



ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ВИДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ
ФМБА РОССИИ

клиническая практика

2022
Том 13 №3

ISSN 2618-8627 (Online)
ISSN 2220-3095 (Print)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ВАК



JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE
Volume 13 Issue 3

www.clinpractice.ru

клиническая практика

ISSN 2618-8627 (Online)
ISSN 2220-3095 (Print)

2022, Том 13, № 3

мультидисциплинарный рецензируемый журнал для врачей

Издается с 2009 г. Выходит четыре раза в год

Главный редактор: Троицкий А.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-2143-8696

Зам. главного редактора, научный редактор: Баклаушев В.П., д.м.н. (Москва, Россия)

ORCID: 0000-0003-1039-4245

Редакционная коллегия:

Аверьянов А.В., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-1031-6933

Алтынник Н.А., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Scopus Author ID: 57192084869

Белопасов В.В., д.м.н., проф. (Астрахань, Россия)
ORCID: 0000-0003-0458-0703

Бойко А.Н., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-2975-4151

Васильев В.Н., к.м.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-2853-4528

Владимирова Е.В., к.м.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-2853-4528

Войтенков В.Б., к.м.н. (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0003-0448-7402

Гурина О.И., чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-1066-5423

Даминов В.Д., д.м.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-7141-6052

Дундуа Д.П., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-7345-0385

Екушева Е.В., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-3638-6094

Забозлаев Ф.Г., д.м.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-7445-8319

Затейщиков Д.А., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-7065-2045

Зотов А.С., к.м.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-2385-7456

Зыков К.А., д.м.н., проф. РАН (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-3385-2632

Иванов Ю.В., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-6209-4194

Ищенко Р.В., д.м.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-7999-8955

Кедрова А.Г., д.м.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-1031-9376

Клыпа Т.В., д.м.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-2732-967X

Ковальк В.П., к.м.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-0453-2771

Конопляников М.А., к.б.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-1180-2343

Кочубей А.В., д.м.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-7438-7477

Лесняк В.Н., к.м.н., доцент (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-2739-0649

Луцкий Д.Л., д.м.н., доцент (Астрахань, Россия)
ORCID: 0000-0002-1412-3322

Мартынов М.Ю., чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-2797-7877

Матушевская Е.В., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-4583-0617

Медведев М.В., д.м.н. (Москва, Россия)
Scopus Author ID: 57192084583

Мураков С.В., д.м.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-4330-2570

Олесов Е.Е., д.м.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-9165-2554

Олесова В.Н., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-3461-9317

Орехов П.Ю., к.м.н. (Москва, Россия)
Scopus Author ID 400834

Павлова Г.В., д.б.н., проф. РАН (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-6885-6601

Панченков Д.Н., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-8539-4392

Писарев В.М., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-5729-9846

Полунина Е.Г., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-8551-0661

Решетов И.В., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-0909-6278

Савина М.И., д.б.н., проф. (Москва, Россия)
Scopus Author ID: 000000000049

Скворцов Д.В., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-2794-4912

Соодаева С.К., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-6453-0017

Сорокина Е.В., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-1188-6578

Трубиллин В.Н., д.м.н. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-9123-909X

Туруспекова С.Т., д.м.н. (Алматы, Казахстан)
ORCID: 0000-0002-4593-3053

Хабазов Р.И., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-6801-6568

Чернова А.А., д.м.н., доцент (Красноярск, Россия)
ORCID: 0000-0003-2977-1792

Чупин А.В., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-5216-9970

Ширшова Е.В., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-9193-0534

Mally Ju., Dr. Habilis, PhD, Professor (Sopron, Венгрия)
ORCID: 0000-0001-7299-2692

Wang Guowen, PhD, MD (Тяньжин, Китай)
ORCID: 0000-0001-6549-1144

Xin Wang, PhD (Тяньжин, Китай)
ORCID: 0000-0001-9325-3194

Zhang Chao, PhD, MD (Тяньжин, Китай)
ORCID: 0000-0001-7096-8488

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

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС77-38032 от 11 ноября 2009 г.

Журнал включен в перечень ВАК

Учредитель и издатель — Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России

Адрес редакции: 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28. www.clinpractice.ru; <https://journals.eco-vector.com/clinpractice/index>

Фото на обложке: эндоскопическая бариатрическая операция в отделении хирургии ФГБУ ФНКЦ ФМБА (хирурги: В.Р. Станкевич, А.И. Злобин).

Общий тираж: 1300 экз.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения автора может не совпадать с мнением редакции. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License (CC BY-NC-SA 4.0), которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А.С. Зотов, О.Ю. Пиданов, И.С. Османов, А.В. Троицкий, А.А. Силаев, Э.Р. Сахаров, В.Н. Сухотин, О.О. Шелест, Р.И. Хабазов, Д.А. Тимашков**
 НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДВУХ ТОРАКОСКОПИЧЕСКИХ АБЛЯЦИОННЫХ СТРАТЕГИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ИЗОЛИРОВАННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ 5
- Д.Л. Луцкий, Р.М. Махмудов, А.М. Луцкая, С.В. Выборнов, А.А. Николаев, Е.С. Калашников, Д.М. Никулина, В.В. Лозовский, В.Вл. Лозовский, Л.М. Шишкина**
 ВЛИЯНИЕ БЕССИМПТОМНОГО И ЛЕГКОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 НА ХАРАКТЕРИСТИКИ СПЕРМЫ 17
- А.В. Козлов, П.Г. Таразов, А.А. Поликарпов, А.В. Моисеенко, А.С. Турлак**
 АРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОИНФУЗИЯ В ЛЕЧЕНИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЬЮ КЛАЦКИНА: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ 25
- И.М. Яновская, И.А. Мандель, Т.В. Клыпа, Н.А. Колышкина, И.С. Марей, А.С. Зотов, В.П. Баклаушев**
 ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ТРОПОНИНОВ В КАРДИОХИРУРГИИ 32

ОБЗОРЫ

- В.П. Баклаушев, Г.М. Юсубалиева, М.В. Бычинин, С.М. Юсубалиева, В.А. Кальсин, А.В. Троицкий**
 РАЦИОНАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА К НОВЫМ ВАРИАНТАМ SARS-CoV-2 43
- Ю.В. Иванов, А.А. Кешвединова, А.В. Смирнов**
 ПРЕВЕНТИВНЫЕ СТОМЫ ПРИ ПЕРЕДНИХ РЕЗЕКЦИЯХ ПРЯМОЙ КИШКИ ПО ПОВОДУ РАКА 56
- Т.Н. Биличенко**
 ЛЕГОЧНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ ЛЕГКИХ (ОБЗОР ДАННЫХ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, НАЦИОНАЛЬНЫХ И МЕЖДУНАРОДНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ) 65

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Е.А. Беляк, Д.Л. Пасхин, Ф.Л. Лазко, А.П. Призов, М.Ф. Лазко, Н.В. Загородний, С.А. Асратян, А.А. Ахпашев**
 КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КОМБИНИРОВАННОГО ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА: ДЕКОМПРЕССИЯ ПЛЕЧЕВОГО СПЛЕТЕНИЯ В ОБЛАСТИ ГРУДНОЙ АПЕРТУРЫ И УСТАНОВКА СУБАКРОМИАЛЬНОГО СПЕЙСЕРА 79
- Д.В. Меньшова, И.А. Куклин, Н.С. Пономаренко, Н.В. Тишков, М.Э. Пусева, У.В. Пичугина**
 СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МАССИВНЫМИ РАЗРЫВАМИ ВРАЩАТЕЛЬНОЙ МАНЖЕТЫ ПЛЕЧА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 89
- Ю.В. Григорьева, С.Ю. Копаев, М.Р. Образцова, К.Г. Хлиян**
 КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННОЙ КАТАРАКТЫ У ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ ХОЛЛА-ХИТТНЕРА 95
- Д.Л. Давидович, А.Я. Соломка, А.К. Буровский, Г.С. Томашевский, Д.В. Разбирин**
 КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ОСТРЫЙ ПАРАПРОКТИТ, ФЛЕГМОНА ФУРЬНЕ. РАДИКАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ С ПЛАСТИКОЙ РАНЫ ПРОМЕЖНОСТИ И МОШОНКИ 101
- С.Н. Лагутина, А.А. Зуйкова, И.С. Добрынина, П.А. Чижков, О.С. Скуратова**
 ИЗМЕНЕНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 109
- О.В. Воробьева**
 КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ COVID-19-ИНФЕКЦИИ У МОЛОДОГО ПАЦИЕНТА С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ 114

journal of clinical practice

ISSN 2618-8627 (Online)

ISSN 2220-3095 (Print)

Vol 13, N 3 (2022)

multidisciplinary peer-review medical journal

Published since 2009 Issued quarterly

Editor-in-Chief: Troitsky A.V., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-2143-8696

Deputy Editor-in-Chief: Baklaushev V.P., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-1039-4245

Editorial Board:

Averyanov A.V., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-1031-6933

Altynnik N.A., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
Scopus Author ID: 57192084869

Belopasov V.V., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Astrakhan, Russia)
ORCID: 0000-0003-0458-0703

Boyko A.N., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-2975-4151

Chernova A.A., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.) (Krasnoyarsk, Russia)
ORCID: 0000-0003-2977-1792

Chupin A.V., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-5216-9970

Daminov V.D., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-7141-6052

Dundua D.P., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-7345-0385

Ekusheva E.V., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-3638-6094

Gurina O.I., member of RAS, Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-1066-5423

Ishchenko R.V., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-7999-8955

Ivanov Yu.V., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-6209-4194

Kedrova A.G., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-1031-9376

Khabazov R.I., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-6801-6568

Klypa T.V., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-2732-967X

Kochubey A.V., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-7438-7477

Konoplyannikov M.A., M.D., Ph.D. (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-1180-2343

Kovalyk V.P., M.D., Ph.D. (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-0453-2771

Lesnyak V.N., M.D., Ph.D. (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-2739-0649

Lutskiy D.L., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.) (Astrakhan, Russia)
ORCID: 0000-0002-1412-3322

Mally Ju., Dr. Habilis, PhD, Professor (Sopron, Hungary)
ORCID: 0000-0001-7299-2692

Martynov M.Y., member of RAS, M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor
(Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-2797-7877

Matushevskaya E.V., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-4583-0617

Medvedev M.V., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), (Moscow, Russia)
Scopus Author ID: 57192084583

Murakov S.V., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-4330-2570

Olesov E.E., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-9165-2554

Olesova V.N., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-3461-9317

Orekhov P.Y., M.D., Ph.D., (Moscow, Russia)
Scopus Author ID 400834

Pavlova G.V., Ph.D., Dr. Sci. (Biol.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-6885-6601

Panchenkov D.N., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-8539-4392

Pisarev V.M., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-5729-9846

Polunina E.G., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-8551-0661

Reshetov I.V., Full member of Russian Academy of Sciences, M.D.,
Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-0909-6278

Savina M.I., Ph.D., Dr. Sci. (Biol.), Professor (Moscow, Russia)
Scopus Author ID: 000000000049

Shirshova E.V., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-9193-0534

Skvortsov D.V., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-2794-4912

Soodaeva S.K., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-6453-0017

Sorokina E.V., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-1188-6578

Trubilin V.N., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-9123-909X

Turuspekova S.T., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), (Almaty, Kazakhstan)
ORCID: 0000-0002-4593-3053

Vasil'ev V.N., M.D., Ph.D. (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-2853-4528

Vladimirova E.V., M.D., Ph.D. (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-2853-4528

Voytenkov V.B., M.D., Ph.D. (Saint-Petersburg, Russia)
ORCID: 0000-0003-0448-7402

Wang Guowen, PhD, MD (Tianjin, China)
ORCID: 0000-0001-6549-1144

Xin Wang, PhD (Tianjin, China)
ORCID: 0000-0001-9325-3194

Zabozlaev F.G., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-7445-8319

Zateyshchikov D.A., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-7065-2045

Zhang Chao, PhD, MD (Tianjin, China)
ORCID: 0000-0001-7096-8488

Zotov A.S., M.D., Ph.D. (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-2385-7456

Zykov K.A., M.D., Ph.D., Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-3385-2632

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 PI № FS77-38032 November, 11, 2009.

The Journal is included into the «List of leading scientific peer-reviewed journals, where principal data of applicants for scientific degree has to be published».

Publisher and founder Federal Research Clinical Center FMBA of Russia, 115682, 28 Orekhovy blvd, Moscow, Russia

E-mail: info@fnkc-fmba.ru, WEB: https://fnkc-fmba.ru, Phone: +7 (495) 395-62-07

Circulation in print 1300 copies

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Open Access, under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0).

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

- A.S. Zotov, O.Yu. Pidanov, I.S. Osmanov, A.V. Troitsky, A.A. Silaev, E.R. Sakharov, V.N. Sukhotin, O.O. Shelest, R.I. Khabazov, D.A. Timashkov**
SHORT-TERM RESULTS OF TWO STRATEGIES IN THORACOSCOPIC ABLATION FOR LONE ATRIAL FIBRILLATION 5
- D.L. Lutsky, R.M. Makhmudov, A.M. Lutskaya, S.V. Vybornov, A.A. Nikolaev, E.S. Kalashnikov, D.M. Nikulina, V.V. Lozovskii, V.VI. Lozovskiy, L.M. Shishkina**
THE IMPACT OF ASYMPTOMATIC AND MILD COVID-19 ON SPERM CHARACTERISTICS. 17
- A.V. Kozlov, P.G. Tarazov, A.A. Polikarpov, A.V. Moiseenko, A.S. Turlak**
INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF INOPERABLE PATIENTS WITH KLATSKIN TUMOR: PRELIMINARY RESULTS 25
- I.M. Yanovskaya, I.A. Mandel, T.V. Klypa, N.A. Kolyshkina, I.S. Marej, A.S. Zotov, V.P. Baklaushev**
DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF HIGHLY SENSITIVE TROPONINS IN CARDIAC SURGERY 32

REVIEWS

- V.P. Baklaushev, G.M. Yusubalieva, M.V. Bychinin, S.M. Yusubalieva, V.A. Kalsin, A.V. Troitskiy**
A RATIONAL STRATEGY FOR THE MAINTENANCE OF ANTIVIRAL IMMUNITY TO NEW SARS-CoV-2 STRAINS. 43
- Y.V. Ivanov, A.A. Keshvedinova, A.V. Smirnov**
A DIVERSION STOMA AFTER ANTERIOR RESECTION FOR RECTAL CANCER 56
- T.N. Bilichenko**
PULMONARY REHABILITATION OF CHRONIC PULMONARY DISEASES (THE REVIEW OF CLINICAL TRIALS, NATIONAL AND INTERNATIONAL RECOMMENDATIONS) 65

