом этапе реабилитации, индивидуализация занятий с учетом стадии заболевания, возраста и психики ребенка, строго индивидуальное увеличение физической нагрузки, а также тесное взаимодействие с семьей ребенка на всех этапах реабилитации достижимы только при наличии выстроенной системы оказания медицинской и реабилитационной помощи [12].

Цель исследования — описание процесса реабилитации детей с ДЦП, включая высокотехнологичную медицинскую помощь, в Чувашской Республике.

Модель реабилитационной помощи детям с детским церебральным параличом в Чувашской Республике

Оказание медицинской помощи пациентам с ДЦП на всех этапах лечения и реабилитации регламентировано клиническими рекомендациями по лечению ДЦП (2017), нейрохирургическому лечению ДЦП (2015), Первым Российским консенсусом по применению многоуровневых инъекций Abobotulinumtoxin A при лечении спастических форм ДЦП (2016) и Стандартом медицинской помощи при ДЦП (приказы Минздрава России № 339н, № 340н, № 349н от 15.06.2015).

Основным нормативным документом организации реабилитационного процесса с 2021 года становится Приказ Минздрава России от 23.10.2019 № 878н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации детей».

В основе построения модели оказания реабилитационной помощи детям с ДЦП в Чувашской Республике лежат регламентированные данным приказом правила организации медицинской реабилитации детей на основе комплексного применения природных лечебных факторов, лекарственной, немедикаментозной терапии и других методов с учетом возрастных и анатомо-физиологических особенностей детей, тяжести течения основного заболевания, реабилитационного потенциала, наличия сопутствующих заболеваний, нарушений мнестико-интеллектуальной сферы.

Этапы реабилитационного маршрута обоснованы сложностью проведения медицинской реабилита-

ции (уровень курации) с учетом тяжести состояния ребенка, течения (формы) заболевания, стадии (периода) течения заболевания и наличия осложнений основного заболевания и/или сопутствующих заболеваний, ухудшающих течение основного заболевания.

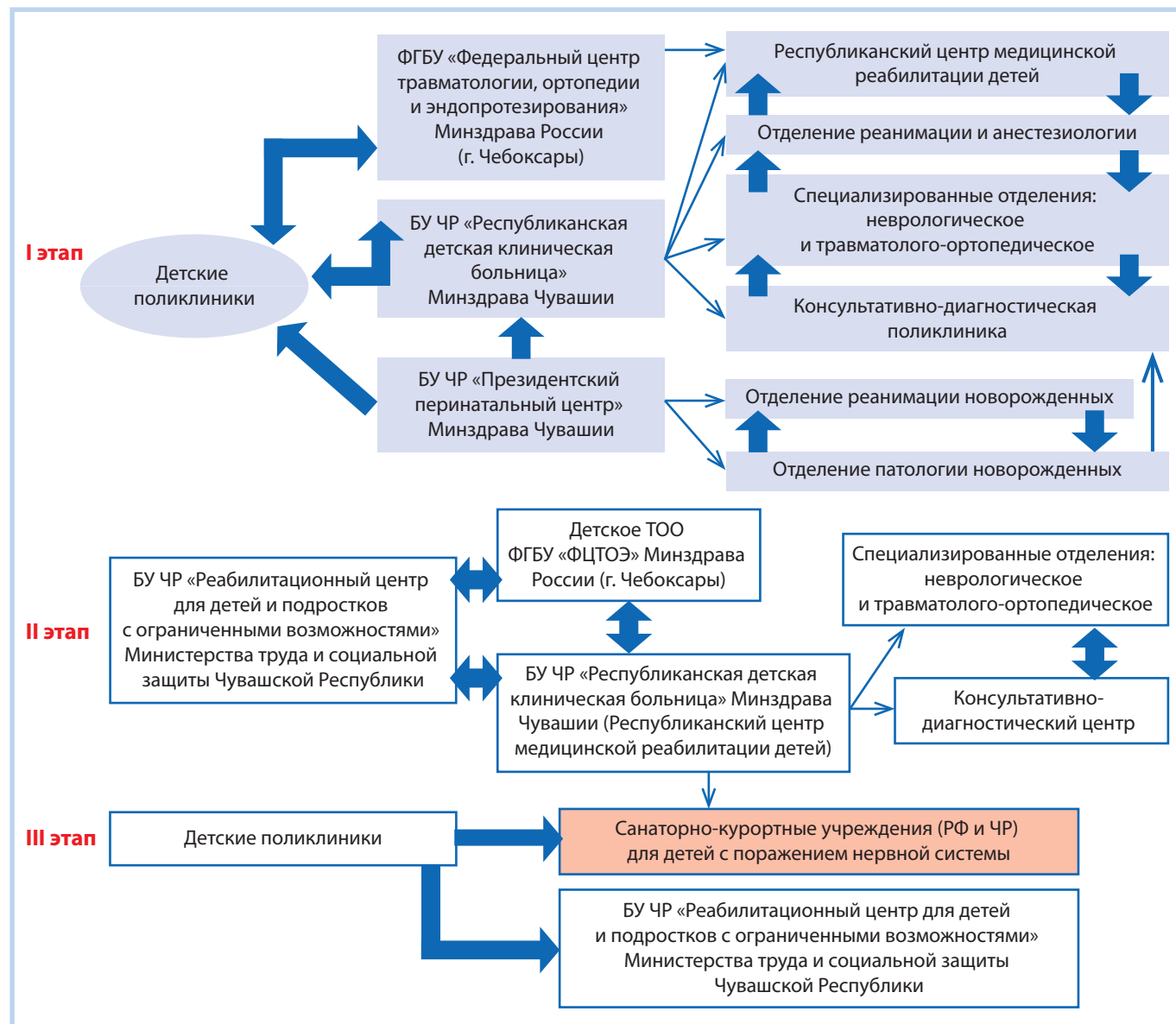
Решение о направлении ребенка на медицинскую реабилитацию и сроках ее проведения, о выборе этапа медицинской реабилитации и группы медицинской организации, оказывающей медицинскую реабилитацию, в соответствии с клиническими рекомендациями по профилю заболевания, на каждом этапе принимает лечащий врач после определения медицинских показаний и отсутствия противопоказаний к проведению медицинской реабилитации.

Согласно данному приказу, трехэтапный маршрут медицинской реабилитации выстраивается в соответствии с пятью уровнями курации, выраженными в терминологии Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья.

В Чувашской Республике ведется Регистр детей с ДЦП. Персонифицированная информация о данной категории пациентов дала возможность организовать их учет, определять уровни курации, отслеживать этапы лечения и реабилитации с оценкой результатов. Организационная модель реабилитационного маршрута детей с ДЦП в Чувашской Республике включает сеть учреждений, подведомственных Минздраву и Минтруда Чувашии, и ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (Чебоксары; ФЦТОЭ) (рис. 1).

Медицинская реабилитация детей на каждом из этапов осуществляется специалистами мультидисциплинарной реабилитационной команды — группы специалистов, оказывающих медицинскую реабилитацию с четкой согласованностью и координированностью действий, что обеспечивает целенаправленный подход в реализации целей медицинской реабилитации, которая формируется на функциональной основе индивидуально для каждого ребенка в зависимости от нозологии, тяжести, периода и особенностей течения заболевания, этапа оказания медицинской реабилитации.

Первый этап реабилитационного маршрута детей с ДЦП осуществляется в острый период, в стадии обострения (рецидива) основного заболевания или острый период травмы, послеоперационный период. В Чувашии его начало соответствует определению групп риска по ДЦП в территориальных родильных отделениях, перинатальных центрах, отделениях бюджетных учреждений Чувашской Республики «Президентский перинатальный центр» Минздрава Чувашии и «Республиканская детская

Рис. 1. Схема маршрутизации детей с детским церебральным параличом в Чувашской Республике.

клиническая больница» Минздрава Чувашии (РДКБ) (при V, IV уровнях курации), либо в детской поликлинике по месту жительства (II, I уровни курации). Специализированная медицинская помощь оказывается в отделениях реанимации, патологии новорожденных перинатальных центров (отделений) и РДКБ (V, IV уровни курации). На данном этапе проводится консервативное или, по показаниям, нейрохирургическое лечение в условиях РДКБ. При наличии показаний к оперативному лечению опорно-двигательного аппарата и V, IV уровнях курации ребенок госпитализируется в ФЦТОЭ.

На втором этапе реабилитационного маршрута — по окончании острого (подострого) периода заболевания или травмы, при хроническом течении основного заболевания вне обострения — лечение проводится в зависимости от вида лечебной такти-

ки, в условиях круглосуточного стационара РДКБ или ФЦТОЭ (при IV, III уровнях курации). На базе РДКБ, относящейся к 3-й группе медицинских организаций для проведения медицинской реабилитации II этапа, функционирует Республиканский центр лечения и профилактики детских церебральных параличей (Центр), осуществляющий консервативное лечение пациентов с ведением Регистра пациентов с ДЦП по Чувашской Республике. Пациенты проходят в среднем 12-дневную реабилитацию в условиях круглосуточного стационара на 60 коек (30 психоневрологических и 30 реабилитационных) и в стационаре дневного пребывания (30 коек). Центр осуществляет медицинскую реабилитацию пациентов с применением различных методов массажа, лечебной физкультуры, физио-, гидро-, термо-, механо-, кинезитерапии (по методике Войта, Бобата и др.),

а также методов проприоцептивного нейромышечного облегчения и биологической обратной связи. Используются костюмы динамической проприорецепции и пневмокостюм «Атлант» (Россия). Составная часть реабилитационного курса — кондуктивная педагогика с использованием современных методик, арт-терапия. Для закрепления эффекта лечения проводятся логопедическая коррекция и психотерапия. На фоне реабилитационных методик проводится базовая медикаментозная терапия. Эффективность реабилитационного процесса на данном этапе маршрута во многом определяется участием родителей в реализации индивидуальной программы реабилитации ребенка. Организована работа школы родителей детей с заболеваниями центральной нервной системы, ДЦП, включающая лекции и практические семинары для обучения родителей навыкам массажа, индивидуальным занятиям с ребенком, логопедическому массажу и занятиям по развитию речи.