CLINICAL CASE

- E.A. Belyak, D.L. Paskhin, F.L. Lazko, A.P. Prizov, M.F. Lazko, N.V. Zagorodniy, S.A. Asratyan, A.A. Akhpashev**
A CLINICAL CASE OF A COMBINED ENDOSCOPIC TREATMENT: BRACHIAL PLEXUS DECOMPRESSION IN THE THORACIC APERTURE AND SUBACROMIAL SPACER IMPLANTATION 79
- D.V. Menshova, I.A. Kuklin, N.S. Ponomarenko, N.V. Tishkov, M.E. Puseva, U.V. Pichugina**
A METHOD FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MASSIVE TEARS OF THE ROTATOR CUFF: A CLINICAL CASE 89
- Yu.V. Grigoryeva, S.U. Kopayev, M.R. Obratsova, K.G. Khliyan**
A CLINICAL CASE OF A SURGICAL TREATMENT OF COMPLICATED CATARACT IN A PATIENT WITH HALL-HITTNER SYNDROME 95
- D.L. Davidovich, A.Y. Solomka, A.K. Burovskiy, G.S. Tomashevskiy, D.V. Razbirin**
ACUTE PARAPROCTITIS, FOURNIER'S PHLEGMON: A CLINICAL CASE. RADICAL TREATMENT WITH THE PLASTY OF THE WOUND OF THE PERINEUM AND SCROTUM 101
- S.N. Lagutina, A.A. Zuikova, I.S. Dobrynina, P.A. Chizhkov, O.S. Skuratova**
CHANGES IN THE INTESTINAL MICROBIOTA AS A PREDICTOR OF THE DEVELOPMENT OF COLORECTAL CANCER IN THE ELDERLY PERSONS: A CASE STUDY. 109
- O.V. Vorobeva**
A CLINICAL CASE OF COVID-19 INFECTION IN A YOUNG PATIENT WITH A COMORBID PATHOLOGY 114

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДВУХ ТОРАКОСКОПИЧЕСКИХ АБЛЯЦИОННЫХ СТРАТЕГИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ИЗОЛИРОВАННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

© А.С. Зотов¹, О.Ю. Пиданов², И.С. Османов¹, А.В. Троицкий¹, А.А. Силаев³, Э.Р. Сахаров¹, В.Н. Сухотин³, О.О. Шелест¹, Р.И. Хабазов¹, Д.А. Тимашков³

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

² Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского, Москва, Российская Федерация

³ Клиническая больница Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Торакоскопическая абляция является эффективным методом лечения пациентов с фибрилляцией предсердий. На сегодняшний день в клинической практике доступны два типа абляционных устройств для выполнения торакоскопической процедуры — Medtronic и AtriCure. Однако в современной клинической литературе недостаточно данных, посвященных сравнению этих двух торакоскопических стратегий. **Цель исследования** — сравнительный анализ непосредственных результатов лечения пациентов с фибрилляцией предсердий при использовании двух абляционных минимально инвазивных подходов торакоскопической абляции. **Методы.** В период с 2016 по август 2021 г. на базе двух центров 232 пациентам выполнена торакоскопическая абляция по поводу фибрилляции предсердий. Пациенты были разделены на 2 группы: в первой группе (n=140) применяли оборудование Medtronic, во второй (n=92) — AtriCure. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, исходной тяжести состояния. Предоперационная диагностика включала лабораторные исследования, рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию, суточное холтеровское мониторирование, эхокардиографию. В исследовании представлено сравнение двух групп по характеру и частоте развития интра- и послеоперационных осложнений, особенностям течения раннего послеоперационного периода. **Результаты.** По характеру и частоте интраоперационных осложнений группы 1 и 2 сопоставимы между собой — 4,3 и 1,1% соответственно ($p > 0,05$). Послеоперационные осложнения развились у 6 (4,3%) пациентов 1-й группы и у 5 (5,4%) пациентов 2-й группы ($p > 0,05$). При выписке из стационара синусовый ритм зарегистрирован в 93,6 и 85,9% случаев соответственно ($p < 0,05$). **Заключение.** Обе методики продемонстрировали сопоставимые непосредственные результаты при лечении пациентов с изолированной формой фибрилляции предсердий. Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности этих стратегий в отдаленном периоде.

Ключевые слова: абляция; фибрилляция предсердий; торакоскопическая абляция.

Для цитирования: Зотов А.С., Пиданов О.Ю., Османов И.С., Троицкий А.В., Силаев А.А., Сахаров Э.Р., Сухотин В.Н., Шелест О.О., Хабазов Р.И., Тимашков Д.А. Непосредственные результаты применения двух торакоскопических абляционных стратегий при лечении больных с изолированной формой фибрилляции предсердий. *Клиническая практика*. 2022;13(3):5–16. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract110719>

Поступила 31.08.2022

Принята 09.09.2022

Опубликована 30.09.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Торакоскопическая абляция является эффективным методом лечения пациентов с фибрилляцией предсердий: методика продемонстрировала безопасность и высокую свободу от аритмии при лечении пациентов с изолированной формой фибрилляции предсердий в сравнении с эндокардиальной катетерной абляцией, при этом данная проце-

дура менее инвазивна, чем операция «лабиринт III» (cut and sew) [1, 2]. Ранее проведенные электрофизиологические исследования продемонстрировали важную роль задней стенки левого предсердия в патогенезе фибрилляции предсердий [3–8], поэтому полноценная изоляция задней стенки левого предсердия является критически важным компонентом при лечении аритмии [9].

SHORT-TERM RESULTS OF TWO STRATEGIES IN THORACOSCOPIC ABLATION FOR LONE ATRIAL FIBRILLATION

© A.S. Zotov¹, O.Yu. Pidanov², I.S. Osmanov¹, A.V. Troitsky¹, A.A. Silaev³, E.R. Sakharov¹, V.N. Sukhotin³, O.O. Shelest¹, R.I. Khabazov¹, D.A. Timashkov³

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

² Clinical City Hospital named after I.V. Davydovsky, Moscow, Russian Federation

³ Federal State Budget Institution Clinical hospital, Moscow, Russian Federation

Background: Thoracoscopic ablation is an effective treatment of patients with atrial fibrillation. Nowadays, 2 types of ablative devices are available in clinical practice allowing one to perform the thoracoscopic procedure — Medtronic and AtriCure. However, the contemporary clinical literature does not have enough data that would compare these two approaches. **Aims:** to perform a comparative analysis of the short-term results of two minimally invasive strategies in thoracoscopic ablation for atrial fibrillation. **Methods:** 232 patients underwent thoracoscopic ablation for atrial fibrillation in two clinical centers for the period from 2016 to August 2021. The patients were divided into 2 groups. The first group was represented by those patients to whom a Medtronic device was applied (n=140), the second group was treated with an AtriCure device (n=92). The patients were comparable in their age, gender, initial severity of the condition. The follow-up consisted of laboratory tests, chest X-ray, electrocardiography, 24-hour Holter monitor, echocardiography. The structure and prevalence of postoperative and intraoperative complications, specifics of the postoperative period were compared between the two groups. **Results:** According to the structure and prevalence of intraoperative complications the 2 groups are comparable to each other: 4.3% and 1.1% for the 1st group and 2nd group, respectively ($p > 0.05$). The postoperative complications had developed in 6 (4.3%) and 5 (5.4%) patients in groups 1 and 2, respectively ($p > 0.05$). At the time of discharge from hospital, a sinus rhythm was registered in 93.6% of patients (1st group), and 85.9% (2nd group) ($p < 0.05$). **Conclusions:** Both strategies have demonstrated comparable short-term results in patients with lone atrial fibrillation. A further research is needed to evaluate the effectiveness of this strategy in a long-term period.

Keywords: ablation technique; atrial fibrillation; surgery; thoracoscopic ablation.

For citation: Zotov AS, Pidanov OYu, Osmanov IS, Troitsky AV, Silaev AA, Sakharov ER, Sukhotin VN, Shelest OO, Khabazov RI, Timashkov DA. Short-Term Results of Two Strategies in Thoracoscopic Ablation for Lone Atrial Fibrillation. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(3):5–16. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract110719>

Submitted 31.08.2022

Revised 09.09.2022

Published 30.09.2022

Торакоскопическая абляция позволяет выполнить изоляцию антрального отдела легочных вен в сочетании с изоляцией задней стенки левого предсердия и тем самым формирование схемы «коробочка» (box lesion). На сегодняшний день в клинической практике доступны два типа абляционных устройств для выполнения процедуры: радиочастотный генератор и электрод компании Medtronic (биполярный, ирригационный) и радиочастотный генератор AtriCure с двумя типами электродов (биполярные, неирригационные) (рис. 1, 2). В современной клинической литературе мы встретили всего одну работу, посвященную сравнению эффективности и безопасности этих двух подходов [10].

Цель исследования. В нашем исследовании мы попытались провести сравнительный анализ непосредственных результатов лечения при использовании двух стратегий торакоскопической абляции (с использованием оборудования Medtronic и AtriCure) у пациентов с фибрилляцией предсердий.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование двухцентровое, ретроспективное.

Условия проведения

Торакоскопическая абляция с применением оборудования Medtronic выполнялась на базе ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специа-

лизированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», с применением оборудования AtriCure — на базе ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации

Критерии включения:

- персистирующая или длительно персистирующая форма фибрилляции предсердий;
- возраст старше 18 лет;
- безуспешность консервативной терапии с применением антиаритмических препаратов I и III классов (классификация Vaughan Williams);
- отсутствие выраженной структурной патологии сердца, требующей оперативного лечения.

Критерии исключения:

- вторичная фибрилляция предсердий по обратимой причине (перикардит, гипертиреоз, ТЭЛА, пневмония, гипокалиемия др.);
- оперативные вмешательства на органах грудной клетки или органах средостения;
- возраст менее 18 лет;
- наличие показаний к операции на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения;
- сердечная недостаточность с фракцией выброса менее 30%;
- наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения давностью менее 3 мес;
- острый инфаркт миокарда или коронарное стентирование давностью менее 3 мес;
- активная системная инфекция;
- тромбоз ушка левого предсердия, выявленный за сутки до операции;
- гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение коронарных артерий и ишемия миокарда на момент определения показаний к операции (подтверждены функциональными методами исследования и выполнением коронарографии);
- наличие противопоказаний к приему прямых и непрямых антикоагулянтов;
- наличие сопутствующих заболеваний других органов и систем, которые могут привести к смерти в течение первых 2 лет после операции.

Описание медицинского вмешательства

Клинические данные были собраны из электронной информационной базы пациентов обеих больниц и ретроспективно проанализированы. В каж-



а



б

Рис. 1. Оборудование Medtronic: а — биполярный ирригационный зажим-электрод Medtronic Cardioblade Gemini-S; б — радиочастотный генератор Cardioblade Generator 68000.

Fig. 1. Medtronic equipment: а — bipolar ablative device (clamping-electrode) Medtronic Cardioblade Gemini-S; б — cardioblade Generator 68000 RF generator.

дом из 2 центров применялась исключительно одна стратегия торакоскопической абляции: с применением оборудования Medtronic или AtriCure. Общим для обеих стратегий является проведение операции в условиях общей анестезии с использованием раздельной легочной вентиляции и применением зажимного электрода при изоляции антрального отдела легочных вен. Однако изоляция задней стенки левого предсердия при применении оборудования AtriCure производится с помощью линейного электрода, тогда как при использовании оборудования Medtronic схема «box lesion» формируется при помощи поочередной абляции с правой и левой стороны электродом зажимного типа (т.е. конструкция электрода позволяет достичь схемы «box lesion», поочередно воздействуя с правой и левой стороны). Схема изоляции антрального отдела легочных вен и задней стенки левого предсердия с применением оборудования Medtronic и AtriCure представлена на рис. 3.

Подробно процедура проведения торакоскопической абляции фибрилляции предсердий с при-



Рис. 2. Оборудование AtriCure: а — биполярный зажим-электрод Isolator EMR2, правый; б — биполярный зажим-электрод Isolator EML2, левый; в — электрод для выполнения линейной абляции MLP1; г — радиочастотный генератор AtriCure.

Fig. 2. AtriCure equipment: а — bipolar clamping-electrode Isolator EMR2, right; б — bipolar clamping-electrode Isolator EML2, left; в — electrode for linear ablation MLP1; г — radio frequency generator AtriCure.

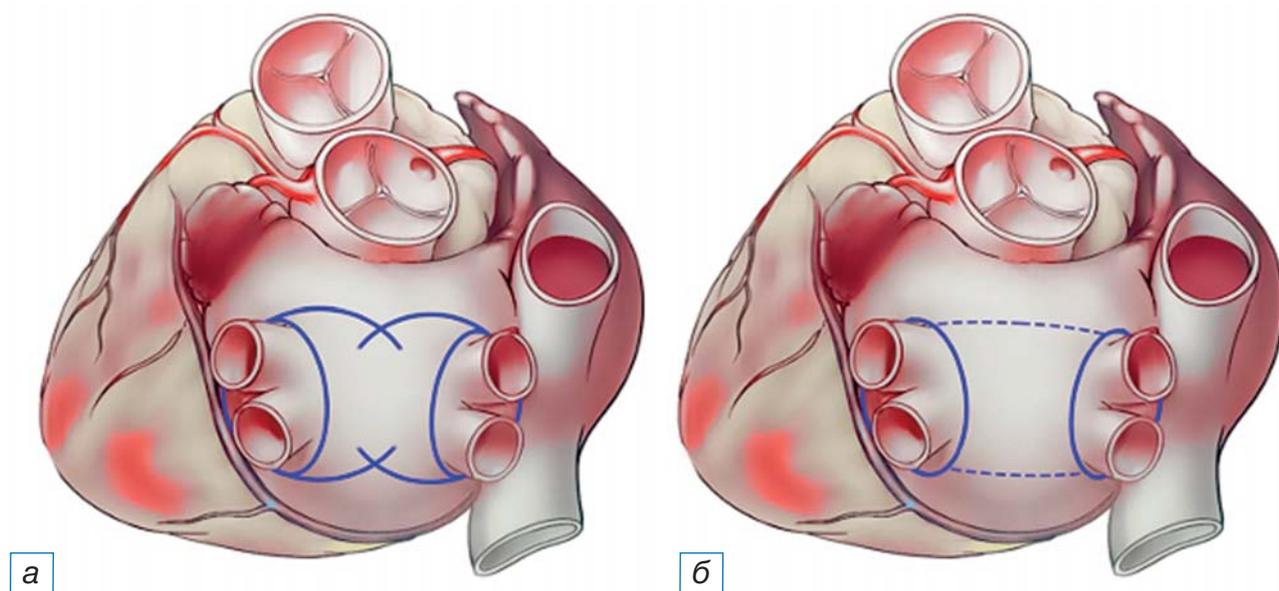


Рис. 3. Схема изоляции антрального отдела легочной вены и задней стенки левого предсердия с применением оборудования Medtronic (а) и AtriCure (б).

Примечание. Сплошной линией отображены абляционные линии, сформированные зажимом-электродом, пунктирной — абляционные линии, сформированные линейным электродом.

Fig. 3. Pattern of isolation of the antrum of the pulmonary veins and the posterior wall of the left atrium using Medtronic equipment (а) and AtriCure (б).

Note: The solid line shows the ablation lines formed by the clamping electrode, the dotted line shows the ablation lines formed by the linear electrode.

менением разных методик описана нами в ранее изданном руководстве и в работах зарубежных авторов [11, 12].

Заключительным этапом обеих методик является резекция ушка левого предсердия с целью снижения риска тромбоэмболических событий и возможного последующего прекращения приема антикоагулянтных препаратов. Резекция ушка левого предсердия выполнялась с помощью эндоскопического степлера 60 мм (Endo GIA Universal Stapler, США) (рис. 4).

По завершении абляционных процедур в обоих случаях проверяли блок проведения и при необходимости производили дополнительные абляционные воздействия. Пациентам, не восстановившим синусовый ритм, проводилась электроимпульсная терапия. В случае сохранявшейся фибрилляции предсердий после электроимпульсной терапии пациентов переводили в реанимационное отделение, где проводилось насыщение амиодароном с последующей повторной электроимпульсной терапией.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В период с 2016 по август 2021 г. на базе двух московских центров 232 пациентам была выполнена торакоскопическая абляция по поводу фибрилляции предсердий. Данные пациентов были разделены на 2 группы в зависимости от способа проведения операции и типу применяемого оборудования: в 1-й группе ($n=140$) — Medtronic; во 2-й группе ($n=92$) — AtriCure. Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям; статистически значимая разница отмечена в распределении пациентов по форме течения фибрилляции предсердий и классу сердечной недостаточности по классификации NYHA ($p < 0,001$) (табл. 1). Распределение пациентов по риску развития тромбоэмболических осложнений (CHA₂DS₂-VASc Score) и кровотечений (HAS-BLED Score) представлено в табл. 2 и 3 соответственно.

Все пациенты, госпитализированные в стационар для проведения хирургической абляции, прошли комплексное предоперационное обследование, которое включало лабораторные и инструментальные методы диагностики (табл. 4). Диагноз фиб-

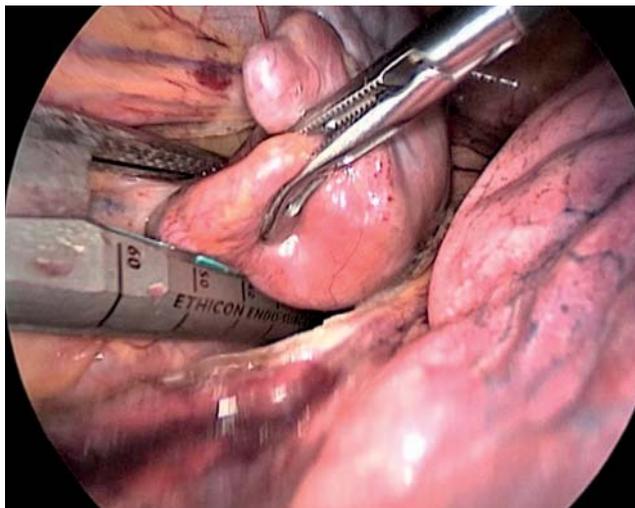


Рис. 4. Позиционирование степлера при резекции ушка левого предсердия.

Fig. 4. Positioning of the stapler during resection of the left atrium appendage.

рилляции предсердий выставлялся на основании современных рекомендаций и критериев, принятых международным медицинским сообществом [13].

Показатели эхокардиографии на предоперационном этапе представлены в табл. 5, интраоперационные данные — в табл. 6.

Основные результаты исследования

При анализе операционных данных в исследуемых группах мы получили достоверное различие по продолжительности оперативного вмешательства, но подобное различие было обусловлено тем, что абляция на оборудовании Medtronic выполнялась в модифицированном виде — с изменением кривизны электрода и увеличением количества аппликаций [14], и, как следствие, время абляции так же статистически значимо различалось между группами (рис. 5). Кроме того, была получена разница по такому показателю, как время пребывания в реанимации: одни (1; 1) и двое (2; 2) суток для 1-й и 2-й группы соответственно ($p < 0,001$).

Для анализа периоперационных осложнений в исследуемых группах мы использовали систематическую классификацию осложнений, предложенную нашими коллегами [15]. Согласно описанной авторами классификации, все осложнения делятся на два класса: так называемые «малые» и «большие» осложнения. Характер и частота развития интраоперационных и послеоперационных осложнений (в течение 30 дней после операции) представлены в табл. 7.

Таблица 1 / Table 1

**Предоперационная характеристика пациентов /
Preoperative characteristics of patients**

Показатель	Группа Medtronic (n=140)	Группа AtriCure (n=92)	p-value
Возраст, лет	59 (53,3; 64)	56,5 (49,61)	>0,05
Число пациентов мужского/женского пола, n (%)	110 (78,6)/30 (21,4)	62 (67,4)/30 (32,6)	>0,05
Продолжительность фибрилляции предсердий, лет	5 (2; 9,7)	4 (2; 7)	>0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	29 (26; 33)	29 (27; 32)	>0,05
Артериальная гипертензия, n (%)	106 (75,7)	71 (77,2)	>0,05
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	39 (27,9)	32 (34,8)	>0,05
Патология щитовидной железы, n (%)	30 (21,4)	21 (22,8)	>0,05
ХОБЛ, n (%)	13 (9,3)	15 (16,3)	>0,05
Патология почек, n (%)	14 (10)	12 (13)	>0,05
Сахарный диабет, n (%)	14 (10)	11 (12)	>0,05
ОНМК/ТИА, n (%)	11 (7,9)	4 (4,3)	>0,05
Форма фибрилляции предсердий, n (%)			
• Пароксизмальная	17 (12,1)	13 (14,1)	<0,001
• Персистирующая	38 (27,1)	58 (63)	
• Длительно персистирующая	85 (60,7)	21 (22,8)	
Индекс по EHRA, n (%)			
• I	30 (21,4)	22 (23,9)	>0,05
• II	87 (62,6)	46 (50)	
• III	23 (16,4)	23 (25)	
• IV	-	1 (1,1)	
Функциональный класс по NYHA, n (%)			
• 0	35 (25)	10 (10,9)	<0,001
• I	17 (12,1)	41 (44,6)	
• II	79 (56,4)	36 (39,1)	
• III	9 (6,4)	5 (5,4)	

Примечание. Количественные данные представлены в виде Me (Q₁; Q₃), где Me — медиана, Q₁ и Q₃ — нижний и верхний квартили соответственно. Полужирным шрифтом выделены достоверные результаты. ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА — транзиторная ишемическая атака; EHRA (European Heart Rhythm Association) — шкала оценки симптомов, обусловленных фибрилляцией предсердий; NYHA (New York Heart Association) — Нью-Йоркская классификация функционального класса сердечной недостаточности.

Note: Quantitative data are presented as Me (Q₁; Q₃), where Me is the median, Q₁ and Q₃ are the lower and upper quartiles, respectively. True results are highlighted in bold. ХОБЛ — chronic obstructive pulmonary disease; ОНМК — cerebrovascular accident; ТИА — transient ischemic attack; EHRA (European Heart Rhythm Association) — Scale of Atrial Fibrillation related Symptom; NYHA — New York Heart Association functional classification of heart failure.

Таблица 2 / Table 2

**Распределение пациентов по шкале CHA2DS2-VASC Score /
Distribution of patients according to CHA2DS2-VASC Score**

Риск тромбоземболических осложнений		CHA2DS2-VASC Score							Всего
		0	1	2	3	4	5	6	
Группа Medtronic (n=140)	количество	3	25	55	32	17	5	3	140
	% в группе	2,1	17,9	39,3	22,9	12,1	3,6	2,1	100
Группа AtriCure (n=92)	количество	4	9	19	35	18	7	0	92
	% в группе	4,3	9,8	20,7	38,0	19,6	7,6	0,0	100

Таблица 3 / Table 3

Распределение пациентов по шкале HAS-BLED Score /
Distribution of patients according to the risk of bleeding according to HAS-BLED Score

Риск геморрагических осложнений		HAS-BLED Score					Всего
		0	1	2	3	4	
Группа Medtronic (n=140)	количество	28	59	35	13	5	140
	% в группе	20,0	42,1	25	9,3	3,6	100
Группа AtriCure (n=92)	количество	9	16	51	13	3	92
	% в группе	9,8	17,4	55,4	14,1	3,3	100

Таблица 4 / Table 4

Алгоритм предоперационного обследования /
Algorithm of preoperative evaluation

Методы исследования	
Лабораторные	Инструментальные
<ul style="list-style-type: none"> Клинический анализ крови Биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинин, амилаза, общий билирубин) Короткая коагулограмма Общий анализ мочи pro-BNP (натрийуретический пептид типа B) Гормоны щитовидной железы HBsAg (поверхностный антиген вируса гепатита B), anti-HCV (антитела к вирусу гепатита C), RW (реакция Вассермана), ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) 	<ul style="list-style-type: none"> Эхокардиография Чреспищеводная эхокардиография Коронарная ангиография (по показаниям) Фиброгастроудоденоскопия Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий Ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей Ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей Функция внешнего дыхания Компьютерная томография / рентгенография органов грудной клетки

Таблица 5 / Table 5

Параметры эхокардиографии на предоперационном этапе /
Preoperative echocardiographic parameters

Параметры эхокардиографии	Группа Medtronic (n=140)	Группа AtriCure (n=92)	p-value
Фракция выброса левого желудочка, %	57 (53; 60)	63 (58; 68)	>0,05
Индексированный объем левого предсердия, мл/м ²	41 (35; 47)	40,5 (33; 49)	>0,05
Конечно-диастолический объем левого желудочка, мл	108 (95; 130)	113 (96; 134)	>0,05
Конечно-диастолический объем левого желудочка, мл	47 (38; 59)	41 (35; 55)	>0,05

Примечание. Количественные данные представлены в виде Me (Q₁; Q₃), где Me — медиана, Q₁ и Q₃ — нижний и верхний квартили соответственно.

Note: Quantitative data are presented as Me (Q₁; Q₃), where Me is the median, Q₁ and Q₃ are the lower and upper quartiles, respectively.

В нашем исследовании не отмечено летальных исходов. Интраоперационные кровотечения, потребовавшие конверсии доступа, развились у 6 (4,3%) пациентов 1-й группы (причем в двух случаях была выполнена торакотомия) и у 1 (1,1%) пациента 2-й группы ($p > 0,05$).

В структуре послеоперационных осложнений в обеих группах большая часть (>50%) пришлась на «малые» осложнения, которые не повлияли на прог-

ноз и дату выписки пациентов из стационара. Если же оценивать только «большие» (жизнеугрожающие) осложнения, то их процент в нашем исследовании был на приемлемом уровне — у 2 (1,4%) и 1 (1,1%) пациента 1-й и 2-й группы соответственно.

Характер ритма при выписке из стационара представлен в табл. 8. Синусовый ритм зарегистрирован в 1-й группе у 93,6% пациентов, во 2-й группе — у 85,9% ($p < 0,05$).

Интраоперационные данные /
Intraoperative data

Интраоперационные показатели	Группа Medtronic (n=140)	Группа AtriCure (n=92)	p-value
Продолжительность операции, мин	145,5 (120; 172,5)	130 (105; 150)	0,02
Продолжительность абляции, мин	32 (30,7; 39,8)	22 (20,5; 24)	0,001
Резекция ушка левого предсердия, количество пациентов, n (%)	138 (98,6)	85 (92,4)	0,031
Кровопотеря, мл	40 (20; 180)	35 (20; 135)	>0,05
Кардиоверсия на операционном столе, количество пациентов, n (%)	71 (50,7)	37 (40,2)	>0,05
Продолжительность искусственной вентиляции легких, ч	4,75 (3,37; 6,15)	4,5 (3,2; 6)	>0,05
Продолжительность пребывания в реанимации, сут	1 (1; 1)	2 (2; 2)	<0,001

Примечание. Количественные данные представлены в виде Me (Q₁; Q₃), где Me — медиана, Q₁ и Q₃ — нижний и верхний квартили соответственно. Полужирным шрифтом выделены достоверные результаты.

Note: Quantitative data are presented as Me (Q₁; Q₃), where Me is the median, Q₁ and Q₃ are the lower and upper quartiles, respectively. True results are highlighted in bold.

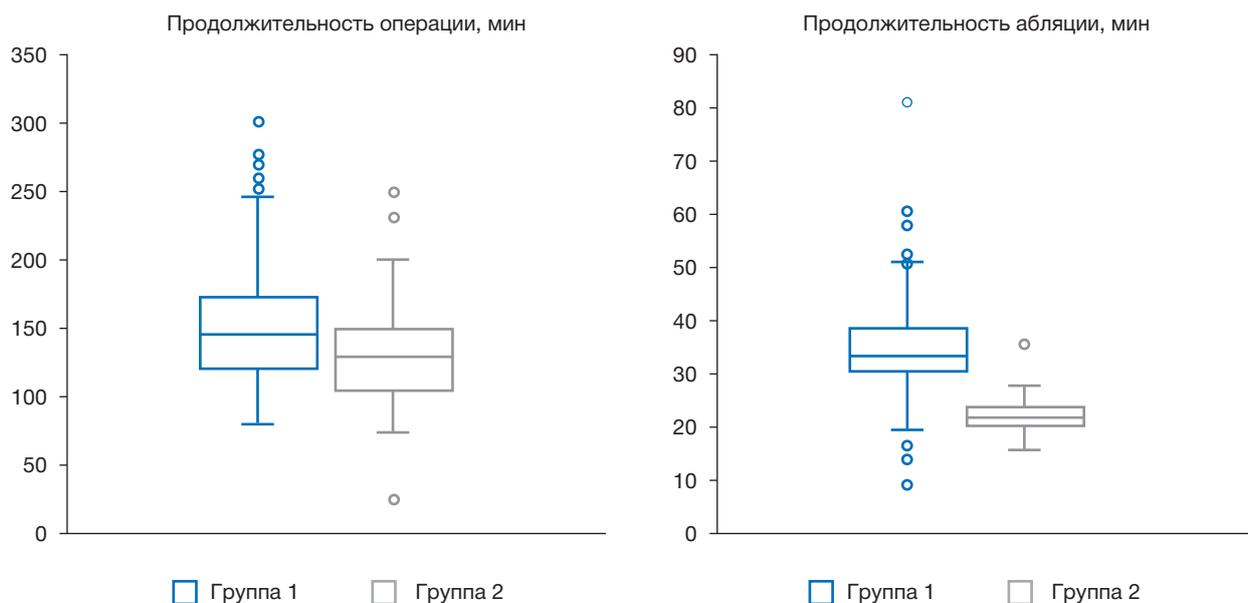


Рис. 5. Продолжительность оперативного вмешательства и время абляции в исследуемых группах ($p < 0,05$).

Fig. 5. Operative time and time of ablation time in the studied groups ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Продemonстрированные данные соответствуют зарубежным исследованиям в области торакоскопической аритмологии [16, 17]. При этом необходимо отметить, что значительная часть осложнений пришлась на так называемый период обучения, т.е. тот период внедрения технологии в клиниках, когда и хирурги, и анестезиологи-реаниматологи обучались новому разделу в кардиохирургии. В нашем исследовании именно на этот период при-

шло 50% интраоперационных осложнений. Естественно, мы вправе ожидать, что по мере увеличения опыта количество осложнений снизится в еще большей степени и приблизится к уровню эндоваскулярной аритмологии.