В детском травматолого-ортопедическом отделении ФЦТОЭ (15 круглосуточных коек, в том числе две консервативные), относящегося к 4-й группе медицинских организаций для проведения медицинской реабилитации II этапа, по поводу двигательных нарушений при ДЦП детям IV и III уровней курации ежегодно проводится более 50 курсов консервативного стационарного лечения, в том числе с применением ботулинотерапии. В отделении работают 3 врача травматолога-ортопеда и 1 врач педиатр-невролог. Программу реабилитации для каждого ребенка разрабатывает, реализует и контролирует мультидисциплинарная реабилитационная команда в составе специалистов (невролог, ортопед, педиатр, врач по лечебной физкультуре, врач-физиотерапевт) при участии среднего медицинского персонала (инструкторы по лечебной физкультуре, массажисты).

Стандартный реабилитационный комплекс включает в себя функциональную терапию (роботизированную механотерапию для нижних конечностей, активно-пассивную механотерапию для конечностей), коррекцию биомеханики движений с помощью платформы «КОБС» (Германия), массаж в электростатическом поле, дифференцированный и склеромерный массаж спины и нижних конечностей, гидромассаж, лечебную физкультуру в реабилитационном зале, физиотерапию, а также программу постурального менеджмента.

В случае выраженных двигательных нарушений при патологии опорно-двигательного аппарата в ФЦТОЭ осуществляется хирургическое лечение и реабилитация пациентов с ДЦП из Чувашии и других регионов России, в том числе в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи, — око-

ло 600 человек в год, включая курсы консервативного лечения на аппарате «Локомат» (Россия). Хирургический этап в комплексной реабилитации детей с ДЦП позволяет предотвратить развитие тяжелых деформаций, облегчить уход, улучшить качество жизни и расширить проведение у пациентов других реабилитационных мероприятий.

Корректирующие операции при ДЦП (коррекция фиксированных и/или биомеханически значимых контрактур, патологической позы, деформаций стоп и позвоночника, стабилизирующие операции на тазобедренном суставе и др.) составляют в ФЦТОЭ более половины объемов травматолого-ортопедической помощи детям (65% ежегодно) (рис. 2).

За 10 лет работы в ФЦТОЭ проведено 1,6 тыс. операций по поводу ДЦП, в том числе 54% — детям Чувашии. Нередко хирургическое лечение является многоэтапным: по данным ФЦТОЭ, на 1 ребенка в среднем приходится 1,8 операции. Средняя длительность реабилитационного лечения составляет 11,8 дня.

Рис. 2. Структура оперативных вмешательств детям с детским церебральным параличом в условиях Федерального центра травматологии, ортопедии и эндопротезирования Минздрава России в 2009–2018 гг.



Наиболее щадящим подходом к хирургическому лечению ДЦП является используемый в ФЦТОЭ метод SEMLS (Single Event Multilevel Surgery), включающий многоуровневые одномоментные ортопедические операции у больных ДЦП на сухожильно-мышечном аппарате и/или костях двух и более анатомических областей во время одной хирургической сессии, либо операции на конечностях ввиду значительного объема (с коротким — 3–4 нед — перерывом) в течение одной госпитализации, сопровождающейся единым для обеих конечностей реабилитационным периодом [13].

Обязательными условиями эффективности оперативного лечения на данном этапе реабилитационного маршрута являются анализ анатомо-функциональных нарушений (клиническая картина, лучевые методы диагностики, количественный анализ походки), раннее начало реабилитационных мероприятий (в ближайшем послеоперационном периоде), реабилитация в специализированном центре, единая концепция ведения пациента для хирургов и реабилитологов. Цель реабилитации в раннем послеоперационном периоде — избежать развития контрактур, гипотрофии мышц. Важная задача — сотрудничество с пациентом и его ближайшим окружением.

После хирургического лечения, в рамках второго этапа реабилитации, пациенты направляются, по показаниям, в круглосуточный стационар РДКБ или в бюджетное учреждение Чувашской Республики «Реабилитационный центр для детей» Минтруда Чувашии (Реабилитационный центр).

Реабилитационный центр пропускной мощностью 110 человек, из них 60 человек амбулаторного пребывания и 50 человек стационарного отделения (21 круглосуточная койка, 9 коек группы «Мать и дитя», 20 человек в группе дневного пребывания) с 2010 года является опорно-экспериментальной площадкой в Приволжском федеральном округе по направлению «полипрофессиональный подход к медико-социальной реабилитации и средовой адаптации ребенка-инвалида». Основной контингент пациентов, направляемых в Реабилитационный центр после оперативного лечения в РДКБ, ФЦТОЭ, а также из детских поликлиник по месту жительства, — дети с заболеваниями неврологического профиля и нарушениями двигательной функции, в том числе с ДЦП (до 63,1%), относящиеся к IV, III уровням курации.

В своей работе Реабилитационный центр применяет современные методики восстановительного лечения, технологии медицинской, психолого-педагогической реабилитации. Социальная реабилитация состоит из социально-средового (применение технических средств реабилитации, обучение безопасному

поведению на дорогах), социально-бытового (формирование навыков самообслуживания с использованием многофункционального комплекса «Дон» и студии социально-бытовой адаптации) и социально-культурного (музейная терапия, выездные экскурсии, театральная деятельность, музыкальные программы) блоков. Создана профессиональная реабилитационная и абилитационная инфраструктура для детей-инвалидов по обеспечению безбарьерной среды.

Программа медицинской реабилитации представлена сочетанием различных методик лечебной гимнастики, механотерапии, обучения ходьбе. Вертикализация пациентов осуществляется в специальных стендах и вертикализаторах. Широко применяются массаж, проприоцептивная стимуляция, кинезиотейпирование, аппаратная физиотерапия, водо-, тепло-, парафино- и озокеритолечение, лечебное плавание, тренажер Гросса. Важной составляющей работы Реабилитационного центра является психолого-педагогическая реабилитация пациентов, включающая методы речевой коррекции и развития речи, занятия в условиях мультисенсорной среды, психодиагностику и психологическую коррекцию, Монтессори-педагогику, музыкотерапию, физкультурно-оздоровительную коррекцию двигательных нарушений.

За период 2016–2018 гг. в Реабилитационном центре прошли курсы восстановительного лечения около 1,5 тыс. детей с ДЦП из числа состоящих в Регистре (большинство — неоднократно), из них 25,7% — в послеоперационном периоде.

Комплексное лечение и реабилитацию при ДЦП получают в Чувашской Республике также дети (с периода новорожденности до 4 лет) III уровня курации, постоянно проживающие в социальном казенном учреждении Чувашской Республики «Специализированный дом ребенка “Малютка”» для детей с органическим поражением центральной нервной системы и нарушениями психики» (с отделениями в Чебоксарах и Алатыре).

Третий этап реабилитационного маршрута проводится по окончании острого (подострого) периода или травмы, при хроническом течении заболевания вне обострения при III, II, I уровнях курации, в условиях дневного стационара и/или в амбулаторных условиях в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную медицинскую помощь. В Чувашской Республике данный этап дети с ДЦП проходят как на амбулаторно-поликлиническом уровне (в условиях реабилитационных учреждений), так и в условиях специализированных детских санаториев. После хирургического лечения в ФЦТОЭ с учетом показаний/противопоказаний дети направляются на санаторно-курортный этап

реабилитации в местный (бюджетное учреждение Чувашской Республики «Республиканский детский санаторий “Лесная сказка”» Минздрава Чувашии) или один из трех федеральных детских психоневрологических санаториев Минздрава России («Калуга-Бор», «Теремок», «Озеро Карачи»).

На территории Чувашской Республики с численностью населения 1223,4 тыс. человек, по данным Чувашстата за 2019 г., проживает 280 818 детей в возрасте до 18 лет, из них 235 884 в возрасте 0–15 лет. Данные о числе детей с диагнозом ДЦП за период 2014–2018 гг. приведены в табл. 1.

В республике выстроена организационная модель оказания медицинской и социальной помощи детям с ДЦП, включающая раннюю, эффективную, комплексную и доступную систему реабилитации, воздействующую на все уровни жизнедеятельности ребенка (биологический, психологический, семейный, образовательный, социальный). Каждый ребенок проходит все этапы лечения и реабилитации в соответствии с показаниями. Условия для социализации, комплексной реабилитации, непрерывного психолого-педагогического сопровождения детей-инва-

лидов созданы в образовательных и медицинских организациях, учреждениях социальной защиты, в центрах и отделениях реабилитации и восстановительного лечения.

По данным проведенного нами анализа, за период с 2014 по 2018 г. процент охвата детей с ДЦП консервативным лечением возрос в 1,9 раза, охват ботулинотерапией — в 2,6 раза. Доля детей, получивших хирургическую помощь, сократилась с 28,1 до 22,4%, очевидно, за счет своевременного консервативного этапного лечения.

Получают ботулинотерапию 15,1% состоящих на диспансерном учете детей с ДЦП, консервативным лечением на всех этапах охвачены 92,7% пациентов Регистра. Оперативное лечение по поводу двигательных нарушений ежегодно получают в среднем 25,3% пациентов Регистра. Направлены на санаторно-курортное лечение 33,3% прооперированных в течение 10 лет в ФЦТОЭ детей с ДЦП.

По принципу контрольного среза нами проведена оценка результатов лечения 298 случаев ДЦП с периодом наблюдения от 1 до 2 лет с помощью шкалы локомоторных функций (в модификации L. S. Arens) (табл. 2).

Таблица 1. Регистр детей с детским церебральным параличом в Чувашской Республике

ДЦП	2014	2015	2016	2017	2018
Всего	619	654	663	676	688
Инвалиды, n (%)	555 (90)	589 (90)	617 (93)	629 (93)	641 (93)
0–14 лет:	535	557	549	549	549
из них инвалиды	486	495	514	512	510
15–18 лет,	69	97	114	127	139
из них инвалиды	69	94	103	117	131
Заболеваемость, ‰	0,2	0,22	0,22	0,22	0,23
Распространенность, ‰	2,7	2,7	2,7	2,7	2,6

Таблица 2. Динамика локомоторных функций после хирургического лечения, по данным ФЦТОЭ, 2018

Показатель	Число детей, %	
	До операции	После операции
Паттерн ходьбы, близкий к нормальному	0	19,7
Возможность самостоятельно ходить при сохранении патологической позы в нижних конечностях	30,8	11,0
Возможность самостоятельно стоять	14,0	18,0
Возможность ходить с опорой на окружающие предметы	7,4	30,0
Возможность стоять с опорой на окружающие предметы	34,0	8,0
Произвольная реакция опоры при невозможности удерживать вес тела	9,0	6,4
Не способны стоять даже при посторонней помощи (отсутствие реакции опоры)	4,3	4,3
Средний уровень двигательной активности	3,1	3,7

Увеличение доли детей с улучшением качества походки и возможностью самостоятельно стоять, ходить (с опорой), рост среднего уровня двигательной активности свидетельствуют об эффективности проводимого реабилитационного лечения на всех этапах реабилитационного маршрута в Чувашии.