Интерпретировать результаты лечения, а именно рецидивы фибрилляции предсердий на момент выписки из стационара, — не совсем корректная задача, поскольку в большинстве случаев подобные нарушения ритма в течение первых трех меся-

Таблица 7 / Table 7

Характер и частота развития интраоперационных и послеоперационных осложнений /
The nature and frequency of intraoperative and postoperative complications

Осложнения	Группа Medtronic (n=140)	Группа AtriCure (n=92)	p-value
Интраоперационные осложнения			
Кровотечение, потребовавшее стерно-/торакотомии, n (%)	6 (4,3)	1 (1,1)	>0,05
Послеоперационные «большие» осложнения			
Общее число, n (%)	2 (1,4)	1 (1,1)	>0,05
• Дыхательная недостаточность, потребовавшая искусственной вентиляции легких >1 сут, n (%)	1 (0,7)	0 (0,0)	>0,05
• ОНМК/ ТИА, n (%)	1 (0,7)	0 (0,0)	>0,05
• Полиорганная недостаточность, n (%)	0 (0,0)	1 (1,1)	>0,05
Послеоперационные «малые» осложнения			
Общее число, n (%)	4 (2,8)	4 (4,3)	>0,05
• Имплантация электрокардиостимулятора, n (%)	2 (1,4)	0 (0,0)	-
• Пункция плевральной полости, n (%)	2 (1,4)	3 (3,3)	>0,05
• Инфекционные осложнения, n (%)	0 (0,0)	1 (1,1)	>0,05

Примечание. ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Note: ОНМК — cerebrovascular accident; ТИА — transient ischemic attack.

Таблица 8 / Table 8

Характер сердечного ритма при выписке из стационара /
Heart rhythm at discharge from the hospital

Ритм	Группа Medtronic (n=140)	Группа AtriCure (n=92)	p-value
Синусовый ритм, n (%)	131 (93,6)	79 (85,9)	<0,05
Фибрилляция предсердий, n (%)	6 (4,3)	11 (11,9)	0,028
Ритм электрокардиостимулятора, n (%)	3 (2,1)	2 (2,2)	>0,05

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены достоверные результаты.

Note: True results are highlighted in bold.

цев обусловлены инцизионными аритмиями [18–20]. Тем не менее полученные данные демонстрируют обнадеживающие результаты.

Проведенный нами анализ безопасности и эффективности применения различных способов торакоскопической абляции (Medtronic и AtriCure) продемонстрировал, что обе методики обеспечивают приемлемые непосредственные результаты лечения вне зависимости от формы фибрилляции предсердий и длительности аритмологического анамнеза. По нашему мнению, результаты лечения будут зависеть от опыта хирургической и анестезиологической бригады. Безусловно, до прохождения так называемой кривой обучения хирургии столкнутся с большим количеством осложнений. Как показывает наш опыт, «кривая обучения» в среднем соответствует первым 50–70 операциям, но по мере накопления опыта

число осложнений будет снижаться, как и тяжесть этих осложнений.

В отечественной литературе крайне мало работ, посвященных торакоскопической абляции у пациентов с изолированной формой фибрилляции предсердий. Наша работа продемонстрировала, что обе методики обеспечивают сопоставимые непосредственные результаты при лечении пациентов с изолированной формой фибрилляции предсердий. Несколько схожий результат был получен в работе голландских авторов [10]. По нашему мнению, подход, использующий оборудование Medtronic, более удобен при освоении торакоскопической абляции ввиду меньшего количества необходимого инструментария и при этом демонстрирует приемлемые результаты. В то же время подход, использующий технологию AtriCure, за счет применения линейного электрода позволяет мо-

дифицировать схему «box lesion» до «Dallas lesion», а также выполнить изоляцию правого предсердия, т.е. достичь полной биатриальной схемы. Выполнение абляционных паттернов биатриальной схемы и электрофизиологические предпосылки данного подхода подробно описаны в работе J. Cox [21].

В отечественной литературе достаточно скромно освещены и вопросы торакоскопической абляции у пациентов с сердечной недостаточностью, как с сохранной фракцией выброса, так и при ее снижении. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования, в том числе и многоцентровые, для оценки безопасности и эффективности торакоскопических абляционных стратегий в отдаленном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ двух стратегий торакоскопической абляции с применением оборудования Medtronic и AtriCure при лечении пациентов с изолированной формой фибрилляции предсердий показал сопоставимые непосредственные результаты по числу интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений, которые достоверно не отличаются по эффективности в раннем послеоперационном периоде.

Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности этих стратегий в отдаленном периоде.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. *А.С. Зотов* — руководство лечением пациентов и участие в операционном процессе, обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; *О.Ю. Пиданов* — руководство лечением пациентов и участие в операционном процессе, обсуждение результатов исследования; *И.С. Османов* — лечение пациентов, обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи, поисково-аналитическая работа; *А.В. Троицкий* — обсуждение результатов исследования, руководство лечением пациентов; *А.А. Силаев* — руководство лечением пациентов и участие в операционном процессе; *Э.Р. Сахаров* — участие в лечении пациентов и операционном процессе, написание текста статьи; *В.Н. Сухотин* — участие в лечении пациентов и операционном процессе; *О.О. Шелест* — написание текста статьи, поисково-аналитическая работа; *Р.И. Хабазов* — руководство лечением пациентов, обсуждение результатов исследования; *Д.А. Тимашков* — обсуждение результатов исследования,

руководство лечением пациентов, поисково-аналитическая работа. 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.S. Zotov* — treatment of patients, participation in the operation, processing and discussion of the results of the study, writing the text of the article, management of patient treatment; *O.Yu. Pidanov* — treatment of patients, participation in the operation, discussion of the results of the study, management of patient treatment; *I.S. Osmanov* — treatment of patients, participation in the operation, processing and discussion of the results of the study, writing the text of the article, search and analytical work; *A.V. Troitsky* — discussion of the results of the study, management of patient treatment; *A.A. Silaev* — treatment of patients, participation in the operation, management of patient treatment; *E.R. Sakharov* — treatment of patients, participation in the operation, writing the text of the article; *V.N. Sukhotin* — treatment of patients, participation in the operation; *O.O. Shelest* — writing the text of the article, search and analytical work; *R.I. Khabazov* — discussion of the results of the study, management of patient treatment; *D.A. Timashkov* — discussion of the results of the study, management of patient treatment; search and analytical work. The 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.

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи финансируются из бюджета Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России.

Funding source. The study was funded by Federal Scientific and Clinical Centre of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency.

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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van Laar C., Kelder J., van Putte B.P. The totally thoracoscopic maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Int Cardio Vascular Thoracic Sur.* 2017;24(1):102–111. doi: 10.1093/icvts/ivw311
2. Je H.G., Shuman D.J., Ad N. A systematic review of minimally invasive surgical treatment for atrial fibrillation: a comparison of the Cox-Maze procedure, beating-heart epicardial ablation, and the hybrid procedure on safety and efficacy. *Eur J Cardiothoracic Sur.* 2015;48(4):531–541. doi: 10.1093/ejcts/ezu536
3. Haissaguerre M., Jais P., Shah D.C., et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339(10):659–666. doi: 10.1056/NEJM199809033391003
4. Kalifa J., Tanaka K., Zaitsev A.V., et al. Mechanisms of wave fractionation at boundaries of high-frequency excitation in the posterior left atrium of the isolated sheep heart during atrial fibrillation. *Circulation.* 2006;113(5):626–633. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.575340
5. Todd D.M., Skanes A.C., Guiraudonet G., et al. Role of the posterior left atrium and pulmonary veins in human lone atrial fibrillation: electrophysiological and pathological data from patients undergoing atrial fibrillation surgery. *Circulation.* 2003; 108 (25): 3108–3114. doi: 10.1161/01.CIR.0000104567.72914.BF
6. Oral H., Özyaydin M., Tada H., et al. Mechanistic significance of intermittent pulmonary vein tachycardia in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovascul Electrophysiol.* 2002; 13 (7): 645–650. doi: 10.1046/J.1540-8167.2002.00645.X
7. Morillo C.A., Klein G.J., Jones DL, et al. Chronic rapid atrial pacing: structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation.* 1995; 91 (5):1588–1595. doi: 10.1161/01.CIR.91.5.1588
8. Kumagai K., Yasuda T., Tojoet H., et al. Role of rapid focal activation in the maintenance of atrial fibrillation originating from the pulmonary veins. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23(11):1823–1827. doi: 10.1111/j.1540-8159.2000.tb07029.x
9. Roberts-Thomson K.C., Stevenson I.H., Kistler P.M., et al. Anatomically determined functional conduction delay in the posterior left atrium: relationship to structural heart disease. *J Am College Cardiol.* 2008;51(8):856–862. doi: 10.1016/J.JACC.2007.11.037
10. Harlaar N., Verberkmoes N.J., van der Voort P.H., et al. Clamping versus nonclamping thoracoscopic box ablation in long-standing persistent atrial fibrillation. *J Thoracic Cardiovascul Sur.* 2020;160(2):399–405. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.07.104
11. Пиданов О.Ю., Зотов А.С. Торакоскопическая хирургия фибрилляции предсердий. Москва: Ваш формат, 2020. С. 73–110. [Pidanov OY, Zotov AS. Thoracoscopic surgery of atrial fibrillation. Moscow: Vash format; 2020. P. 73–110. (In Russ.)]
12. Van Laar C., Geuzebroek G.S., Hofman F.N., van Putte B.P. The totally thoracoscopic left atrial maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Multimedia Manual Cardiothor Sur.* 2016;2016:mmv043. doi: 10.1093/mmcts/mmv043
13. Steinberg J.S., O'Connell H., Li S., Ziegler P.D. Thirty-second gold standard definition of atrial fibrillation and its relationship with subsequent arrhythmia patterns: analysis of a large prospective device database. *Circulation Arrhythmia Electrophysiol.* 2018; 11(7):e006274. doi: 10.1161/CIRCEP.118.006274
14. Вачев С.А., Богачев-Прокофьев А.В., Зотов А.С., и др. Хирургическое лечение фибрилляции предсердий: технология выполнения торакоскопической радиочастотной фрагментации левого предсердия // *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2019. Т. 25, № 4. С. 146–158. [Vachev SA, Bogachev-Prokofiev AV, Zotov AS, et al. Surgical treatment of atrial fibrillation: technology for performing thoracoscopic radiofrequency fragmentation of the left atrium. *Angiol Vascul Sur.* 2019;25(4):146–158. (In Russ.)] doi: 10.33529/ANGIO2019416
15. Vos L.M., Kotecha D., Geuzebroek G.S., et al. Totally thoracoscopic ablation for atrial fibrillation: a systematic safety analysis. *Europace.* 2018;20(11):1790–1797. doi: 10.1093/europace/eux385
16. Halder S., Khan H.R., Boyalla V., et al. Thoracoscopic surgical ablation versus catheter ablation as first-line treatment for long-standing persistent atrial fibrillation: the CASA-AF RCT. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2021. doi: 10.3310/eme08180
17. Phan K., Phan S, Thiagalingam A, et al. Thoracoscopic surgical ablation versus catheter ablation for atrial fibrillation. *Eur J Cardio-Thoracic Sur.* 2016;49(4):1044–1051. doi: 10.1093/ejcts/ezv180
18. Kron J., Kasirajan V., Wood M.A., et al. Management of recurrent atrial arrhythmias after minimally invasive surgical pulmonary vein isolation and ganglionic plexi ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2010;7(4):445–451. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.12.008
19. Stulak J.M., Suri R.M., Burkhar H.M., et al. Surgical ablation for atrial fibrillation for two decades: are the results of new techniques equivalent to the Cox maze III procedure? *J Thoracic Cardiovasc Sur.* 2014;147(5):1478–1487. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.10.084
20. Huo Y., Schoenbauer R., Richter S., et al. Atrial arrhythmias following surgical AF ablation: electrophysiological findings, ablation strategies, and clinical outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25(7):725–738. doi: 10.1111/jce.12406
21. Cox J.L., Churyla A., Malaisrie S.C., et al. A hybrid maze procedure for long-standing persistent atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(2):610–618. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.06.064

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Зотов Александр Сергеевич, к.м.н.;

адрес: Россия, 115682, Москва,

Ореховый бульвар, д. 28;

e-mail: zotov.alex.az@gmail.com; eLibrary SPIN: 9315-6570;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0494-0211>

Соавторы:

Пиданов Олег Юрьевич, к.м.н.;

e-mail: 9681@mail.ru; eLibrary SPIN: 8264-7791;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2017-9258>

Османов Илькин Саят оглы,

сердечно-сосудистый хирург;

e-mail: dr.osmanov@bk.ru; eLibrary SPIN: 9214-2606;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8114-529X>

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Aleksandr S. Zotov, MD, PhD;

address: 28, Orekhovy blvd, Moscow,

115682, Russia;

e-mail: zotov.alex.az@gmail.com; eLibrary SPIN: 9315-6570;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0494-0211>

Co-authors:

Oleg Yu. Pidanov, MD, PhD;

e-mail: 9681@mail.ru; eLibrary SPIN: 8264-7791;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2017-9258>

Ilkin S. Osmanov, MD;

e-mail: dr.osmanov@bk.ru;

eLibrary SPIN: 9214-2606;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8114-529X>

Троицкий Александр Витальевич, д.м.н.;
e-mail: dr.troitskiy@gmail.com; eLibrary SPIN: 2670-6662;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2143-8696>

Силаев Александр Александрович, к.м.н.;
e-mail: Surgeon-Alex@yandex.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3798-1936>

Сахаров Эмиль Романович,
сердечно-сосудистый хирург;
e-mail: sakharoom@gmail.com; eLibrary SPIN: 6744-9462;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1057-2777>

Сухотин Владимир Николаевич,
сердечно-сосудистый хирург;
e-mail: vladimir.suhotin@yandex.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6897-4483>

Шелест Олег Олегович,
сердечно-сосудистый хирург;
e-mail: toshelest@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0087-9049>

Хабазов Роберт Иосифович, д.м.н.;
e-mail: khabazov119@gmail.com; eLibrary SPIN: 8264-7791;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6801-6568>

Тимашков Денис Александрович,
анестезиолог-реаниматолог;
e-mail: denistima@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2831-1284>

Aleksandr V. Troitskiy, MD, PhD;
e-mail: dr.troitskiy@gmail.com; eLibrary SPIN: 2670-6662;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2143-8696>

Aleksandr A. Silayev, MD, PhD;
e-mail: Surgeon-Alex@yandex.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3798-1936>

Emil R. Sakharov, MD;
e-mail: sakharoom@gmail.com;
eLibrary SPIN: 6744-9462;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1057-2777>

Vladimir N. Sukhotin, MD;
e-mail: vladimir.suhotin@yandex.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6897-4483>

Oleg O. Shelest, MD;
e-mail: toshelest@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0087-9049>

Robert I. Khabazov, MD, PhD;
e-mail: khabazov119@gmail.com; eLibrary SPIN: 8264-7791;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6801-6568>

Denis A. Timashkov, MD;
e-mail: denistima@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2831-1284>

ВЛИЯНИЕ БЕССИМПТОМНОГО И ЛЕГКОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 НА ХАРАКТЕРИСТИКИ СПЕРМЫ

© Д.Л. Луцкий^{1,2}, Р.М. Махмудов³, А.М. Луцкая^{1,2}, С.В. Выборнов^{1,4}, А.А. Николаев¹, Е.С. Калашников⁵, Д.М. Никулина¹, В.В. Лозовский⁶, В.Вл. Лозовский⁷, Л.М. Шишкина¹

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

² Лаборатория «ДИАМЕД-экспресс» ООО «РЕПРОДИАМЕД», Астрахань, Российская Федерация

³ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

⁴ Лиманская районная больница, Лиман, Российская Федерация

⁵ Александро-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань, Российская Федерация

⁶ Центр охраны здоровья семьи и репродукции, Астрахань, Российская Федерация

⁷ Городская клиническая больница № 3 имени С.М. Кирова, Астрахань, Российская Федерация

Обоснование. Несмотря на то, что пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) характеризуется чаще легкими и бессимптомными случаями течения инфекции (более 80%), заболевание требует оценки потенциальных рисков влияния на мужскую репродуктивную систему и в частности на параметры спермы. **Цель исследования** — оценка влияния легкой и бессимптомной форм течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у мужчин на параметры спермы. **Методы.** В исследование включены 397 пациентов, которым потребовалось проведение спермограммы. Всем пациентам выполнено исследование спермограммы по протоколу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), при этом дополнительно определяли степень фрагментации ДНК сперматозоидов, активность акрозина, уровни фруктозы, цинка и лимонной кислоты, активность нейтральной α -глюкозидазы; выполняли тест на связывание сперматозоидов с гиалуроновой кислотой (НВА-тест); в сыворотке крови определяли наличие антител (IgM и IgG) к SARS-CoV-2 (COVID-19). Исследование проводилось двукратно с интервалом 3–5 мес. **Результаты.** При первом обследовании нормозооспермия установлена в 33,5% ($n=133$) случаев, патоспермия — в 66,5% ($n=264$). У всех пациентов антитела к вирусу SARS-CoV-2 отсутствовали. При повторном обследовании через 3–5 мес антитела (IgG) к SARS-CoV-2 выявлены у 144 пациентов, из них 21 (14,6%) перенес легкую форму коронавирусной инфекции, а 123 (85,4%) — бессимптомную. Из дальнейшего исследования были исключены пациенты, которые получали какое-либо лечение (андрологическое, антиковидное и/или другое). Для оставшихся в исследовании пациентов (131 без антител и 93 с антителами IgG к SARS-CoV-2) анализ данных обследования был проведен с использованием парного критерия Стьюдента. Для всех параметров стандартной спермограммы по протоколу ВОЗ изменения после легкой и бессимптомной форм COVID-19, как и изменения степени фрагментации ДНК сперматозоидов, ферментативной активности акрозина и других оцениваемых параметров спермы (уровни фруктозы, лимонной кислоты, цинка и активность нейтральной α -глюкозидазы), были статистически незначимы. Результаты теста на взаимодействие сперматозоидов с гиалуроновой кислотой (НВА-тест) ухудшились и имели статистически значимые различия после коронавирусной инфекции как легкой ($p=0,006$), так и бессимптомной ($p=0,001$) формы. У пациентов, избежавших заболевания новой коронавирусной инфекцией, статистически значимых изменений параметров спермы (в том числе со стороны НВА-теста) не выявлено. **Заключение.** Не получено достоверных данных о влиянии легких и бессимптомных форм течения COVID-19 на параметры стандартной спермограммы, MAR-тест, степень фрагментации ДНК сперматозоидов и ферментативную активность акрозина. Легкие и бессимптомные формы течения COVID-19 могут негативно влиять на взаимодействие сперматозоидов с гиалуроновой кислотой (НВА-тест), что свидетельствует о нарушении связывания сперматозоидов с zona pellucida (прозрачной зоной). Следует обратить внимание на НВА-тест при исследовании спермы пациентов, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: анализ качества спермы; фрагментация ДНК; НВА-тест; акрозин; COVID-19; антитела к SARS-CoV-2.

Для цитирования: Луцкий Д.Л., Махмудов Р.М., Луцкая А.М., Выборнов С.В., Николаев А.А., Калашников Е.С., Никулина Д.М., Лозовский В.В., Лозовский В.Вл., Шишкина Л.М. Влияние бессимптомного и легкого течения COVID-19 на характеристики спермы. Клиническая практика. 2022;13(3):17–24. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract109001>

Поступила 26.06.2022

Принята 16.08.2022

Опубликована 13.09.2022

THE IMPACT OF ASYMPTOMATIC AND MILD COVID-19 ON SPERM CHARACTERISTICS

© D.L. Lutsky^{1,2}, R.M. Makhmudov³, A.M. Lutskaya^{1,2}, S.V. Vybornov^{1,4}, A.A. Nikolaev¹, E.S. Kalashnikov⁵, D.M. Nikulina¹, V.V. Lozovskii⁶, V.VI. Lozovskiy⁷, L.M. Shishkina¹

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

² Laboratory «DIAMED-express» REPRODIAMED, Astrakhan, Russian Federation

³ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

⁴ Alexander-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russian Federation

⁵ Limansky District Hospital, Liman, Russian Federation

⁶ Centre of Family Health and Reproduction, Astrakhan, Russian Federation

⁷ City Clinical Hospital № 3 named after S.M. Kirov, Astrakhan, Russian Federation

Background: Although the pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19) is characterized by mostly mild and asymptomatic cases (more than 80%), it appears important to assess the potential risks for the male reproductive system, in particular, for the parameters of the sperm. **Aim:** To study the effect of a mild and asymptomatic course of the new coronavirus infection (COVID-19) on the male sperm's parameters.

Methods: The study included 397 patients who applied for a spermogram. All the patients underwent a spermogram study according to the WHO protocol, with the additionally measured degree of sperm DNA fragmentation, acrosine activity, fructose level, zinc level, citric acid level, neutral-glucosidase activity. A test for sperm binding to hyaluronic acid (HBA test) was performed, and the serum antibodies (IgM and IgG) against SARS-CoV-2 were analyzed. The study was conducted twice with an interval of 3–5 months. **Results:** At the first examination, normozoospermia was found in 33.5% (n=133) of patients, pathospermia — in 66.5% (n=264). All the patients had no antibodies against SARS-CoV-2 (COVID-19). When the analysis was repeated after 3–5 months, antibodies (IgG) against SARS-CoV-2 were detected in 144 patients: in 14.6% (n=21) the coronavirus infection was mild, and in 85.4% (n=123) it was asymptomatic. Those patients who received some type of a treatment (andrologic, anticovid, and/or other) were excluded from the further study. The subsequent analysis of the data from the untreated patients (131 patients without antibodies against SARS-CoV-2 and 93 patients with antibodies (IgG) against SARS-CoV-2) was performed using the Student's paired test. For all the parameters of the standard spermogram according to the WHO protocol, the found changes after the mild and asymptomatic form of COVID-19 were not statistically significant. Also, the changes in the degree of fragmentation of sperm DNA, the enzymatic activity of acrosine, and other estimated parameters of the sperm (levels of fructose, citric acid, zinc, and the activity of neutral-glucosidase) were not statistically significant. The results of the test for the spermatozoa's interaction with hyaluronic acid (HBA test) worsened and had statistically significant differences after the coronavirus infection in both the mild form (p=0.006) and asymptomatic form (p=0.001). There were no statistically significant changes in the sperm parameters (including those from the HBA test) in the patients who had not had the new coronavirus infection. **Conclusions:** No statistically significant data were obtained on the effect of mild and asymptomatic forms of the course of the new coronavirus infection on the parameters of the standard spermogram, on the degree of fragmentation of spermatozoa's DNA and the enzymatic activity of acrosin. Mild and asymptomatic forms of the new coronavirus infection course can negatively affect the interaction of spermatozoa with hyaluronic acid (HBA test), that indicates the impairment of the spermatozoa binding to the zona pellucida. One should pay attention to the HBA test when examining the sperm of patients who have suffered the new coronavirus infection.

Keywords: semen quality analysis; fragmentation DNA; SPERM-hyaluronan binding assay; acrosin; COVID-19; antibodies specific to SARS-CoV-2.

For citation: Lutsky DL, Makhmudov RM, Lutskaya AM, Vybornov SV, Nikolaev AA, Kalashnikov ES, Nikulina DM, Lozovskii VV, Lozovskiy VVI, Shishkina LM. The Impact of Asymptomatic and Mild COVID-19 on Sperm Characteristics. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(3):17–24. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract109001>

Submitted 26.06.2022

Revised 16.08.2022

Published 13.09.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19)¹ стала настоящим вызовом для всего здравоохранения в целом и репродуктивной медицины в частности. На фоне пандемии наблюдается значительная естественная убыль населения России. Сложная демографическая ситуация усугубляется снижением числа родившихся в России во время пандемии детей по сравнению аналогичным периодом до пандемии.

Как в России, так и во всем мире предпринимаются попытки оценить потенциальные риски и последствия влияния новой коронавирусной инфекции на мужскую репродуктивную систему, в частности на параметры спермы [1–3]. Однако изучение влияния на мужскую репродуктивную систему проводится преимущественно у пациентов с коронавирусной инфекцией средней и тяжелой формы течения [4, 5]. Между тем наибольшее распространение (более 80%) получили легкие и бессимптомные формы течения инфекции. Большинство мужчин репродуктивного возраста переносят новую коронавирусную инфекцию именно в таких формах, поэтому, на наш взгляд, легкие и бессимптомные формы течения COVID-19 требуют самой пристальной оценки возможного влияния на морфофункциональные характеристики сперматозоидов и биохимические параметры спермы.

Цель исследования — изучение влияния COVID-19 легкого и бессимптомного течения на параметры спермы мужчин.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Многоцентровое наблюдательное когортное проспективное.

Критерии соответствия

Критерии включения: мужской пол, отсутствие антител (IgM и IgG) к вирусу SARS-CoV-2, отсутствие COVID-19 и вакцинации против COVID-19 в анамнезе.

Критерии не включения: пациенты, которые перенесли новую коронавирусную инфекцию или были вакцинированы от COVID-19 до первого обследования и/или имели в сыворотке крови анти-

тела к SARS-CoV-2; пациенты, которые перенесли COVID-19 бессимптомно, но не имели определяемого уровня антител.

Критерии исключения: получение в период между первым и повторным обследованием андрологического лечения, и/или средняя и тяжелая формы течения COVID-19, и/или лечение препаратами, способными оказывать негативное воздействие на мужскую фертильность [4, 6], в том числе в связи с новой коронавирусной инфекцией, и/или участие в вакцинации.

Условия проведения

Исследование выполнено на базах ГБУЗ АО «Центр охраны здоровья семьи и репродукции», ГБУЗ АО «Александрово-Мариинская областная клиническая больница», ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 имени С.М. Кирова» и лаборатории «Диамед-экспресс» ООО «РЕПРОДИАМЕД» г. Астрахани.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с мая 2020 г. по февраль 2022 г., двукратно с интервалом 3–5 мес.

Описание медицинского вмешательства

Для достижения поставленной цели пациентам, обратившимся для проведения спермограммы, выполнены комплексный анализ спермы и определение в сыворотке крови антител (IgM и IgG) к SARS-CoV-2 (COVID-19).

Комплексный анализ спермы, кроме выполнения стандартной спермограммы по протоколу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [7], включал MAR-тест (тест Mixed agglutination reaction выявляет в эякуляте антиспермальные антитела — иммуноглобулины изотипов G, A, M), определение в спермоплазме цинка, лимонной кислоты, фруктозы, активности нейтральной α -глюкозидазы и акрозина, степени фрагментации ДНК-сперматозоидов, взаимодействия сперматозоидов с гиалуроновой кислотой.

Для выполнения MAR-теста использовали коммерческие наборы SpermMar IgA и SpermMar IgG (FertiPro, Бельгия), а также ImmunoSpheres Anti-IgM (Bioscreen Inc., США). Исследование проводилось в соответствии с рекомендациями руководства ВОЗ [7].

Определение уровня цинка в спермоплазме проводили спектрофотометрическим методом в соответствии с рекомендациями руководства ВОЗ [7].

¹ World Health Organization [Internet]. Coronavirus disease (COVID-19) weekly epidemiological update and weekly operational update. Режим доступа: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Дата обращения: 15.03.2022.

В работе использовали коммерческий набор Zinc Sp-DAC.Lq (DAC-SpectroMed s.r.l., Республика Молдова) с 2-(5-нитро-2-пиридилазо)-5-(N-пропил-N-сульфопропиламино)-фенол (нитро-PAPS) в качестве хромогена. Оптическую плотность определяли при длине волны 570 нм.

Определение в спермоплазме уровня лимонной кислоты проводили спектрофотометрическим методом с использованием коммерческого набора Citric Acid Test (FertiPro, Бельгия). Оптическую плотность определяли при длине волны 405 нм.

Для определения в спермоплазме уровня фруктозы использовали спектрофотометрический метод [7]. В работе применяли коммерческий набор Fructose Test (FertiPro, Бельгия). Оптическую плотность определяли при длине волны 492 нм.

Активность нейтральной α -глюкозидазы определяли спектрофотометрическим методом [8] с *p*-нитрофенил- α -D-глюкопиранозидом в качестве субстрата. Для исследования использовали коммерческий набор EpiScreen Plus (FertiPro, Бельгия). Оптическую плотность определяли при длине волны 405 нм.

Для определения степени фрагментации ДНК сперматозоидов оценивали дисперсию хроматина [8]. В работе использовали коммерческий набор GoldCyto DNA (Guangzhou Jinsaito Trading, Китай).

Тест HBA (hyaluron binding assay) на связывание сперматозоидов с гиалуроновой кислотой проводили на слайдах с иммобилизованной гиалуроновой кислотой по стандартной методике [9, 10] с использованием коммерческого набора HBA Assay (Biocoat Inc., США).

Активность акрозина определяли стандартным спектрофотометрическим методом с N- α -бензоил-DL-аргинин-*p*-нитроанидидом (BAPNA) в качестве субстрата [11] при помощи коммерческого набора AcroScreen (Bioscreen Inc., США). Оптическую плотность определяли при длине волны 405 нм.

Определение антител (IgM и IgG) к SARS-CoV-2 (COVID-19) в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Россия) и SARS-CoV-2 IgM Screen (ИМБИАН, Россия).

Этическая экспертиза

Работа выполнена в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований

с участием человека» с поправками от 2013 года. От всех обследованных лиц получено информированное согласие на проведение исследования и использование анонимизированных данных о состоянии их здоровья в научных целях.

Статистический анализ

Исходя из поставленной цели, для статистического анализа использовали *t*-критерий Стьюдента для связанных выборок (парный критерий Стьюдента), программный пакет MedCalc Ver.19.7 (MedCalc Software Ltd., Бельгия). В качестве порогового уровня статистической значимости принято значение $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Всего обследовано 397 пациентов в возрасте от 18 до 55 (средний возраст $32,86 \pm 6,16$) лет. У всех обследованных в сыворотке крови отсутствовали антитела (IgM и IgG) к вирусу SARS-CoV-2 (COVID-19). По результатам первого обследования с использованием критериев ВОЗ нормозооспермия установлена у 33,5% ($n=133$) пациентов, патоспермия — у 66,5% ($n=264$) [7].

Следующее обследование проведено с той же группой пациентов спустя 3–5 мес.

Основные результаты исследования

За период наблюдения 36,27% пациентов ($n=144$, от 19 до 55 лет, средний возраст $33,19 \pm 6,02$ года) перенесли новую коронавирусную инфекцию (при обследовании в сыворотке крови обнаружены антитела IgG к SARS-CoV-2), из них бессимптомное течение заболевания имели 81,25% ($n=117$, от 19 до 55 лет, средний возраст $33,11 \pm 5,83$ года), легкое течение — 15,28% ($n=22$, от 23 до 47 лет, средний возраст $32,50 \pm 5,68$ года), средней степени тяжести или тяжелое течение болезни (в том числе потребовавшее госпитализации) — 3,47% ($n=5$, от 30 до 55 лет, средний возраст $38,00 \pm 10,15$ года). Остальные 63,73% пациентов ($n=253$, от 18 до 55 лет, средний возраст $32,68 \pm 6,32$ года) за период наблюдения не болели новой коронавирусной инфекцией (при обследовании в сыворотке крови антитела IgG и/или IgM к SARS-CoV-2 не обнаружены).