Заключение

Многоуровневая система межведомственного взаимодействия в процессе оказания лечебно-реабилитационной помощи детям с ДЦП в Чувашии позволила обеспечить достаточный объем базовой помощи, доступность высококвалифицированной медицинской помощи, эффективное управление и контроль этапности реабилитации в соответствии с требованиями федерального законодательства.

Таким образом, модель реабилитационной помощи детям с ДЦП в Чувашской Республике можно рассматривать в качестве примера комплексного, ступенчатого подхода к лечению, реабилитации и социализации детей-инвалидов, что подтверждается высокой доступностью и эффективностью оказываемой медико-социальной помощи.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Список литературы / References

1. Детский церебральный паралич (ДЦП): стандарты ведения больных для врачей. Клинические рекомендации (утв. Союзом педиатров России). Москва, 2017. 62 с. [Infantile cerebral palsy: standards of patient management for physicians. Clinical recommendations (approved by the Union of Pediatricians of Russia). Moscow; 2017. 62 p. (In Russ).]
2. Тонконоженко Н.Л., Клиточенко Г.В., Кривоножкина П.С., Мalyужинская Н.В. Детский церебральный паралич: клинические рекомендации по лечению и прогноз // Лекарственный вестник. 2015. Т. 57, № 1. С. 26–30. [Tonkonozhenko NL, Klitochenko GV, Krivonozhkina PS, Malyuzhinskaya NV. Infantile cerebral palsy: clinical recommendations for treatment and prognosis. *Medicinal Bulletin*. 2015;57(1):26–30. (In Russ).]
3. Куренков А.Л., Ключкова О.А., Бурсагова Б.И. и др. Применение препарата ботулинического токсина типа а (Ботокс) в лечении детского церебрально-

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов

С. К. Яковлева — сбор и обработка материала; **В. Э. Андреева** — концепция и дизайн исследования; **Е. В. Преображенская** — статистическая обработка материала, написание текста; **Р. В. Петрова** — редактирование текста; **О. И. Милова** — сбор и обработка материала; **Е. В. Шафейкина** — сбор и обработка материала; **Е. В. Макарова** — подготовка графического материала.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

- го паралича // *Нервно-мышечные болезни*. 2014. № 3. С. 28–41. [Kurenkov AL, Klochkova OA, Bursagova BI, et al. The use of the drug botulinum toxin type a (Botox) in the treatment of cerebral palsy. *Neuromuscular diseases*. 2014;(3):28–41. (In Russ).]
4. Алиева А.А., Алиева Х.М., Махмудова Т.А. и др. Характеристика реабилитационного потенциала и реабилитационного прогноза детей-инвалидов с детским церебральным параличом // *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2012. № 4. С. 24–27. [Alieva AA, Alieva HM, Makhmudova TA, et al. Characteristics of the rehabilitation potential and rehabilitation prognosis of disabled children with cerebral palsy. *Medical and social expertise and rehabilitation*. 2012;(4):24–27. (In Russ).]
5. Palisano R, Rosenbaum PL, Walter S, et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997; 39(4):214–223. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03821.x

6. Смычек В.Б. Основы МКФ. Минск, 2015. 432 с. [Smychek VB. Fundamentals of the ICF. Minsk; 2015. 432 p. (In Russ).]
7. Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(1):45–66. doi: 10.1016/j.ejpn.2009.09.005
8. Куренков А.Л., Батышева Т.Т., Виноградов А.В. и др. Первый Российский консенсус по применению многоуровневых инъекций abobotulinumtoxin A при лечении спастических форм детского церебрального паралича // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116, № 11. С. 121–130. [Kurenkov AL, Batysheva TT, Vinogradov AV, et al. Spasticity in children cerebral palsy: diagnosis and treatment strategies. *Zhurn. nevrol. ipsikhiat. im. S.S. Korsakova*. 2016;116(11):121–130. (In Russ).] doi:10.17116/jnevro201611611121-130
9. Методика неинвазивной электрической стимуляции в комплексной реабилитации детей с ДЦП. Учебное пособие / Под ред. А.Г. Баиндурашвили. Санкт-Петербург: СПб ЦРП «Павел» ВОГ, 2016. 40 с. [The method of noninvasive electrical stimulation in the complex rehabilitation of children with cerebral palsy. Training manual. Ed. by A.G. Baindurashvili. Saint Petersburg: St. Petersburg PSA «Pavel» VOG; 2016. 40 p. (In Russ).]
10. Икоева Г.А., Кивоев О.И., Положенко О.Д. Роботизированная механотерапия в реабилитации детей с детским церебральным параличом после комплексного ортопедо-хирургического лечения // Неврология и нейрохирургия детского возраста. 2012. Т. 34, № 4. С. 32–36. [Ikoeva GA, Kivoenko OI, Polozenko OD. Robotic mechanotherapy in the rehabilitation of children with cerebral palsy after complex orthopedic and surgical treatment. *Neurology and Neurosurgery of Children*. 2012;34(4):32–36. (In Russ).]
11. Яковлева С.К., Петрова Р.В., Грачева Т.М. и др. Опыт применения роботизированной механотерапии комплекса LOCOMAT PRO у детей с двигательными нарушениями в условиях ФГБУ «ФЦТОЭ» Минздрава России (г. Чебоксары) // Вопросы медицинской реабилитации: сб. науч. тр. по итогам Межрегион. науч.-практ. конф. Чебоксары: Изд-во Чуваш.ун-та, 2018. 188 с. [Yakovleva SK, Petrova RV, Gracheva TM, et al. Experience in the use of robotic mechanotherapy of the LOCOMAT PRO complex in children with motor disorders in the conditions of the Federal State Budget Institution Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty (Cheboksary). Conference processing: Voprosy meditsinskoy rehabilitatsii: sb. nauch. tr. Cheboksary: Chuvash Publishing House; 2018. 188 p. (In Russ).]
12. Пак Л.А. Мультидисциплинарное сопровождение детей с детским церебральным параличом: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2019. 47 с. [Pak LA. Multidisciplinary support of children with cerebral palsy [dissertation abstract]. Moscow; 2019. 47 p. (In Russ).]
13. Amen J, El Gebeily M, El-Mikkawy DM, et al. Single-event multilevel surgery for crouching cerebral palsy children: Correlations with quality of life and functional mobility. *J Musculoskelet Surg Res*. 2018;2(4):148–155. doi: 10.4103/jmsr.jmsr_48_18

Информация об авторах

Преображенская Елена Васильевна [Elena V. Preobrazhenskaya, MD]; адрес: 428020, Чебоксары, ул. Ф. Гладкова, д. 33 [address: 33, F. Gladkova street, Cheboksary, 428020, Russia]; e-mail: alenka_22@bk.ru, eLibrary SPIN: 1525-3912

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3556-145X>

Яковлева Светлана Константиновна [Svetlana K. Yakovleva, MD]; e-mail: yakovleva.sk@mail.ru, eLibrary SPIN: 9145-3334

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2583-7408>

Андреева Вера Эдуардовна, к.м.н. [Vera E. Andreeva, Cand. Sci. (Med.)]; e-mail: vbarieva@mail.ru, eLibrary SPIN: 5783-6429

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8341-3481>

Петрова Роза Васильевна [Roza V. Petrova, MD]; e-mail: rozaproza18@gmail.com, eLibrary SPIN: 1555-1352

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9596-4309>

Милова Оксана Игоревна [Oksana I. Milova, MD]; e-mail: milova.rdkb@yandex.ru, eLibrary SPIN: 5412-8669

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5258-830X>

Шафеекина Елена Васильевна [Elena V. Shafeykina, MD]; e-mail: rgucentr@yandex.ru, eLibrary SPIN: 6156-5405

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2343-4007>

Макарова Елена Викторовна [Elena V. Makarova, MD]; e-mail: emakarova@orthosceb.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6527-481X>

<https://doi.org/10.36425/rehab63175>

Подводный вакуумный гидромассаж в медицинской реабилитации пациентов с постковидным синдромом

А.В. Шакула¹, А.И. Мирошников²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Закрытое акционерное общество «Новый институт кино фото индустрии», Москва, Российская Федерация

Постковидный синдром внесен в Международный классификатор болезней Десятого пересмотра (МКБ-10) под формулировкой «Post-COVID-19 condition» и подразумевает симптомы, длящиеся свыше 12 недель, необъяснимые альтернативным диагнозом, способные меняться со временем, исчезать и вновь возникать, затрагивая многие системы организма. При коронавирусной инфекции происходит повреждение альвеол легких, разрушение эритроцитов и гемоглобина, воспаление стенок сосудов, развитие гемолитического микротромбоваскулита и генерализованного внутрисосудистого микротромбоза. Использование подводного вакуумного гидромассажа в комплексных программах медицинской реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, позволяет восстанавливать микроциркуляцию и лимфоток, что благотворно воздействует на кожу, опорно-двигательный аппарат и внутренние органы.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция COVID-19; постковидный синдром; медицинская реабилитация; подводный вакуумный гидромассаж.

Для цитирования: Шакула А.В., Мирошников А.И. Подводный вакуумный гидромассаж в медицинской реабилитации пациентов с постковидным синдромом. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(1):159–162. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab63175>

Поступила: 11.03.2021 **Принята:** 15.03.2021 **Опубликована:** 04.04.2021

Underwater Vacuum Whirlpool in Medical Rehabilitation of Patients with Postcovid Syndrome

A.V. Shakula¹, A.I. Miroshnikov²

¹ National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russian Federation

² New Institute of Film PhotoIndustry, Moscow, Russian Federation

Postcovid syndrome is included in the International Classifier of ICD-10 Diseases in the formulation «Post COVID-19 condition» — these are symptoms, Lasting more than 12 weeks, unexplained by an alternative diagnosis, able to change over time, disappear and re-emerge, affecting many body systems. By the coronavirus infection, the air vesicle are damaged, reduction of erythrocytes and hemoglobin, inflammation of the walls of blood vessels. Using the underwater vacuum hydromassage in the complex medical rehabilitation programs for patients who have undergone COVID-19 allows to infuse microcirculation and lymph flow, which has a beneficial effect on the skin, musculoskeletal system and internal organs.

Keywords: COVID-19; Post-COVID-19 syndrome; medical rehabilitation; underwater vacuum hydromassage.

For citation: Shakula AV, Miroshnikov AI. Underwater Vacuum Whirlpool in Medical Rehabilitation of Patients with Postcovid Syndrome. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(1):159–162. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab63175>

Received: 11.03.2021 **Accepted:** 15.03.2021 **Published:** 04.04.2021

Обоснование

Постковидный синдром (Post-COVID-19 syndrome, Long Covid) — это последствия коронавирусной инфекции (COVID-19), при которой до 20% переболевших страдают долгосрочными (до 12 недель)

симптомами, в 2,3% случаев постковидный синдром длится более 12 недель [1, 2]. В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, Десятого пересмотра (МКБ-10) постковидный синдром внесен под фор-

Список сокращений

ПВГМ — подводный вакуумный гидромассаж

мулировкой «Post-COVID-19 condition» [3]. В декабре 2020 г. Национальным институтом здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) была предложена следующая классификация постковидных состояний: острый COVID-19 (симптомы, длящиеся до 4 недель; продолжающийся симптоматический COVID-19 (симптомы, продолжающиеся от 4 до 12 недель); постковидный синдром (симптомы, длящиеся свыше 12 недель, не объяснимые альтернативным диагнозом, способные меняться со временем, исчезать и вновь возникать, затрагивая многие системы организма) [3]. В дополнение к вышеуказанным клиническим определениям было также предложено ввести термин «долгий COVID» (Long Covid), включающий период симптоматики в целом от 4 недель и больше [4].

Установлено, что наиболее распространенным клиническим проявлением COVID-19 является двусторонняя пневмония, у 3–4% пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома [5, 6]. Среди факторов риска неблагоприятного исхода для пациентов с COVID-19 выделяют демографические характеристики, такие как пожилой возраст и мужской пол, а также наличие сопутствующих заболеваний, в частности сердечно-сосудистых (гипертония и ишемическая болезнь сердца) и сахарного диабета 2-го типа [7]. В целом полиорганное повреждение инфекцией при COVID-19 может иметь общую для всех пациентов основу в виде эндотелиальной дисфункции. Так, имеются доказательства, что инфекция COVID-19, усугубляемая эндотелиальной дисфункцией, генерирует состояние гиперкоагуляции [8]. Известно, что при коронавирусной инфекции происходит повреждение альвеол легких, разрушение эритроцитов и гемоглобина, воспаление стенок сосудов, развитие гемолитического микротромбоваскулита и генерализованного внутрисосудистого микротромбоза. Искусственная вентиляция легких в качестве средства повышения оксигенации крови, особенно при значительном поражении легких, сужении капилляров, повышенном тромбообразовании и снижении газотранспортной функции эритроцитов, становится малоэффективной. В этих условиях тактика медицинского лечения сводится прежде всего к предупреждению, снижению или устранению гипоксемии и улучшению снаб-

жения кислородом клеток и тканей организма, восстановлению микроциркуляции [8].

Нарушение микроциркуляции является одним из основных механизмов в патогенезе широкого круга заболеваний, т.к. обуславливает повышение проницаемости капиллярной стенки, микрогемодициркуляторные расстройства, что угрожает тканевым отеком, повреждением капиллярных стенок, капиллярным и веноулярным стазом, повышением внутрисосудистой концентрации различных клеток с агрегацией эритроцитов и тромбоцитов, ухудшением показателей свертывающей системы крови.

Накопленный опыт и разработанные ранее пособия являются основой для разработки клинических рекомендаций по медицинской реабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [9–11].

Цель исследования — научное обоснование возможности и целесообразности использования подводного вакуумного гидромассажа (ПВГМ) в комплексных программах медицинской реабилитации пациентов, перенесших COVID-19.

Подводный вакуумный гидромассаж: клиническая эффективность метода

В основу предлагаемого лечебного метода положен принцип горизонтально-вертикального градиента локального разряжения мягких тканей тела человека. Проведение процедуры ПВГМ в водной среде значительно усиливает эффективность воздействия. В результате указанного механизма действия существенно восстанавливается микроциркуляция, лимфоток межклеточной жидкости, дренирование тканей, что позволяет эффективно воздействовать на опорно-двигательный аппарат человека в целом и сегментарно на связанные с областью воздействия внутренние органы [12].

В аппаратном комплексе «АкваТорнадо» (Россия; регистрационное удостоверение № ФСР 2010/09512; патент на изобретение № 2405525 от 27.04.2009) для процедуры ПВГМ используется ванна емкостью 400–600 л или специальный бассейн, предназначенный для кинезитерапии или подводного душа-массажа. Процедуры проводятся ежедневно или через день, продолжительностью от 20 до 45 мин с учетом исходного состояния пациента и методики воздействия. Температура воды в ванне составляет +36–37°C, на курс реабилитации назначается до 10–15 процедур.

Процедуру начинают после пятиминутной адаптации в ванне. При проведении ПВГМ соблюдаются общие принципы классического массажа. Движение насадок должно совпадать с ходом венозно-лимфатического оттока, как и при классическом массаже.

При ПВГМ происходит надавливание, сотрясение, смещение кожи, подкожной жировой клетчатки по отношению к более глубоким мышцам, фасциям, связкам, сухожилиям и костным образованиям. В связи с этим сеанс подводной вакуум-терапии следует завершать легким поглаживанием и вибрирующими движениями классического массажа.

Одним из эффективных и доступных методов неинвазивного исследования периферической системы кровообращения является лазерная доплеровская флоуметрия, с помощью которой осуществляется объективная регистрация состояния капиллярного кровотока с использованием лазерного анализатора капиллярного кровотока «ЛАКК-01» (НПП «ЛАЗМА», Россия) [13].

С помощью методики лазерной доплеровской флоуметрии под влиянием ПВГМ доказаны клиническая эффективность и положительные сдвиги в микроциркуляторной системе, такие как нормализация тонуса артериол, улучшение кровотока в капиллярах и снижение застойных явлений в веноулярном звене микроциркуляторного русла. Под влиянием курсового воздействия ПВГМ у больных наблюдалась положительная динамика показателей лазерной доплеровской флоуметрии. Так, у пациентов с гиперемически застойным типом микроциркуляции увеличился изначально сниженный тонус артериол, у больных со спастическим типом микроциркуляции после курса лечения снизился тонус артериол, уменьшились застойные явления в веноулярном звене. Увеличение амплитуды вазомоции, улучшение кровотока в капиллярах и уменьшение застойных явлений в веноулярном звене микроциркуляторного русла свидетельствовали о благоприятном влиянии курса ПВГМ [14].

Применение ПВГМ от аппаратного комплекса «АкваТорнадо» у перенесших COVID-19 больных с остеохондрозом позвоночника продемонстрировало анальгетическое и спазмолитическое действие метода при отсутствии побочных эффектов: в частности, клиническое улучшение выражалось достоверным снижением болевого синдрома, улучшением повседневной социальной, бытовой и физической активности, увеличением объема движений и улучшением показателей качества жизни. Почти 80% пациентов после курса лечения указали на снижение уровня болевого синдрома, улучшение функционального статуса и повышение качества жизни. Анализ полученных характеристик качества жизни пациентов по данным анкеты SF-36 после курса реабилитации с использованием метода ПВГМ показал их существенное улучшение по шкалам общего здоровья; физического функционирования; ролевого

функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием; социального функционирования; интенсивности боли и психического здоровья. Клиническое улучшение сопровождалось коррекцией показателей микроциркуляции (повышение тонуса артериол), что благоприятно повлияло на капиллярный кровоток и тканевую перфузию. Увеличились активные механизмы модуляции крови, что в конечном итоге способствовало нормализации показателя микроциркуляции [14].

Полученные результаты дают основание утверждать, что метод ПВГМ при адекватном и корректном подходе является эффективным средством лечения сердечно-сосудистых и легочных заболеваний, остеоартроза и остеохондроза позвоночника.

Заключение

Разработанная новая бальнеотерапевтическая технология ПВГМ расширяет показания к восстановительному лечению больных с нарушениями микроциркуляции, сердечно-сосудистыми и дегенеративными заболеваниями суставов и позвоночника, повышает эффективность комплексной медицинской реабилитации и может быть рекомендована в качестве метода локального и/или общего воздействия для включения в комплексные программы лечения и реабилитации пациентов, перенесших COVID-19.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов

Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation

of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Список литературы / References

1. Houston Methodist. On Health. McCallum K. Post-COVID syndrome: what should you do if you have lingering COVID-19 symptoms? [cited 2020 Nov. 19]. Available from: <https://www.houstonmethodist.org/blog/articles/2020/nov/post-covid-syndrome-what-should-you-do-if-you-have-lingering-covid-19-symptoms/>
2. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.10.19.20214494
3. NICE guideline [NG188]. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 [cited 2020 Dec 18]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
4. Nabavi N. Long covid: How to define it and how to manage it. *BMJ*. 2020;370:m3489. doi: 10.1136/bmj.m3489
5. Brann D, Tsukahara T, Weinreb C, et al. Non-neural expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory epithelium suggests mechanisms underlying anosmia in COVID-19 patients. *bioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.25.009084
6. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(6):552–555. doi: 10.1002/jmv.25728
7. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020;87:18–22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031
8. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol*. 2008;82(15):7264–7275. doi: 10.1128/JVI.00737-08
9. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 9 от 26.10.2020. Москва, 2020. 235 с. [Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 9 of 26.10.2020). Moscow; 2020. 235 p. (In Russ).]
10. Реабилитация больных пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Клинические рекомендации. Москва, 2020. 30 с. [Rehabilitation of patients with pneumonia associated with the new coronavirus infection COVID-19. Clinical recommendations. Moscow; 2020. 30 p. (In Russ).]
11. Иванова Г.Е., Шмонин А.А., Мальцева М.Н. и др. Реабилитационная помощь в период эпидемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 на первом, втором и третьем этапах медицинской реабилитации // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020. Т. 2, № 2. С. 98–117. [Ivanova GE, Shmonin AA, Maltseva MN, et al. Rehabilitation care during the epidemic of new coronavirus infection COVID-19 in the first, second and third stages of medical rehabilitation. *Physical and rehabilitation medicine*. 2020; 2(2):98–117. (In Russ).] doi: 10.36425/rehab34148
12. Козлов В.И., Мач Э.С. Метод лазерной доплеровской флоуметрии. Пособие для врачей. Москва, 2001. 28 с. [Kozlov VI, Mach ES. The method of laser Doppler flowmetry. Manual for doctors. Moscow; 2001. 28 p. (In Russ).]
13. Мирошников А.И. Уникальная процедура подводной вакуумной терапии на аппаратном комплексе «Аква-Торнадо» // Поликлиника. 2011. № 5. С. 76–77. [Miroshnikov AI. Unique procedure of underwater vacuum therapy at the AquaTornado hardware complex. *Polyclinic*. 2011; (5):76–77. (In Russ).]
14. Бадалов Н.Г., Кульчицкая Д.Б., Мирошников А.И., Бабушкина Т.Н. Подводный вакуумный гидромассаж в медицинской реабилитации больных с дегенеративными заболеваниями суставов и позвоночника (клинические рекомендации). Москва, 2013. 35 с. [Badalov NG, Kulchitskaya DB, Miroshnikov AI, Babushkina TN. Underwater vacuum whirlpool in medical rehabilitation of patients with degenerative diseases of joints and spine (clinical recommendations). Moscow; 2013. 35 p. (In Russ).]