Согласно критериям соответствия, из дальнейшего исследования были исключены 173 пациента, данные которых в дальнейшем не учитывались.

Из оставшихся 224 пациентов, не получавших какого-либо лечения, не болели новой коронави

русной инфекцией 58,48% (группа 1, $n=131$, от 19 до 53 лет, средний возраст $32,82 \pm 6,12$ года), перенесли коронавирусную инфекцию бессимптомно 34,82% (группа 2, $n=78$, от 19 до 52 лет, средний возраст $32,52 \pm 5,83$ года), в легкой форме — 6,70% (группа 3, $n=15$, от 25 до 39 лет, средний возраст $33,06 \pm 4,45$ года).

Данные стандартной спермограммы в начале обследования сопоставили и попарно проанализировали при помощи t -критерия Стьюдента для связанных выборок с повторной спермограммой, выполненной через 3–5 мес.

В группе 1 при числе наблюдаемых 131 число степеней свободы (f) было равно 130, а критическое значение t -критерия Стьюдента ($t_{кр}$) составило 1,980. Анализ показал, что для всех параметров ($t_{наб}$) стандартной спермограммы выполнялось условие $t_{наб} < t_{кр}$, следовательно, изменения признаков были статистически незначимы. Аналогично статистически значимых изменений не наблюдалось и для других оцениваемых параметров (MAR-тест, уровень цинка, уровень лимонной кислоты, уровень фруктозы, активность нейтральной α -глюкозидазы, степень фрагментации ДНК сперматозоидов, взаимодействие сперматозоидов с гиалуроновой кислотой и активность акрозина).

В группе 2 при числе наблюдаемых 78 число степеней свободы (f) было равно 77, а критическое значение t -критерия Стьюдента ($t_{кр}$) составило 1,992. Анализ показал, что для всех параметров ($t_{наб}$) стандартной спермограммы выполнялось условие $t_{наб} < t_{кр}$, т.е. изменения признаков были статистически незначимы. Аналогично статистически значимых изменений не наблюдалось для остальных оцениваемых параметров (MAR-тест, уровень цинка, уровень лимонной кислоты, уровень фруктозы, активность нейтральной α -глюкозидазы, степень фрагментации ДНК сперматозоидов и активность акрозина), за исключением НВА-теста (оценка

взаимодействия сперматозоидов с гиалуроновой кислотой), для которого парный t -критерий Стьюдента ($t_{наб}$) составил 3,587, т.е. $t_{наб} > t_{кр}$, следовательно, изменения признака были статистически значимы ($p=0,001$).

В группе 3 при числе наблюдаемых 15 число степеней свободы (f) было равно 14, а критическое значение t -критерия Стьюдента ($t_{кр}$) составило 2,145. Анализ показал, что для всех параметров ($t_{наб}$) стандартной спермограммы выполнялось условие $t_{наб} < t_{кр}$, т.е. изменения признаков были статистически незначимы. Аналогично статистически значимых изменений не наблюдалось для остальных оцениваемых параметров (MAR-тест, уровень цинка, уровень лимонной кислоты, уровень фруктозы, активность нейтральной α -глюкозидазы, степень фрагментации ДНК сперматозоидов и активность акрозина), за исключением НВА-теста, для которого парный t -критерий Стьюдента ($t_{наб}$) составил 3,270, т.е. $t_{наб} > t_{кр}$, следовательно, изменения признака были статистически значимы ($p=0,0016$).

Дальнейший анализ показал, что результаты взаимодействия сперматозоидов с гиалуроновой кислотой в пределах нормативных значений (НВА-тест $\geq 80\%$) и ниже нормативных значений (НВА-тест $< 80\%$) были очень близкими во всех трех группах пациентов при первом обследовании (табл. 1). При повторном обследовании оказалось, что в группе 1 соотношение пациентов с результатами НВА-теста в пределах нормативных и ниже нормативных значений не изменилось в отличие от групп 2 и 3, в которых соотношение изменилось в сторону увеличения результатов НВА-теста ниже нормативного значения (см. табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние новой коронавирусной инфекции на репродуктивную систему мужчин в настоящее время активно изучается [5, 12]. Предварительные

Таблица 1 / Table 1

Оценка взаимодействия сперматозоидов с гиалуроновой кислотой (НВА-тест) /
Evaluation of the interaction of spermatozoa with hyaluronic acid (HBA test)

Группы	Результаты НВА-теста				Изменение относительно первого обследования	
	Первое обследование		Повторное обследование		$\geq 80\%*$	$< 80\%$
	$\geq 80\%*$	$< 80\%$	$\geq 80\%*$	$< 80\%$		
Группа 1, $n=131$	93,13 ($n=122$)	6,87 ($n=9$)	93,13 ($n=122$)	6,87 ($n=9$)	0	0
Группа 2, $n=78$	93,59 ($n=73$)	6,41 ($n=5$)	87,18 ($n=68$)	12,82 ($n=10$)	↓	↑
Группа 3, $n=15$	93,33 ($n=14$)	6,67 ($n=1$)	80,0 ($n=12$)	20,0 ($n=3$)	↓	↑

Примечание. * Соответствует нормативному значению.

Note: * Corresponds to the standard value.

исследования свидетельствуют о несомненном прямом или косвенном влиянии новой коронавирусной инфекции на репродуктивное здоровье мужчин [4, 13]. При среднем и тяжелом течении коронавирусной инфекции невозможно исключить влияние таких факторов, как гипертермия, «цитокинный шторм», системное снижение оксигенации и токсическое влияние лекарственных препаратов [5, 6]. В этом случае исследование легких и бессимптомных форм течения COVID-19 поможет выявить возможное прямое влияние SARS-CoV-2 на сперматогенез, морфофункциональное состояние сперматозоидов и их биохимическое окружение.

Полученные нами данные свидетельствуют, что при наиболее распространенных (бессимптомное и легкое) формах течения новой коронавирусной инфекции параметры стандартной спермограммы достоверно не изменяются. Не наблюдается достоверного влияния на показатели MAR-теста, уровни лимонной кислоты, цинка и фруктозы в эякуляте, активность нейтральной α -глюкозидазы и акрозина. Отсутствовало, по нашим данным, достоверное влияние на степень фрагментации ДНК сперматозоидов. Вероятно, повреждение ДНК сперматозоидов, которое наблюдалось другими авторами [4, 14] при средних и тяжелых формах течения COVID-19, было связано с оксидативным стрессом [15–17] и/или токсическим воздействием лекарственных препаратов [6], но не с прямым влиянием патогена.

Из всех оцениваемых параметров новая коронавирусная инфекция (перенесенная в легкой и бессимптомной форме) в ряде случаев оказывала достоверное отрицательное влияние только на взаимодействие сперматозоидов с гиалуроновой кислотой. Поскольку другие возможные факторы влияния были максимально исключены, мы полагаем, что в этом случае речь может идти о непосредственном, возможно, специфическом влиянии SARS-CoV-2, т.е. при COVID-19 существует риск нарушения процесса взаимодействия специфических рецепторов сперматозоидов, ответственных за связывание с гиалуроновой кислотой, *zona pellucida*, и, соответственно, негативное влияние на процесс оплодотворения.

Нам представляется по меньшей мере три вероятных причины, которые могут оказать влияние на результаты НВА-теста: (1) снижение количества специфических рецепторов, презентованных на поверхности сперматозоидов; (2) изменение пространственной конфигурации специфических рецепторов; (3) блокирование специфических рецеп-

торов. Остается неясным и требует дальнейшего изучения, какой именно механизм приводит к нарушению взаимодействия сперматозоидов с гиалуроновой кислотой.

Ограничения исследования

Выборка сформирована преимущественно из мужчин, обращавшихся к урологам-андрологам из-за отсутствия беременности у их партнерш на протяжении от 4 до 12 мес регулярной половой жизни без использования средств контрацепции. Небольшое количество пациентов (менее 5%) в представленной выборке проходили обследование в процессе подготовки к планируемой беременности. Таким образом, большая часть пациентов, включенных в исследование, могла иметь нарушения репродуктивной функции в виде субфертильности или инфертильности еще до заболевания COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Легкое и бессимптомное течение COVID-19 не оказывает влияния на параметры стандартной спермограммы, степень фрагментации ДНК сперматозоидов, показатели MAR-теста, уровни лимонной кислоты, цинка и фруктозы в эякуляте, активность нейтральной α -глюкозидазы и акрозина. В то же время легкое и бессимптомное течение COVID-19 может приводить к нарушению взаимодействия сперматозоидов с гиалуроновой кислотой. Пациентам, перенесшим COVID-19, при выполнении спермограммы может быть дополнительно рекомендовано проведение НВА-теста, особенно если предполагается их участие в программах с использованием вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов. Молекулярные механизмы влияния SARS-CoV-2 на взаимодействие сперматозоидов с гиалуроновой кислотой требуют дополнительного исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Д.Л. Луцкий — концепция и дизайн исследования, статистический анализ данных, написание рукописи; Р.М. Махмудов — концепция и дизайн исследования, статистический анализ данных; А.М. Луцкая — сбор и обработка материала, написание рукописи; С.В. Выборнов, Е.С. Калашников, В.В. Лозовский, В.Вл. Лозовский, Л.М. Шишкина — сбор и обработка материала; Д.М. Никулина, А.А. Николаев — редактирование рукописи. Авторы подтверждают соответствие своего ав-

торства 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. *D.L. Lutsky* — research concept and design, statistical data analysis, manuscript writing; *R.M. Makhmudov* — research concept and design, statistical data analysis; *A.M. Lutskaya* — collection and processing of material, manuscript writing; *S.V. Vybornov, E.S. Kalashnikov, V.V. Lozovskii, V.V. Lozovskiy, L.M. Shishkina* — collection and processing of the data; *D.M. Nikulina, A.A. Nikolaev* — manuscript editing. The 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.

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Funding source. The study had no sponsorship.

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

Competing interests. The authors declare that they have no conflicts of interests related to this study.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дашко А.А., Елагин В.В., Киселева Ю.Ю., и др. Влияние новой коронавирусной инфекции на мужскую фертильность (предварительные данные) // *Проблемы репродукции*. 2020. Т. 26, № 6. С. 83–88. [Dashko AA, Elagin VV, Kiseleva YY, et al. The impact of a new coronavirus infection on male fertility (preliminary data). *Russ J Human Reproduction*. 2020;26(6):83–88. (In Russ).] doi: 10.17116/repro20202606183
2. Holtmann N, Edimiris P, Andree M, et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen — a cohort study. *Fertility Sterility*. 2020;114(2):233–238. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.028
3. Seymen CM. The other side of COVID-19 pandemic: effects on male fertility. *J Med Virol*. 2021;93(3):1396–1402. doi: 10.1002/jmv.26667
4. Асфандияров Ф.Р., Круглов В.А., Выборнов С.В., и др. Постковидный транзитный гипогонадизм и эректильная дисфункция // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2021. Т. 14, № 3. С. 112–118. [Asfandiyarov FR, Kruglov VA, Vybornov SV, et al. Post-COVID-19 transient hypogonadism and erectile dysfunction. *Experiment Clin Urol*. 2021;14(3):112–118. (In Russ).] doi: 10.29188/2222-8543-2021-14-3-112-118
5. Dutta S, Sengupta P. SARS-CoV-2 and male infertility: possible multifaceted pathology. *Reprod Sci*. 2021;28(1):23–26. doi: 10.1007/s43032-020-00261-z
6. Ших Е.В., Махова А.А., Мандыч Д.В. Влияние лекарственных средств на мужскую фертильность. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 128 с. [Shikh EV, Makhova AA, Mandych DV. Influence of medicinal products on male fertility. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 128 p. (In Russ).]
7. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: WHO Press; 2010. 271 p.
8. Fernández JL, Muriel L, Goyanes V, et al. Simple determination of human sperm DNA fragmentation with an improved sperm chromatin dispersion test. *Fertility Sterility*. 2005;84(4):833–842. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.089
9. Ye H, Huang GN, Gao Y, Liu DY. Relationship between human sperm-hyaluronan binding assay and fertilization rate in conventional in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2006;21(6):1545–1550. doi: 10.1093/humrep/del008
10. Huszar G, Ozenci CC, Cayli S, et al. Hyaluronic acid binding by human sperm indicates cellular maturity, viability, and unreacted acrosomal status. *Fertility Sterility*. 2003;79(3):1616–1624. doi: 10.1016/S0015-0282(03)00402-3
11. Cui YH, Zhao RL, Wang Q, Zhang ZY. Determination of sperm acrosin activity for evaluation of male fertility. *Asian J Androl*. 2000;2(3):229–232.
12. Адамян Л.В., Киселева Ю.Ю., Елагин В.В., и др. COVID-19 и репродуктивное здоровье мужчин (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. 2020. Т. 26, № 5. С. 17–21. [Adamyan LV, Kiseleva YY, Elagin VV, et al. COVID-19 and men's reproductive health (literature review). *Russ J Human Reproduction*. 2020;26(5):17–21. (In Russ).] doi: 10.17116/repro20202605117
13. Сивков А.В., Корякин А.В., Синягин А.А., и др. Мочеполовая система и COVID-19: некоторые аспекты // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2020. № 2. С. 18–23. [Sivkov AV, Koryakin AV, Sinyagin AA, et al. Genitourinary system and COVID-19: some aspects. *Experiment Clin Urol*. 2020;(2):18–23. (In Russ).] doi: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-18-23
14. Li R, Yin T, Fang F, et al. Potential risks of SARS-Cov-2 infection on reproductive health. *Reproductive BioMed Online*. 2020;41(1):89–95. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.04.018
15. Dutta S, Majzoub A, Agarwal A. Oxidative stress and sperm function: a systematic review on evaluation and management. *Arab J Urol*. 2019;17(2):87–97. doi: 10.1080/2090598X.2019.1599624
16. Sengupta P, Dutta S. Does SARS-CoV-2 infection cause sperm DNA fragmentation? Possible link with oxidative stress. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020;25(5):405–406. doi: 10.1080/13625187.2020.1787376
17. Овчинников Р.И., Гамидов С.И., Попова А.Ю., Ижбаев С.Х. Мужское бесплодие: до и после эпохи коронавируса SARS-CoV-2 // *Медицинский совет*. 2020. № 13. С. 179–187. [Ovchinnikov RI, Gamidov SI, Popova AY, Izhbaev SK. Male infertility: before and after the era of SARS-CoV-2. *Medical Advice*. 2020;(13):179–187. (In Russ).] doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-179-187

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Луцкий Дмитрий Леонидович, д.м.н., доцент;
адрес: Россия, 414056, Астрахань, ул. Татищева, д. 17-45;
e-mail: dmitry.lutsky@bk.ru; eLibrary SPIN: 8826-1441;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1412-3322>

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Dmitry L. Lutsky, MD, PhD, Assistant Professor;
address: 17-45 Tatishcheva str. 414056, Astrakhan, Russia;
e-mail: dmitry.lutsky@bk.ru; eLibrary SPIN: 8826-1441;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1412-3322>

Соавторы:

Махмудов Рамиль Мукминович, преподаватель;
e-mail: ramilmahmudov@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8565-4788>