Информация об авторах

Шакула Александр Васильевич, д.м.н., профессор, ст. науч. сотр. [Aleksander V. Shakula, Dr. Sci. (Med.), Professor, Senior Research Associate]; адрес: Россия, 121099, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; [address: 32, New Arbat st., 121099, Moscow, Russia]; e-mail: shakula-av@mail.ru, eLibrary SPIN: 1741-9569
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9952-9630>

Мирошников Алексей Иванович, к.т.н. [Alexey I. Miroshnikov, Cand. Sci. (Tech.)]; e-mail: zaonikfi@mail.ru

<https://doi.org/10.36425/rehab63589>

Организация специализированной медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на базе многопрофильного стационара

А.В. Есипов¹, А.И. Павлов^{1, 2}, Ю.В. Немытин¹, А.В. Соловов¹, А.В. Хаев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого» Министерства обороны Российской Федерации, Красногорск, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств», Москва, Российская Федерация

Обобщен и проанализирован первый опыт организации специализированной помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на базе ведущего многопрофильного стационара Минобороны России — ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А. А. Вишневого» Минобороны России (ФГБУ «3 ЦВКГ им. А. А. Вишневого»). **Цель исследования** — научное обоснование и разработка организационно-методических рекомендаций по перепрофилированию многопрофильного стационара с целью создания многофункционального медицинского центра для лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19. На основании нормативно-правовых и организационно-методических документов (распоряжения и постановления Правительства РФ, приказы Минздрава РФ, директивы и распоряжения Главного военно-медицинского управления МО РФ) проведен комплекс мероприятий по созданию многофункционального медицинского центра для лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19. Разработаны и апробированы алгоритмы организационных, диагностических и лечебных ресурсосберегающих технологий, а также стандартных операционных процедур по оказанию помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. В рамках медицинского объединения ФГБУ «3 ЦВКГ им. А. А. Вишневого» была создана система оказания специализированной медицинской помощи больным с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 со сложившейся маршрутизацией и оказанием специализированной с элементами высокотехнологичной медицинской помощи, включающей экстракорпоральную мембранную оксигенацию, биологическую антицитотоксическую терапию. **Заключение.** Накопленный опыт по работе вновь созданного центра по лечению пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 может быть использован в дальнейшей медицинской деятельности медицинских организаций военного и гражданского здравоохранения.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19; специализированная медицинская помощь; многофункциональный стационар; маршрутизация; экстракорпоральная мембранная оксигенация.

Для цитирования: Есипов А. В., Павлов А. И., Немытин Ю. В., Соловов А. В., Хаев А. В. Организация специализированной медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на базе многопрофильного стационара. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(1):163–169. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab63589>

Поступила: 10.03.2021 **Принята:** 15.03.2021 **Опубликована:** 04.04.2021

Обоснование

Характер развития современного общества обуславливает вероятность возникновения чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера, в том числе эпидемических вспышек в различных регионах мира, поэтому человечество должно быть готово к подобным вызовам. Данное положение подтверждает факт появления пандемии новой коронавирусной инфекции (НКВИ) COVID-19 [1]. Российская Федерация, в отличие от многих стран мира, сохранила систему государственной санитарно-эпидемиологической службы. Над актуальными для

Список сокращений

ГВМУ — Главное военно-медицинское управление Министерства обороны Российской Федерации
МО РФ — Министерство обороны Российской Федерации
НКВИ — новая коронавирусная инфекция COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) — коронавирусная инфекция 2019 года

Organization of Specialized Medical Care for Patients with the New Coronavirus Infection COVID-19 on the Basis of a Multidisciplinary Hospital

A.V. Esipov¹, A.I. Pavlov^{1,2}, Yu.V. Nemytin¹, A.V. Solovov¹, A.V. Khaev¹

¹ Federal State Budgetary Institution 3 Central Military Clinical Hospital of a Name of A.A. Vishnevsky Ministries of Defence of the Russian Federation, Krasnogorsk, Russian Federation

² Moscow State University of Food Production, Moscow, Russian Federation

The first experience of organizing specialized care for patients with the novel coronavirus infection COVID-19 on the basis of the leading multidisciplinary hospital of the Ministry of Defense of Russia — FSBI «3rd Central Military Clinical Hospital named after A. A. Vishnevsky». **Aims:** to scientifically substantiate and develop organizational and methodological recommendations for re-profiling a multidisciplinary hospital to create a multifunctional medical center for the treatment of the new coronavirus infection COVID-19. Based on the regulatory and organizational and methodological documents (Orders and Resolutions of the Government of the Russian Federation, orders of the Ministry of Health of the Russian Federation, directives and orders of the Main Military Medical Directorate of the Ministry of Defense of the Russian Federation), a set of measures was taken to create a multifunctional medical center for the treatment of the new coronavirus infection COVID-19. Algorithms for organizational, diagnostic and therapeutic resource-saving technologies, as well as standard operating procedures for assisting patients with the novel coronavirus infection COVID-19, have been developed and tested. Within the framework of the «medical association» of the Federal State Budgetary Institution «3 CVKG im. A. A. Vishnevsky», the Ministry of Defense of Russia created a system for the provision of specialized medical care to patients with the new coronavirus infection COVID-19 with the established routing and provision of specialized medical care with elements of high-tech medical care, including extracorporeal membrane oxygenation, biological anti-cytokine therapy. **Conclusion.** The accumulated experience in the work of the newly created center for the treatment of patients with the new coronavirus infection COVID-19 can be used for further medical activities of medical organizations of military and civilian health care.

Keywords: novel coronavirus infection COVID-19; specialized medical care; multifunctional hospital; routing; extracorporeal membrane oxygenation.

For citation: Esipov AV, Pavlov AI, Nemytin YuV, Solovov AV, Khaev AV. Organization of Specialized Medical Care for Patients with the New Coronavirus Infection COVID-19 on the Basis of a Multidisciplinary Hospital. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(1):163–169. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab63589>

Received: 10.03.2021 **Accepted:** 15.03.2021 **Published:** 04.04.2021

общества инфекциями работали научно-исследовательские учреждения. Скорее всего, организационно мы были наиболее готовы к подобным ситуациям, чем многие страны Европы и Америки. Вместе с тем на начальном этапе столкнулись с огромными трудностями. Основные трудности, с которыми столкнулись системы здравоохранения во время пандемии НКВИ COVID-19 — неготовность к экстремальным ситуациям. Это выразилось в неспособности клиник и госпиталей принять резко увеличившийся поток пациентов; нехватке персонала, оборудования и средств защиты; недостатке мест в инфекционных отделениях; в числе прочего это касалось перепрофилирования и перепланировки многопрофильных стационаров для оказания специализированной медицинской помощи больным НКВИ COVID-19 [2–4].

В третьей декаде марта на фоне уже объявленной пандемии Российская Федерация была активно во-

влечена в эпидемический процесс: до этого на территории нашей страны регистрировались только случаи, выявляемые у иностранных граждан и россиян, возвращавшихся из стран, охваченных эпидемией. В третьей декаде марта 2020 г., по данным официального учета, началось распространение внутренних случаев заражения НКВИ COVID-19 среди населения России [2–4].

С появлением первых случаев заболевания в РФ при Правительстве РФ был создан оперативный штаб (27.01.2020) [2, 5] по предупреждению распространения НКВИ COVID-19 и оказанию специализированной медицинской помощи. Распоряжениями и постановлениями Правительства РФ [2, 5] с 30.01.2020 вводились ограничительные меры [2, 6]. 19.03.2020 вышел Приказ Минздрава России № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в условиях реализации мер

по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19» с последующими редакциями (246н от 27.03.2020, 264н от 02.04.2020, 385н от 29.04.2020, 459н от 18.05.2020, 513н от 29.05.2020, 685н от 07.07.2020, 905н от 27.08.2020), а директивы и распоряжения начальника Главного военно-медицинского управления (ГВМУ) определяли организационные и лечебно-профилактические мероприятия начального периода.

Появление новой угрозы санитарно-эпидемиологическому благополучию человечества поставило перед специалистами военного здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным, выбором наиболее эффективных противоэпидемических мероприятий, максимально оперативной и качественной их организацией.

Решением Министра обороны Российской Федерации (МО РФ) от 12.03.2020 был создан оперативный штаб по предупреждению завоза и распространения в Вооруженных силах РФ новой коронавирусной инфекции, и на 19.03.2020 для приема на лечение военнослужащих был подготовлен 31 военный госпиталь (общая коечная емкость инфекционных отделений — 1365 мест), 11 военных госпиталей были готовы к работе в условиях строгого противоэпидемического режима.

Согласно Директиве заместителя МО РФ от 24.03.2020 № 166/1216, все военно-медицинские организации Министерства обороны РФ были переведены в режим повышенной готовности. Прекращен до особого распоряжения прием пациентов на стационарное лечение по системе обязательного медицинского страхования, добровольного медицинского страхования и на платной основе.

Приказом начальника госпиталя от 30.03.2020 № 189 создан оперативный штаб для проведения мероприятий по профилактике коронавирусной инфекции с целью предотвращения распространения НКВИ COVID-19 в ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Минобороны России (ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского») и его филиалах. Оперативный штаб приступил к анализу внешней и внутренней ситуации, которая может сложиться в Московском регионе, что приведет к необходимости привлечения к оказанию специализированной медицинской помощи не только инфекционных отделений филиалов, но и к созданию временных структурных подразделений на базе соматических отделений и организации их работы в условиях строгого противоэпидемического режима.