Луцкая Аделя Мукминовна, к.м.н., ассистент;
e-mail: amm80@bk.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7094-6331>

Выборнов Сергей Владимирович, к.м.н., ассистент;
e-mail: andro-vybor@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6572-1798;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8584-5533>

Николаев Александр Аркадьевич, д.м.н., профессор;
e-mail: chimnik@mail.ru; eLibrary SPIN: 8417-3876;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6607-430X>

Калашников Евгений Сергеевич, уролог;
e-mail: lazer@astranet.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4552-6439>

Никулина Дина Максимовна, д.м.н., профессор;
e-mail: nikulinadina@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6230-1320;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-3480>

Лозовский Владимир Викторович, уролог-андролог;
e-mail: andro-loz@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8168-7016>

Лозовский Владимир Владимирович, уролог-андролог;
e-mail: urolog-androlog@rambler.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7462-6028>

Шишкина Луиза Максимовна, студент 6-го курса;
e-mail: shishkina_luiza@bk.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1149-6940>

Co-authors:

Ramil M. Mahmudov, Lecturer;
e-mail: ramilmahmudov@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8565-4788>

Adela M. Lutskaya, MD, PhD, Assistant;
e-mail: amm80@bk.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7094-6331>

Sergey V. Vybornov, MD, PhD, Assitant;
e-mail: andro-vybor@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6572-1798;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8584-5533>

Alexander A. Nikolaev, MD, PhD, Professor;
e-mail: chimnik@mail.ru; eLibrary SPIN: 8417-3876;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6607-430X>

Evgeniy S. Kalashnikov, MD;
e-mail: lazer@astranet.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4552-6439>

Dina M. Nikulina, MD, PhD, Professor;
e-mail: nikulinadina@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6230-1320;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-3480>

Vladimir V. Lozovskii, MD;
e-mail: andro-loz@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8168-7016>

Vladimir VI. Lozovskiy, MD;
e-mail: urolog-androlog@rambler.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7462-6028>

Luiza M. Shishkina, Student;
e-mail: shishkina_luiza@bk.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1149-6940>

АРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОИНФУЗИЯ В ЛЕЧЕНИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЬЮ КЛАЦКИНА: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

А.В. Козлов, П.Г. Таразов, А.А. Поликарпов, А.В. Моисеенко, А.С. Турлак

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Обоснование. Операбельными являются лишь 20–27% больных опухолью Клацкина. В связи с этим большинство пациентов подлежит паллиативному или симптоматическому лечению. Рентгенэндоваскулярные технологии — химиоинфузия в печеночную артерию, химиоэмболизация, радиоэмболизация — успешно применяются в лечении гепатоцеллюлярного рака и метастазов печени. **Цель исследования** — провести предварительную оценку безопасности и эффективности артериальной химиоинфузии у пациентов с опухолью Клацкина. **Методы.** В ФГБУ РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова за период 2010–2021 гг. паллиативное лечение получили 119 пациентов с диагнозом опухоли Клацкина. Группу исследования составили 14 больных (7 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 35 до 68 (средний 54) лет, у которых в качестве специфической терапии была проведена химиоинфузия в общую печеночную артерию по схеме GemCis. Всем пациентам в связи с механической желтухой выполнено наружно-внутреннее чрескожное чреспеченочное холангиодренирование. Регионарную химиотерапию начинали в среднем на 106-е (28–196) сутки от установки чреспеченочного холангиодренирования. Всего выполнили 19 (от 1 до 4, в среднем 1,4) циклов химиоинфузии. **Результаты.** Осложнения, связанные с чреспеченочным холангиодренированием, отмечались у 3 (21%) пациентов: рецидивирующий холангит (у 2) и локальный перитонит (у 1) расценены как осложнения III степени тяжести по классификации CIRSE (2017). Нежелательные состояния были купированы с помощью минимально инвазивных методик (дренирование желчных протоков или брюшной полости) под контролем ультразвукового исследования. Проявления токсичности химиоинфузии наблюдались у 8 (57%) из 14 пациентов, из них гематологические I–II степени в 43% случаев, желудочно-кишечные I–II степени — в 50%; все купированы с помощью медикаментозной терапии. Частичных ответов опухоли на лечение не было. Стабилизация отмечена у 9 (64%) пациентов, прогрессирование — у 5 (36%). Средняя продолжительность жизни от момента чреспеченочного холангиодренирования составила 286 сут (9,6 мес), медиана выживаемости 283 сут (9,4 мес). **Заключение.** Химиоинфузия является безопасным методом паллиативного лечения неоперабельных больных опухолью Клацкина, однако при изолированном использовании обладает ограниченной эффективностью. Перспективным представляется сочетание химиоинфузии с другими методиками: облучением, внутрипротоковой фотодинамической терапией, радиочастотной абляцией, таргетной терапией.

Ключевые слова: внепеченочная холангиокарцинома; опухоль Клацкина; регионарная химиотерапия; артериальная химиоинфузия.

Для цитирования: Козлов А.В., Таразов П.Г., Поликарпов А.А., Моисеенко А.В., Турлак А.С. Артериальная химиоинфузия в лечении неоперабельных больных опухолью Клацкина: предварительные результаты. *Клиническая практика*. 2022;13(3):25–31. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract109310>

Поступила 13.07.2022

Принята 31.08.2022

Опубликована 10.09.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Холангиоцеллюлярный рак делится по анатомическому расположению на внутри- и внепеченочный, причем последний выявляется значительно чаще и локализуется у 50% больных в зоне ворот печени (опухоль Клацкина). Аденокарцинома средней и низкой степени дифференцировки составля-

ет 90–95% случаев внутрипротоковой холангиокарциномы [1, 2].

Резекция и трансплантация печени позволяют достичь наилучшего результата лечения, однако операбельными являются лишь 20–27% больных опухолью Клацкина. В связи с этим большинство пациентов подлежит паллиативному или симпто-

INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF INOPERABLE PATIENTS WITH KLATSKIN TUMOR: PRELIMINARY RESULTS

© A.V. Kozlov, P.G. Tarazov, A.A. Polikarpov, A.V. Moiseenko, A.S. Turlak

Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russian Federation

Background: Surgical resection is the treatment of choice for Klatskin tumor, when possible, but unfortunately, many patients present with the late-stage and unresectable disease. A large number of studies have confirmed that arterial chemotherapy is safe and effective for the palliative treatment of primary and secondary hepatic malignancies. **Aim:** To evaluate the safety and efficacy of hepatic arterial infusion in patients with Klatskin tumor. **Methods:** Between 2010 and 2021, 14 of 119 patients with inoperable Klatskin tumor were treated with hepatic arterial infusion of GemCis at the A.M. Granov RRCRST. All the patients had obstructive jaundice and received percutaneous transhepatic biliary drainage. Chemotherapy was started when the serum bilirubin level became normal (averagely on the 106th day from percutaneous transhepatic biliary drainage). In total, 19 (from 1 to 4 per patient) hepatic arterial infusion cycles were performed. **Results:** Percutaneous transhepatic biliary drainage complications such as cholangitis ($n=2$) and local peritonitis ($n=1$) developed in 3 patients (21%) and were successfully treated using minimally invasive techniques. The toxicity of chemotherapy was observed in 8 of 14 patients (57%): I–II degree hematological toxicity (43%) and gastrointestinal toxicity (50%); these complications were cured by medical therapy. The overall mean survival was 286 days (9.6 months), the median survival was 283 days (9.4 months). **Conclusions:** Our preliminary results show that hepatic arterial infusion in patients with Klatskin tumor is safe, but has limited effectiveness. The combination of arterial infusion with other methods such as radiotherapy, intra-ductal photodynamic therapy, radiofrequency ablation, target therapy, should be investigated.

Keywords: cholangiocarcinoma; Klatskin tumor; angiography; regional chemotherapy; intra-arterial infusion.

For citation: Kozlov AV, Tarazov PG, Polikarpov AA, Moiseenko AV, Turlak AS. Intra-arterial Chemotherapy in the Treatment of Inoperable Patients with Klatskin tumor: Preliminary Results. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(3):25–31. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract109310>

Submitted 13.07.2022

Revised 31.08.2022

Published 10.09.2022

матическому лечению. Системная химиотерапия гемцитабином в сочетании с препаратами платины или фторпиримидинами может продлить выживаемость больных до 11–12 мес [3].

Рентгеноэндоваскулярные технологии — химиоинфузия в печеночную артерию, химиоэмболизация, радиоэмболизация — успешно применяются в лечении гепатоцеллюлярного рака и метастазов печени [4]. В то же время остаются неизученными результаты их использования при внепеченочном холангиоцеллюлярном раке.

Цель исследования — изучение безопасности и эффективности артериальной химиоинфузии у больных опухолью Клацкина.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное одноцентровое клиническое исследование I/IIa фазы безопасности и эффективности регионарной химиотерапии у больных опухолью Клацкина.

Критерии соответствия

Критерии включения: неоперабельные больные опухолью Клацкина (внепеченочной холангиокарциномой).

Критерии исключения: состояние тяжести пациента по шкале ECOG ≥ 3 ; холангит средней и тяжелой степени (Grade >1) по Токийскому руководству (TG-18) [5]; наличие метастазов в другие органы, за исключением печени; печеночная недостаточность; механическая желтуха (общий билирубин >60 мкмоль/л, альбумин <25 мг/л, протромбиновое время $<50\%$); асцит II (умеренно выраженный) или III (выраженный напряженный) степени; острая или хроническая в стадии обострения язва желудка и двенадцатиперстной кишки; сопутствующая соматическая патология в стадии суб- или декомпенсации.

Условия проведения

Исследование выполнено в ФГБУ РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова Минздрава России в период 2010–2021 гг.

Описание медицинского вмешательства

Пациентам группы исследования ($n=14$) в качестве специфической терапии проведена химиоинфузия в общую печеночную артерию по схеме GemCis (гемцитабин + цисплатин). Регионарную химиотерапию начинали после купирования желтухи, в среднем на 106-е (28–196) сутки от установки чреспеченочного холангиодренирования. Всего выполнили 19 (от 1 до 4, в среднем 1,4) циклов химиоинфузии. Эксплоративная лапаротомия после чреспеченочного холангиодренирования была предпринята у 4 пациентов, что послужило задержкой начала специфической терапии на 157–196 дней.

Диагностическую ангиографию выполняли по стандартной методике на столе дигитальных ангиографических комплексов Angiostar (Siemens, Германия) или Toshiba Infinix (Toshiba, Япония). Осуществляли катетеризацию бедренной артерии по Сельдингеру и ангиографию гепатопанкреатобилиарной зоны с введением контрастного вещества автоматическим шприцем (рис. 1). Использовали современные висцеральные катетеры диаметром 4–5F и проводники различной степени жесткости.

Катетер устанавливали в общей печеночной артерии и после внутривенной гидратации в объеме 2 л проводили химиоинфузию в дозировке 1/2 от системной. Начинали с внутриартериального введения цисплатина 35 мг/м² в течение 120 мин. Выполняли постгидратацию 400 мл 0,9% раствором

натрия хлорида или 5% раствором декстрозы, затем осуществляли химиоинфузию гемцитабином 500 мг/м² в течение 30 мин (схема GemCis), после чего катетер удаляли. Циклы повторяли каждые 30 сут.

Результаты оценивали по данным прямой холангиографии, магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии (использовали критерии RECIST 1.1.) (рис. 2). Прогрессированием заболевания считали увеличение продольного размера опухоли, рецидив желтухи вследствие повышения стадии по классификации Bismuth–Corlette. Осложнения вмешательств оценивали по классификации CIRSE (2017) [6], токсичность и переносимость химиотерапии — по таблицам CTC-NCIC.

Этическая экспертиза

Проводимые методики были одобрены (повторно) локальным этическим комитетом ФГБУ РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова Минздрава России, протокол № 03-04/2022 от 28 апреля 2022 г. Выполнение диагностических и лечебных процедур, сбор данных, материала и опрос проводили после получения информированного согласия больных.

Статистический анализ

Для оценки достоверности разности показателей использовали t-критерий Стьюдента и точный критерий Фишера. Анализ полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica 11.0.

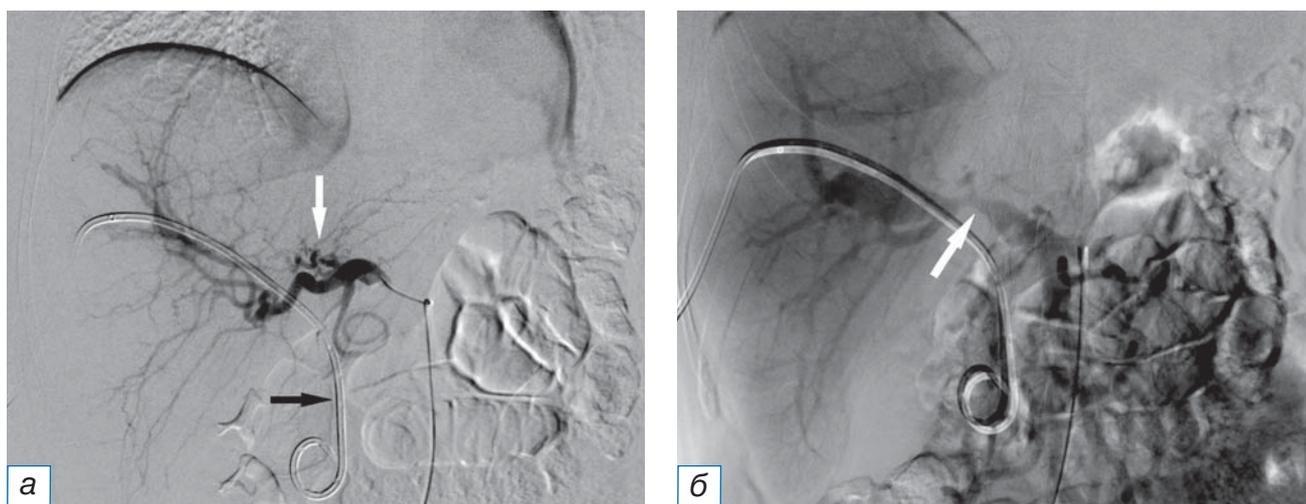


Рис. 1. Ангиограммы пациента с опухолью Клацкина, Bismuth IV: а — селективная ангиография общей печеночной артерии катетером cobra (определяется узурация ветвей левой печеночной артерии, белая стрелка); в проекции желчных протоков визуализируется наружно-внутренний холангиодренаж (черная стрелка); б — возвратная портomezентерикография (сдавление опухолью ствола воротной вены, стрелка).

Fig. 1. Patient with Klatskin tumor, Bismuth IV, angiography: а — common hepatic artery selective angiography with a cobra catheter (usuration of the branches of the left hepatic artery were determined, white arrow); in the projection of the bile ducts, external-internal cholangiodrainage is visualized (black arrow); б — recurrent portomesentericography (tumor compression of the portal vein, arrow).