На начальном этапе было установлено взаимодействие с федеральным государственным казенным учреждением «Главный центр государственного сани-

тарно-эпидемиологического надзора (специального назначения)» Минобороны России, медицинскими организациями г. Москвы и Министерства здравоохранения Московской области с целью получения оперативной информации о распространении НКВИ COVID-19 в зоне своей ответственности. Первоочередной задачей было изучение штатных инфекционных отделений. Общими недостатками являлись отсутствие кислородных точек, за исключением отделений реанимации и интенсивной терапии для инфекционных больных; удаленность от основной диагностической базы, особенно от кабинетов лучевой диагностики. Необходимо отметить, что уже в марте шло активное строительство на базе 3-го филиала госпиталя многофункционального центра на 100 коек для лечения инфекционных больных с реанимацией на 20 коек и с собственными подразделениями лучевой и лабораторной диагностики (рис. 1).

Первый пациент с диагнозом новой коронавирусной инфекции поступил в инфекционный центр филиала № 1 ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского» (далее филиал № 1) 01.04.2020, в связи с чем приказом начальника госпиталя от 01.04.2020 было предписано ввести в действие план работы инфекционного центра филиала в условиях строгого противоэпидемического режима. С 01.04.2020 инфекционный центр начал работу в условиях строгого противоэпидемического режима, имеющимися силами и средствами, штатными койками.

К 14.04.2020 были подготовлены принципиальные решения по созданию временных структурных подразделений с расчетами штатно-должностной численности. Определены отдельные транспортные развязки и выделены площадки для обработки санитарного транспорта; выделены помещения для санитарной обработки личного состава, доставлявшего пациентов, больных НКВИ COVID-19. В этот же период шло укомплектование госпиталя и его филиалов средствами индивидуальной защиты персонала, необходимыми реактивами и тестами для раннего

Рис. 1. Многофункциональный центр на 100 коек филиала № 3 ФГБУ «3 ЦВКГ имени А.А. Вишневского» Минобороны России.



выявления заболевания НКВИ COVID-19, а также необходимыми медикаментами.

Приказом начальника ФГБУ «3 ЦВКГ им. А. А. Вишневого» № 243 от 17.04.2020 скорректирована работа оперативного штаба как органа управления по созданию и руководству временными структурными подразделениями, предназначенными для оказания специализированной медицинской помощи пациентам с НКВИ COVID-19, и введен в действие временный штатно-должностной расчет вновь созданных временных структурных подразделений. Данный приказ распространялся на филиалы с четким указанием поэтапного развертывания коечного фонда и формированием штатно-должностных расчетов временных структурных подразделений с учетом особенностей каждого филиала. На основной базе предпочтение было отдано наиболее приспособленному, отдельно стоящему помещению многопрофильного хирургического корпуса по следующим критериям:

- отдельно стоящее здание, имеющее зону для персонала, лечебную зону и зону приема пищи;
- зонирование осуществляется с использованием шлюзов;
- каждое коечное место имеет кислородную точку;
- на первом этаже корпуса расположен кабинет компьютерной томографии;
- помещения первого этажа корпуса позволяют легко развернуть временное приемное отделение с диагностическими подразделениями и отдельными санпропускниками для персонала и пациентов;
- корпус тесно связан переходом с реанимационными отделениями на 16 коек (неврологическое и нейрохирургическое);
- связь через переход с неврологическим корпусом позволяет организовать на его базе отдых задействованного персонала в единой зоне;
- 50% палат корпуса — одноместные.

17.04.2020 отделение реанимации и интенсивной терапии временного структурного подразделения для оказания специализированной медицинской помощи больным НКВИ COVID-19 на основной базе ФГБУ «3 ЦВКГ им. А. А. Вишневого» (далее COVID-центр) начало прием первых пациентов.

26.04.2020 начальником госпиталя было получено распоряжение ГВМУ МО РФ № 161/1/3/1060р о высвобождении к 29.04.2020 100% коечного фонда для развертывания нештатных инфекционных отделений на фондах коечных отделений независимо от их штатной специализации.

Оперативный штаб приступил к расчетам согласно полученному распоряжению: в соответствии с Приказом Минздрава России от 31.01.2012 № 69н «О порядке оказания медицинской помощи взрослым больным

при инфекционных заболеваниях» для обеспечения 1200 коек для больных НКВИ COVID-19 потребуется дополнительно не менее 1560 человек медицинского и другого персонала, а в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)» (версия 5 от 08.04.2020 г., версия 6 от 28.04.2020 г.) [7, 8] — до 180 дополнительных реанимационных коек.

Проведенные расчеты были немедленно представлены в ГВМУ МО РФ, и сделан доклад о возможности дополнительного развертывания лишь 400 коек; остальной коечный фонд предложено задействовать для оказания неотложной медицинской помощи военнослужащим и другим контингентам МО РФ. С представленными расчетами командование ГВМУ согласилось, и к 29.04.2020 в COVID-центре и его филиалах было развернуто 1560 коек для лечения пациентов с НКВИ COVID-19.

После согласования с ГВМУ МО РФ о развертывании дополнительных 400 коек на базе хирургического корпуса были определены состав и коечная мощность специализированных хирургических, терапевтических и неврологических отделений в соответствии с приказом начальника госпиталя. В результате госпиталь приобрел новые очертания и новый порядок организации работы с выделением зоны для лечения больных НКВИ COVID-19 и зоны для лечения больных без НКВИ COVID-19. Для более четкого соблюдения противоэпидемического режима и разделения зон было привлечено подразделение военной полиции, призванное обеспечить недопущение перекрещивания как потоков пациентов, так и персонала.

Важная роль в обеспечении работы — обучение по сертификационным циклам врачебно-сестринского состава. С начала апреля 2020 г. организовано изучение всеми категориями медицинских работников госпиталя и филиалов интерактивных образовательных модулей, а также обучение привлекаемого медицинского персонала госпиталя по краткосрочным дополнительным профессиональным программам (не менее 36 ч) по НКВИ COVID-19 на портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования. Перед началом работы в санитарном пропускнике персонал проходил первичный инструктаж по охране труда при работе с пациентами, вероятно инфицированными НКВИ COVID-19, под роспись в Журнале первичного инструктажа.

Оперативным штабом ежедневно оценивалась ситуация по заболеваемости НКВИ COVID-19 в Московском регионе и в целом по России и сопоставлялась с темпом поступления пациентов на основную базу и в филиалы. С началом приема были разработаны

таблицы оперативного учета поступающих пациентов. Учет проводился по степени тяжести течения заболевания, необходимости проведения оксигенотерапии и ее видов, проведения лучевых и лабораторных методов исследования и других параметров. Большое внимание оперативным штабом уделялось маршрутизации потоков пациентов. Наиболее тяжелые больные с выраженными сопутствующими заболеваниями направлялись на основную базу, а с вводом в эксплуатацию многофункционального центра 3-го филиала — и на его базу. Пациенты средней и легкой степени тяжести направлялись в филиалы № 1 и № 5.

В интересах временных структурных подразделений основной базы и филиалов работали консультативные группы, созданные при оперативном штабе — реанимации и интенсивной терапии, кардиологии, пульмонологии, эндокринологии и др., а также группы обеспечения (медицинское снабжение, материально-техническое обеспечение, финансово-экономическая, юридическая). Было организовано также ежедневное проведение консилиумов главных специалистов госпиталя, а для филиалов — в режиме видеоконференцсвязи. На консилиуме по итогам осмотра пациентов проводился ежедневный разбор наиболее тяжелых больных (данная система позволяет осуществлять индивидуальный подход к ведению каждого пациента, при необходимости изменять тактику лечения больного в течение суток).

В ходе лечения и оказания медицинской помощи пациентам с НКВИ COVID-19 весь врачебный состав строго придерживался актуальных версий Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 [7–9], методических рекомендаций для медицинского состава Вооруженных Сил России «Диагностика, лечение и профилактика новой коронавирусной инфекции COVID-19» [10], утвержденных начальником ГВМУ 26.03.2020.

Дополнительно в комплексном лечении наиболее тяжелого контингента больных коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19 и двусторонней полисегментарной интерстициальной пневмонией, а также пациентов с тяжелой сопутствующей патологией в COVID-центре основной базы применялся метод прямой высокообъемной эндолимфатической терапии с достоверно высокой эффективностью [11–13].

Постоянная работа консультативных групп и самого оперативного штаба позволяла своевременно осуществлять переводы наиболее сложных пациентов на основную базу, что позволило минимизировать летальные исходы даже у пациентов с выраженной сопутствующей патологией.

Буквально в течение 3 дней от начала поступления пациентов удалось подготовить стандартные

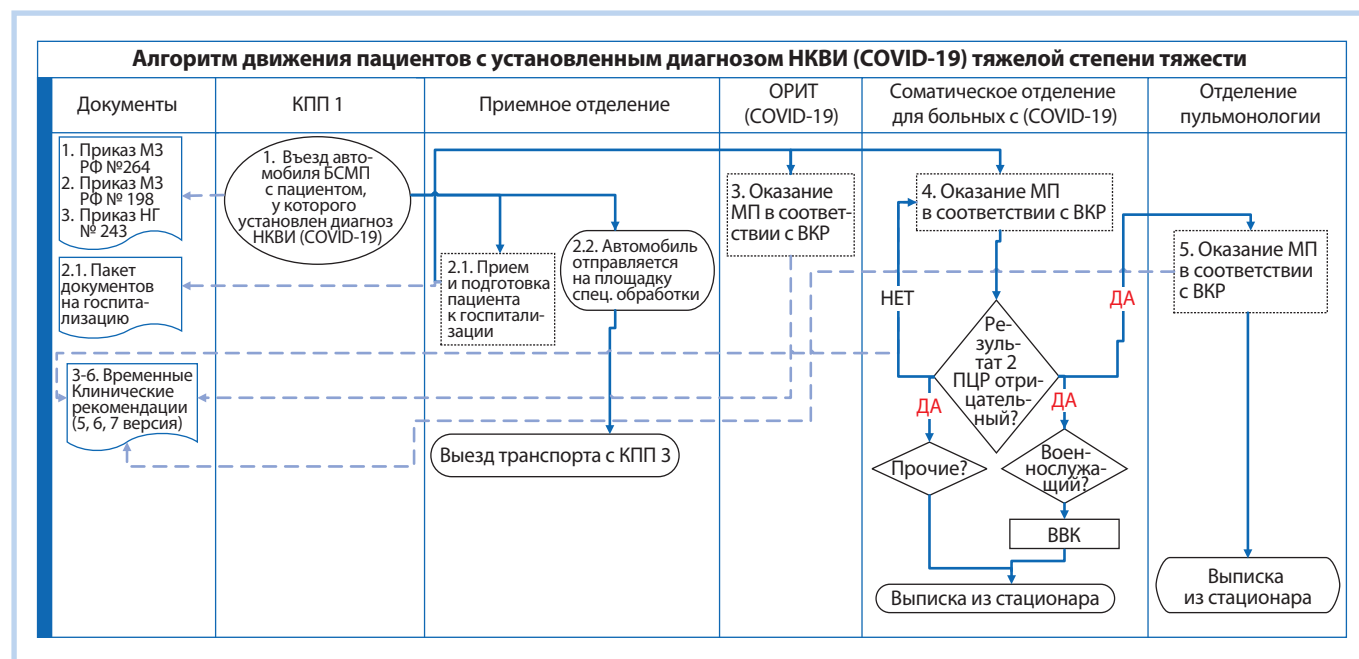
операционные процедуры по оказанию специализированной медицинской помощи пациентам с НКВИ COVID-19 тяжелой, средней и легкой степени тяжести. Каждая стандартная операционная процедура определяла пошаговое движение пациентов от приемного отделения до лечебного (реанимационного) отделения и конкретные действия персонала, задействованного в оказании медицинской помощи данной категории пациентов. Стандартные операционные процедуры утверждались начальником госпиталя и доводились до всех филиалов, что обеспечивало преемственность в оказании медицинской помощи, позволяло правильно перераспределять необходимые ресурсы между основной базой и филиалами. Данные мероприятия мы рассматривали как ресурсосберегающие технологии (рис. 2).

К 05.05.2020 инфекционные и временные структурные подразделения филиалов имели загрузку от 70 до 90%. Основная база имела резерв коечной мощности до 50%, что позволяло управлять потоками и своевременно осуществлять переводы наиболее тяжелых пациентов.

В ходе всего периода дополнительно выделенные на основной базе 400 коек нами не были использованы. Не задействованный персонал использовался по прямому назначению, что во многом способствовало непрерывному оказанию специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи военнослужащим и другим контингентам пациентов, поступающих по неотложным показаниям. За этот период было принято свыше 2000 пациентов с различной соматической патологией, выполнено около 400 высокотехнологичных операций на сердце и магистральных сосудах, головном и спинном мозге, травматологического, урологического и другого профиля. Госпиталь продолжал выполнять свои обязательства в рамках договора по оказанию помощи пациентам Московской области с дорожной травмой.

Дополнительно к уже действующим стандартным операционным процедурам были разработаны стандартные операционные процедуры по оказанию специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи по экстренным показаниям пациентам с подозрением на заболевание НКВИ COVID-19, что определяло пошаговую интеграцию в действия всего персонала согласно профилю заболевания. Были определены операционные кардиохирургического и общехирургического профиля, реанимационное отделение для данной категории больных с учетом соблюдения противоэпидемического режима.

Действия командования госпиталя, оперативно-го штаба были своевременными и эффективными. На фоне оказания консультативной помощи и осу-

Рис. 2. Схема движения пациентов с установленным диагнозом НКВИ COVID-19 тяжелого течения.

Примечание. НКВИ — новая коронавирусная инфекция; КПП — контрольно-пропускной пункт; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; МЗ РФ/НГ — приказы Министерства здравоохранения/начальника госпиталя; БСМП — больница скорой медицинской помощи; МП — медицинская помощь; ВКР — Временные методические рекомендации (по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19); ПЦР — полимеразная цепная реакция; ВВК — военно-врачебная комиссия.

ществления своевременных переводов наиболее тяжелых больных из филиалов, задействованных под НКВИ COVID-19, значительно расширились возможности госпиталя в оказании помощи нашему контингенту по неотложным показаниям. В пользу правильности решений и действий свидетельствовало и то, что поток больных с тяжелой соматической патологией, по сравнению с прошлым годом, сократился незначительно.

В целом госпиталь получил большую практику перевода части подразделений на работу в условиях строгого противоэпидемического режима, осуществления маневра коечным фондом, оперативной подготовки персонала в новых условиях.

Заключение

Таким образом, к концу апреля 2020 г. в рамках медицинского объединения ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России была создана система оказания специализированной медицинской помощи больным НКВИ COVID-19 со сложившейся маршрутизацией и оказанием специализированной с элементами высокотехнологичной медицинской помощи, включающей экстракорпоральную мембранную оксигенацию, биологическую антицитокиновую терапию и другие ее элементы.

Накопленный опыт по работе вновь созданного центра по лечению пациентов с НКВИ COVID-19

может быть использован в дальнейшей медицинской деятельности медицинских организаций военного и гражданского здравоохранения.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation

of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Список литературы / References

1. Есипов А.В., Алехнович А.В., Абушинов В.В. COVID-19: Первый опыт оказания медицинской помощи и возможные решения проблемных вопросов (обзор) // Москва: Госпитальная медицина: наука и практика. 2020. Т. 1, № 1. С. 5–8. [Esipov A.V., Alekhovich A.V., Abushinov V.V. COVID-19: First experience in providing medical care and possible solutions to problems (review). *Hospital Medicine: Science and Practice*. 2020; 1(1): 5–8 (In Russ)].
2. Новости Mail.ru. Коронавирус COVID-19. Режим доступа: <https://news.mail.ru/story/incident/coronavirus/>. Дата обращения: 15.02.2021 г.
3. <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical/> /Дата обращения: 11.03.2020 г.
4. <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/>. Дата обращения: 24.04.2020 г.
5. <http://government.ru/> /Дата обращения: 27.01.2020 г.
6. <http://government.ru/> /Дата обращения: 30.01.2020 г.
7. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 5 от 08.04.2020 г., утв. Минздравом России. [Vremennye metodicheskie rekomendatsii “Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)”. Versiya 5 08.04.2020, utv. Minzdravom Rossii. (In Russ).] Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73753942/>. Дата обращения: 15.02.2021г.
8. Временные методические рекомендации. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 6 от 28.04.2020 г., утв. Минздравом России. [Vremennye metodicheskie rekomendatsii “Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)”. Versiya 6 (28.04.2020), utv. Minzdravom Rossii (In Russ)].
9. «Временные методические рекомендации. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирус-
- ной инфекции (COVID-19)». Версия 7 от 03.06.2020 г., утв. Минздравом России. [Vremennye metodicheskie rekomendatsii “Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)”. Versiya 7 (03.06.2020), utv. Minzdravom Rossii. (In Russ)]
10. Методические рекомендации для медицинского состава Вооруженных Сил России. «Диагностика, лечение и профилактика новой коронавирусной инфекции COVID-19», утвержденные начальником ГВМУ 26.03.2020 г. [Metodicheskiye rekomendatsii dlya meditsinskogo sostava Vooruzhennykh Sil Rossii. «Diagnostika, lecheniye i profilaktika novoy koronavirusnoy infektsii COVID-19», utverzhdenyye nachal’nikom GVMU 26.03.2020]
11. Есипов А.В., Харитонов В.В., Кисленко А.М. Патогенетическое обоснование и первый опыт применения прямой высокообъёмной эндолимфатической терапии в лечении больных COVID-19 и двусторонней полисегментарной интерстициальной пневмонией // Военно-медицинский журнал. 2020. №12. С. 26–34. [Esipov AV, Kharitonov VV, Kislenko AM. Pathogenetic rationale and the first experience of using direct high-volume endolymphatic therapy in the treatment of patients with COVID-19 and bilateral polysegmental interstitial pneumonia. *Voyenno-meditsinskiy zhurnal*. 2020; 12: 26–34 (In Russ)]
12. Ефименко Н.А., Чернеховская Н.Е., Выренков Ю.Е. Руководство по клинической лимфологии. Москва, 2001. 157 с. [Efimenko NA, Chernekhovskaya NE, Vyrenkov YuE. Guidelines for clinical lymphology. Moscow; 2001. 157 p. (In Russ)]
13. Буянов В.М., Данилов К.Ю., Радзиховский А.П. Лекарственное насыщение лимфатической системы. Киев: Наук. думка, 1991. 133 с. [Buyanov VM, Danilov KYu, Radzikhovsky AP. Drug saturation of the lymphatic system. Kiev: Nauk. Dumka; 1991. 133 p. (In Russ).]

Информация об авторах

Павлов Александр Игоревич, д.м.н., доцент [Aleksandr I. Pavlov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor]; адрес: Россия, 143420, Московская область, Красногорский район, поселок Новый, д. 1 [address: 1, Novy settlement, 143420, Moscow region, Krasnogorsky district, Russia]; e-mail: doctor-pavlov@mail.ru, eLibrary SPIN: 5966-7080

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1836-7946>

Есипов Александр Владимирович, д.м.н., доцент [Aleksandr V. Esipov, Dr. Sci. (Med.), Associate

Professor]; e-mail: 3hospital@mail.ru, eLibrary SPIN: 2800-8540

Немытин Юрий Викторович, д.м.н., профессор [Yuri V. Nemytin, Dr. Sci. (Med.), Professor]; e-mail: yurij.nemitin@yandex.ru

Соловов Алексей Викторович [Aleksey V. Solovov]; e-mail: zolovoff@yandex.ru

Хаев Александр Викторович, к.м.н. [Alexandr V. Khaev, Cand. Sci. (Med.)]; e-mail: khaev@bk.ru, eLibrary SPIN: 5278-6915

<https://doi.org/10.36425/rehab62981>

Санаторно-курортные организации: возможность и эффективность использования во время режимно-ограничительных мероприятий по нераспространению коронавирусной инфекции

А.В. Соболев¹, Г.В. Гулеватый¹, В.М. Кузнецов¹, А.В. Шакула^{1, 2}

¹ Санаторий «Марфинский» — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Санаторно-курортный комплекс «Подмосковье» Министерства обороны Российской Федерации, с. Марфино, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

В работе обобщены первые результаты по организации режимно-ограничительных мероприятий по нераспространению новой коронавирусной инфекции в условиях санаторно-курортного комплекса. Использование санаторно-курортных организаций на особый период режимно-ограничительных мероприятий по нераспространению новой коронавирусной инфекции является весьма перспективным. Полученный опыт и разработанные рекомендации могут быть использованы при организации обсерваторов.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; обсервация; режимно-ограничительные мероприятия.

Для цитирования: Соболев А.В., Гулеватый Г.В., Кузнецов В.М., Шакула А.В. Санаторно-курортные организации: возможность и эффективность использования во время режимно-ограничительных мероприятий по нераспространению коронавирусной инфекции. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(1):170–172. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab62981>

Поступила: 09.03.2021 **Принята:** 15.03.2021 **Опубликована:** 04.04.2021

Spa Organizations: the Possibility and Effectiveness of Use During Regime-restrictive Measures on the Non-proliferation of Coronavirus Infection

A.V. Sobolev¹, G.V. Gulevaty¹, V.M. Kuznetsov¹, A.V. Shakula^{1, 2}

¹ Marfin Military Sanatorium — Sanatorium-Resort Complex “Podmoskovie”, Marfino village, Russian Federation

² National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

The work summarizes the first results on the organization of regime-restrictive measures on the non-proliferation of the new coronavirus infection in the conditions of the spa organization. The use of spa organizations for a special period of regime-restrictive measures to non-proliferation of new coronavirus infection is very promising. The experience and recommendations developed can be used in the organization of observatories.

Keywords: new coronavirus infection; observatory; regime-restrictive measures.

For citation: Sobolev AV, Gulevaty GV, Kuznetsov VM, Shakula AV. Spa Organizations: the Possibility and Effectiveness of Use During Regime-restrictive Measures on the Non-proliferation of Coronavirus Infection. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(1):170–172. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab62981>

Received: 09.03.2021 **Accepted:** 15.03.2021 **Published:** 04.04.2021

Обоснование

Появление COVID-19 и распространение его по миру поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой инфекции, вызванной новым коронавирусом, оказанием специализированной медицинской помощи, реабилитацией и вторичной профилактикой. Сведения об эпидемиологии, клинических особенностях и лечении накапливаются и обсуждаются специалистами в режиме реального времени. Информация о первичной, вторичной профилактике и медицинской реабилитации этого заболевания пока ограничена [1, 2]. Использование санаторно-курортных комплексов на особый период режимно-ограничительных мероприятий по нераспространению новой коронавирусной инфекции является весьма перспективным [3].

Цель исследования — научное обоснование возможности и целесообразности практического использования обсерватора на базе санаторно-курортной организации во время режимно-ограничительных мероприятий по нераспространению новой коронавирусной инфекции.

С 30 января 2020 г. посредством распоряжений и постановлений Правительства Российской Федерации в стране вводились ограничительные меры, а согласно Приказу Минздрава России от 19 марта 2020 г. № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в условиях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19» с последующими его редакциями, а также директивам и распоряжениям начальника Главного военно-медицинского управления Министерства обороны Российской Федерации были определены организационные и лечебно-профилактические мероприятия начального периода. С учетом Директивы заместителя Министра обороны Российской Федерации от 24 марта 2020 г. № 166/1216 все военно-медицинские организации Московской области Российской Федерации были переведены в режим повышенной готовности.

В соответствии с Решением начальника Генерального штаба Вооруженных Сил Российской Федерации — первого заместителя Министра обороны Российской Федерации от 21 февраля 2020 г. и Распоряжением начальника Главного военно-медицинского управления Минобороны России от 26 февраля 2020 г. № 161/2/276, с целью недопущения завоза и распространения коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, филиалы ФГБУ «СКК “Подмосковье”» Московской области

были переведены на специальный режим функционирования. Согласно Постановлению Главного государственного санитарного врача Министерства обороны Российской Федерации от 28 февраля 2020 г. в филиалах СКК были развернуты обсерваторы «Санаторий «Марфинский», «Дом отдыха «Можайский», «База отдыха «Боровое» при взаимодействии с Департаментом здравоохранения и Департаментом труда и социальной защиты г. Москвы по вопросам оказания медицинской помощи гражданам, находящимся под ограничительными мероприятиями.

В соответствии с Распоряжением Президента Российской Федерации граждане России, находившиеся в Китайской Народной Республике, были эвакуированы в начале февраля 2020 г. самолетами Воздушно-космических сил России. В условиях изоляции под медицинским наблюдением находились лица, прибывшие из стран, эпидемически неблагополучных по новой коронавирусной инфекции. Была проведена работа по определению соответствия возможностей филиалов требованиям Временных рекомендаций по организации работы обсерватора для лиц, прибывших из эпидемически неблагополучной территории по новой коронавирусной инфекции, подготовленных Роспотребнадзором от 11 февраля 2020 г. № 02/2037-2020-32). С целью организации работы обсерватора были разработаны Положение об обсерваторе; должностные инструкции для сотрудников, работающих в обсерваторе; правила пребывания пациентов в обсерваторе.

Основными задачами обсерватора являются:

- организация и проведение санитарно-противоэпидемиологических мероприятий по недопущению возникновения и распространения коронавирусной инфекции в отношении прибывающих лиц, размещенных в изолированном здании обсерватора;
- осуществление комплекса санитарно-противоэпидемических мероприятий при выявлении среди размещенных в обсерваторе лиц подозрительного на коронавирусную инфекцию больного;
- строгое медицинское наблюдение за изолированными лицами, включающее ежедневный мониторинг состояния граждан, прибывших с эпидемически неблагополучной территории по новой коронавирусной инфекции, и контактировавших с ними лиц на протяжении всего срока изоляции; бактериологическое обследо-

дование граждан на наличие коронавирусной инфекции.

Заключение

В результате успешной организации и строгого выполнения всех необходимых мероприятий в обсерваторах-филиалах ФГБУ «СМК «Подмосковье» Министерства обороны Российской Федерации доказана возможность и эффективность их использования во время режимно-ограничительных мероприятий по нераспространению новой коронавирусной инфекции. Все лица, находящиеся в режиме обсервации, после получения окончательных отрицательных результатов тестирования биологических проб были выписаны в удовлетворительном состоянии.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Список литературы / References

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 9 от 26.10.2020. Москва, 2020. 235 с. [Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». Version 9 from 26.10.2020. Moscow; 2020. 235 p. (In Russ.)]
2. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(6):552–555. doi: 10.1002/jmv.25728
3. Тришкин Д.В., Долгих С.В., Азаров И.И. и др. Опыт проведения ограничительных мер в санитарно-курортной организации Министерства обороны из-за новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 2. С. 4–13. [Trishkin DV, Dolgich SV, Azarov II, et al. Experience of restrictive measures in the sanitary and resort organization of the Ministry of Defense due to the new COVID-19 coronavirus infection. *Military Medical Journal.* 2021;342(2):4–13. (In Russ.)]

Информация об авторах

Шакула Александр Васильевич, д.м.н., профессор, ст. науч. сотр. [Aleksander V. Shakula, Dr. Sci. (Med.), Professor, Senior Research Associate]; адрес: Россия, 121099, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32 [address: 32, New Arbat st., 121099, Moscow, Russia]; e-mail: shakula-av@mail.ru, eLibrary SPIN: 1741-9569

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9952-9630>

Соболев Андрей Валентинович, к.м.н. [Andrey V. Sobolev, Cand. Sci. (Med.)]; e-mail: skk_pm_39@mil.ru

Гулеватый Глеб Васильевич, к.м.н. [Gleb V. Gulevaty, Cand. Sci. (Med.)]; e-mail: Skk_pm_7@mil.ru

Кузнецов Виктор Михайлович, к.м.н. [Viktor M. Kuznetsov, Cand. Sci. (Med.)]; e-mail: omo@skkpodmoskovie.ru



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РЕАНИМАТОЛОГИИ И РЕАБИЛИТОЛОГИИ
ФНКЦ РР

ФНКЦ РР сегодня

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ РЕАБИЛИТОЛОГИИ (НИИ Р)

- Ранняя нейрореабилитация в условиях отделений нейрореанимации пациентов, зависимых от протезирующих систем жизнеобеспечения
- Высокотехнологичная медицинская помощь по профилям нейрохирургия и неврология (медицинская реабилитация)
- МРТ, ФМРТ, КТ, КТ перфузия
- Профилактика соматических и неврологических осложнений
- Психологическая и эмоциональная адаптация пациента и его родственников
- Собственная специализированная санитарная авиация, реанимобили класса «С»
- Стационар-замещающие технологии – телемедицина
- Клинические исследования лекарственных средств
- Клинические испытания медицинских изделий, приборов и оборудования

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОБЩЕЙ РЕАНИМАТОЛОГИИ ИМЕНИ В.А. НЕГОВСКОГО (НИИ ОР ИМ. В.А. НЕГОВСКОГО)

- Фундаментальные научные исследования
- Поисковые научные исследования

ЦЕНТР СИМУЛЯЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

- Максимально реалистичные манекены-тренажёры и роботы

ИНСТИТУТ ВЫСШЕГО И ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

- Аспирантура
- Ординатура
- Профессиональная переподготовка
- Университетская клиника в НИИ Р
- Диссертационный совет на соискание учёных степеней доктора и кандидата медицинских наук по специальностям «анестезиология и реаниматология», «патологическая физиология»

САНАТОРИЙ «УЗКОЕ»

ПАНСИОНАТ С ЛЕЧЕНИЕМ «ЗВЕНИГОРОДСКИЙ».

ЖИЛИЩНО-ГОСТИНИЧНЫЙ КОМПЛЕКС С КЛАССИФИКАЦИЕЙ 3 ЗВЕЗДЫ

- Наличие транспортной лицензии

ДОМ УЧЁНЫХ В ПОСЁЛКЕ МОЗЖИНКА

ИНКЛЮЗИВНЫЙ РЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ КОМПЛЕКС «ПОРЕЧЬЕ»

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ОБЩЕЙ РЕАНИМАТОЛОГИИ ИМЕНИ В.А. НЕГОВСКОГО
г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
РЕАБИЛИТОЛОГИИ
Московская область, Лыткино, д. 777

САНАТОРИЙ «УЗКОЕ»
г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 123 А, стр. 14

ПАНСИОНАТ С ЛЕЧЕНИЕМ «ЗВЕНИГОРОДСКИЙ»
г. Звенигород, Академический пр-д, вл. 1

ИНСТИТУТ ВЫСШЕГО И ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр.2

ДОМ УЧЁНЫХ В ПОС. МОЗЖИНКА
Московская область,
Одинцовский район, п. Можгинка, Дом учёных

ИНКЛЮЗИВНЫЙ РЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ
КОМПЛЕКС «ПОРЕЧЬЕ»
Московская область,
Одинцовский городской округ,
д. Сальково



ФНКЦ РР

Единый колл-центр: 8 (495) 641-30-06
fncrr@fncrr.ru www.fncrr.ru