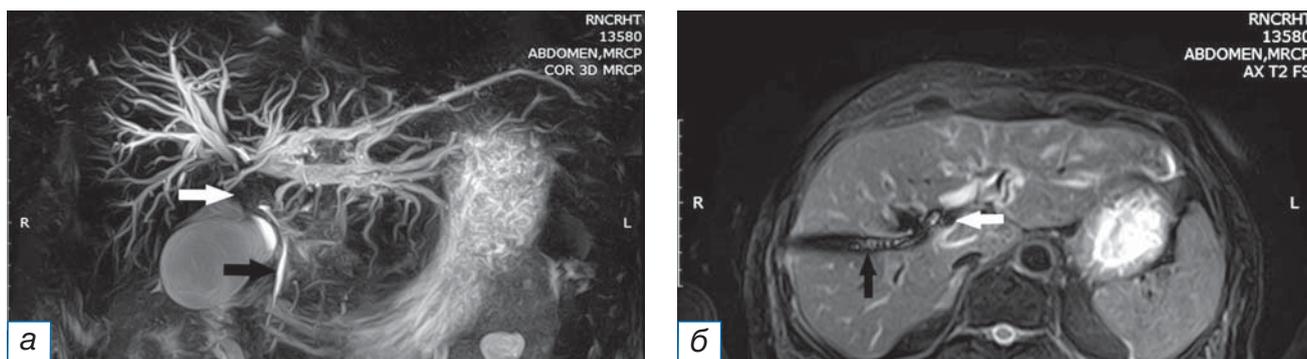


Рис. 2. Тот же больной через 2 мес. Магнитно-резонансная томография, совмещенная с холангиографией: визуализируются расширенные протоки левой доли печени: а, б — опухоль желчных протоков (белая стрелка), холангиодренаж, установленный через правую долю печени (черная стрелка).

Fig. 2. The same patient after 2 months. Magnetic resonance imaging combined with cholangiography: dilated duct of the liver left lobe are visualized: а, б — biliary ducts tumor (white arrow), cholangiodrainage passed through the right lobe of the liver (black arrow).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Паллиативное лечение в виде внутрипротоковой фотодинамической терапии (как самостоятельного метода лечения, так и в комбинации с регионарной химиотерапией), артериальной химиоинфузии и поддерживающей терапии получили 119 пациентов с диагнозом опухоли Клацкина. Группу исследования составили 14 больных (7 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 35 до 68 (средний 54) лет, у которых в качестве специфической терапии провели химиоинфузию в общую печеночную артерию по схеме GemCis. Степень дифференцировки опухоли была умеренной у 2, низкой — у 2, недифференцированный рак выявлен в 10 случаях. Состояние больных, согласно критериям Восточной совместной группы по изучению онкологических заболеваний (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), составило в среднем 1,4 (от 0 до 2) балла.

У всех пациентов (100%) имела место механическая желтуха. По классификации Bismuth-Corlette опухолевый блок IIIa типа был у 7 пациентов, IIIb — у 2, IV — у 5. Перед химиоинфузией выполнили, соответственно, наружно-внутреннее чреспеченочное холангиодренажирование справа в 6 случаях, слева — в 3, билобарно — в 5.

Непосредственные и отдаленные результаты лечения

Частичных ответов опухоли на лечение не было. Стабилизация отмечена у 9 (64,3%) пациентов, прогрессирование — у 5 (35,7%). Средняя продолжительность жизни от момента установки чреспеченочного холангиодренажирования сос-

тавила $286,4 \pm 42,9$ (55–579) суток, или 9,6 мес (95% ДИ 193,7–379,0), медиана выживаемости 282,5 сут (95% ДИ 133,5–427,6), или 9,4 мес (табл. 1). Средняя продолжительность жизни больных на поддерживающей терапии составила 6,8 мес (медиана выживаемости 5,9 мес).

Нежелательные явления

Осложнения, связанные с холангиодренажированием, наблюдались у 3/14 (21,4%) пациентов: рецидивирующий холангит (в 2 случаях) и локальный перитонит (в 1 случае) расценены как осложнения III степени тяжести по классификации CIRSE (Cardiovascular and interventional radiological society of Europe, 2017; Европейское кардиоваскулярное и лучевое радиологическое общество), требующие дополнительной послеоперационной терапии или пролонгации госпитализации более 48 ч при отсутствии последствий в послеоперационном периоде. Эти состояния были купированы с помощью минимально инвазивных методик (дренирование желчных протоков в двух случаях и брюшной полости в одном) под контролем ультразвукового исследования.

Летальных исходов, связанных с выполнением химиоинфузии, не было. Проявления токсичности химиотерапии наблюдались у 8 (57,1%) из 14 пациентов: гематологические I–II степени — у 6, желудочно-кишечные I–II степени — у 7, из них одновременно оба осложнения — у 5. Лейкопения и тромбоцитопения не требовали лечения; при тошноте и рвоте назначали ондансетрон в дозе 8–32 мг/сут, инфузионную корректирующую терапию.

Таблица 1 / Table 1

Результаты артериальной химиоинфузии у больных опухолью Клацкина /
Results of arterial infusion in patients with Klatskin tumor

№ п/п	Пол, возраст	Нежелательные явления	Ответ на лечение	Выживаемость, сут
1	М, 35	Нет	SD	312
2	Ж, 59	Желудочно-кишечные + гематологические	SD	321
3	М, 49	Нет	SD	286
4	Ж, 61	Нет	SD	422
5	М, 60	Желудочно-кишечные	SD	492
6	М, 47	Гематологические	PD	55
7	М, 55	Нет	PD	110
8	М, 37	Желудочно-кишечные + гематологические	SD	252
9	Ж, 52	Нет	SD	279
10	Ж, 61	Желудочно-кишечные + гематологические	PD	177
11	Ж, 54	Желудочно-кишечные	SD	579
12	М, 56	Нет	SD	476
13	Ж, 68	Желудочно-кишечные + гематологические	PD	136
14	Ж, 55	Желудочно-кишечные + гематологические	PD	112

Примечание. SD (stable disease) — стабилизация болезни; PD (progressive disease) — прогрессирование болезни.

Note: SD — stable disease; PD — progressive disease.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение нерезектабельной опухоли Клацкина остается нерешенной проблемой. Лучевая терапия малоэффективна и ограничена критериями отбора пациентов. Системная химиотерапия при наличии дренажей и стентов в билиарном дереве в 50% случаев осложняется обострением холангита и холестатическим гепатитом [7]; проведенные исследования доказали эффективность только первой линии. В настоящее время используют следующие схемы лечения: GemCis — сочетание гемцитабина и цисплатина с наб-паклитакселом или S1 (тегафур + гимерацил + отерацил), FOLFIRINOX (5-фторурацил + лейковорин + оксалиплатин + иринотекан). К сожалению, большинство из них сопровождается токсическими осложнениями. Таким образом, число пациентов, подходящих для специфического лечения, крайне мало. Именно поэтому вторая линия химиотерапии опухоли Клацкина в настоящее время не определена [8].

Минимально инвазивными и вместе с тем потенциально эффективными представляются рентгенэндоваскулярные технологии, успешно применяемые в лечении гепатоцеллюлярного рака, внутривенной холангиокарциномы, метастазов в печени [2, 4]. Основным механизмом этих методов основан на двойном кровоснабжении паренхимы (70% из воротной вены и 30% из печеночной

артерии) и практически только артериальном питании опухолей печени.

В литературе встречаются лишь единичные работы, посвященные регионарной химиотерапии опухоли Клацкина. Это объясняется отсутствием четкой визуализации тканевого субстрата и, соответственно, невозможностью технического выполнения селективного введения лекарственных препаратов во множественные мелкие питающие сосуды опухоли. Кроме того, нормальные желчные протоки имеют не двойное, а изолированное артериальное кровоснабжение, и вместе с опухолевой тканью могут быть повреждены при внутриартериальной химиотерапии. В то же время именно из ветвей общей печеночной артерии кровоснабжается верхняя и средняя треть общего желчного протока. Основными источниками являются ветви правой печеночной и гастродуоденальной артерии. Реже в кровоснабжении принимают участие средняя, левая и общая печеночные артерии [9, 10]. Кроме того, известно, что холангиоцеллюлярный рак развивается ангиогенным путем, а усиление его неоваскуляризации свидетельствует о плохом прогнозе [11, 12]. Учитывая эти данные, артериальная химиоинфузия при опухоли Клацкина представляется теоретически обоснованной.

В доступной литературе мы обнаружили лишь две публикации о применении химиоинфузии

в печеночную артерию при этой морфологической форме опухоли. M. Sinn с соавт. [13] проводили внутриартериальную химиоинфузию оксалиплатином, лейковорином и 5-фторурацилом через имплантированный катетер: медиана выживаемости 6 больных составила 12,3 мес. X. Wang с соавт. [14] применили такие же доступ и схему: среди 37 пациентов ответ на лечение отмечен в 68% случаев, средняя продолжительность жизни — 20,5 мес. В обеих публикациях отмечено отсутствие тяжелых осложнений.

Учитывая хорошие результаты, полученные в указанных работах, мы также провели исследование эффективности химиоинфузии у небольшой группы пациентов. Использованная схема GemCis оказалась безопасной: побочных эффектов выше II степени токсичности не наблюдали. К сожалению, средняя продолжительность жизни 14 больных составила 9,6 мес (медиана выживаемости 9,4 мес), что свидетельствует об ограниченной эффективности метода при его изолированном применении.

Единичные исследования посвящены комбинации химиоинфузии с облучением. Были получены высокие показатели выживаемости у пациентов, которые закончили полный цикл лечения. S. Matsumoto с соавт. [15] с целью радиомодификации выполняли введение в печеночную артерию смеси 20 мг эпирубицина, 10 мг митомицина С и 500 мг 5-фторурацила. Затем проводили наружное облучение до дозы 41,4 Гр у 23 больных (Bismuth III у 4, Bismuth IV у 19). В результате ответ на лечение составил 41%, а показатели 1-, 2- и 3-летней выживаемости — 59, 36 и 18% соответственно.

W.H. Zheng с соавт. [16] использовали сочетание масляной химиоэмболизации с гемцитабином, цисплатином, липиодолом (при технической неосуществимости выполняли химиоинфузии) и лучевой терапии в дозе 48,3 Гр у 37 больных раком ворот печени: медиана выживаемости составила 20,0 мес против 10,5 мес в контрольной группе (дренирование/стентирование). Тяжелых осложнений не было.

Таким образом, регионарную химиотерапию можно рассматривать в качестве потенцирующего метода при комбинированном лечении больных опухолью Клацкина [8, 17–19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Химиоинфузия является безопасным методом паллиативного лечения неоперабельных больных опухолью Клацкина, однако при изолированном

использовании обладает ограниченной эффективностью. Требуют изучения комбинации химиоинфузии с другими методиками: облучением, радиочастотной абляцией, а также внутривенной фотодинамической, таргетной и иммунотерапией.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. *А.В. Козлов* — анализ литературы, написание статьи, набор клинических данных; *П.Г. Таразов* — общий дизайн исследования, написание и рецензирование статьи; *А.А. Поликарпов* — общий дизайн исследования, рецензирование статьи; *А.В. Моисеенко* — лечение пациентов, набор клинических данных; *А.С. Турлак* — статистический анализ данных. 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.V. Kozlov* — analysis of literature, collection of clinical data, writing the article; *P.G. Tarazov* — general study design, writing and reviewing the article; *A.A. Polikarpov* — general study design, reviewing the article; *A.V. Moiseenko* — treatment of patients, collection of clinical data; *A.S. Turlak* — statistical analysis of the research data. The 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.

Источник финансирования. Статья написана в рамках Государственного задания № 056-00102-21 «Разработка методики внутривенной фотодинамической терапии и внутриартериальной регионарной химиотерапии для лечения пациентов с нерезектабельными опухолями Клацкина».

Funding source. This study was carried out as a part of State Assignment № 056-00102-21 «Development of a technique of photodynamic therapy and intra-arterial chemotherapy for the treatment of patients with unresectable Klatskin tumors».

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

Competing interests. The study had no sponsorship.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Алиева С.Б., Базин И.С., Бредер В.В., и др. Рак желчевыводящей системы. Клинические рекомендации. Москва, 2020. 51 с. [Alieva SB, Bazin IS, Breder VV, et al. Cancer of the biliary system: Clinical recommendations. Moscow; 2020. 51 p. (In Russ).]
- Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current knowledge and new developments. *Gut Liver*. 2017;11(1):13–26. doi: 10.5009/gnl15568
- Zheng WH, Yu T, Luo YH, et al. Clinical efficacy of gemcitabine and cisplatin-based transcatheter arterial chemoembolization combined with radiotherapy in hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol*. 2019;11(6):489–498. doi: 10.4251/wjgo.v11.i6.489
- Таразов П.Г., Кагачева Т.И. Рентгенэндоваскулярные вмешательства в лечении внутрипеченочной холангиокарциномы (обзор литературы) // *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2021. Т. 15, № 3. С. 55–66. [Tarazov PG, Kalacheva TI. X-ray endovascular interventions in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma (literature review). *Diagnostic Radiol*. 2021;15(3):55–66. (In Russ).] doi: 10.25512/DIR.2021.15.3.06
- Mayumi T, Okamoto K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: management bundles for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25(1):96–100. doi: 10.1002/jhbp.519
- Filippiadis DK, Binkert C, Pellerin O, et al. CIRSE quality assurance document and standards for classification of complications: the CIRSE classification system. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40(8):1141–1146. doi: 10.1007/s00270-017-1703-4
- Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Статистический сборник / Под ред. А.Д. Каприна. Москва, 2020. 239 с. [The state of oncological care to the population of Russia in 2019. Statistical collection. Ed. by A.D. Kaprin. Moscow; 2020. 239 p. (In Russ).]
- Inchingolo R, Acquafredda F, Ferraro V, et al. Non-surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol*. 2021;13(11):1696–1708. doi: 10.4251/wjgo.v13.i11.1696
- Rath AM, Zhang J, Bourdelat D, Chevrel JP. Arterial vascularisation of the extrahepatic biliary tract. *Surg Radiol Anat*. 1993;15(2):105–111. doi: 10.1007/BF01628308
- Desai GS, Pande PM. Gastroduodenal artery: single key for many locks. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2019;26(7):281–291. doi: 10.1002/jhbp.636
- Möbius C, Demuth C, Aigner T, et al. Evaluation of VEGF A expression and microvascular density as prognostic factors in extrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2007; 33(8):1025–1029. doi: 10.1016/j.ejso.2007.02.020
- Morell CM, Fabris L, Strazzabosco M. Vascular biology of the biliary epithelium. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(Suppl 1): 26–32. doi: 10.1111/jgh.12022
- Sinn M, Nicolaou A, Gebauer B, et al. Hepatic arterial infusion with oxaliplatin and 5-FU/folinic acid for advanced biliary tract cancer: a phase II study. *Dig Dis Sci*. 2013;58(8):2399–405. doi: 10.1007/s10620-013-2624-y
- Wang X, Hu J, Cao G, et al. Phase II study of hepatic arterial infusion chemotherapy with oxaliplatin and 5-fluorouracil for advanced perihilar cholangiocarcinoma. *Radiology*. 2017; 283(2):580–589. doi: 10.1148/radiol.2016160572
- Matsumoto S, Kiyosue H, Komatsu E, et al. Radiotherapy combined with transarterial infusion chemotherapy and concurrent infusion of a vasoconstrictor agent for nonresectable advanced hepatic hilar duct carcinoma. *Cancer*. 2004; 100(11):2422–2429. doi: 10.1002/cncr.20265
- Zheng WH, Yu T, Luo YH, et al. Clinical efficacy of gemcitabine and cisplatin-based transcatheter arterial chemoembolization combined with radiotherapy in hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol*. 2019;11(6):489–498. doi: 10.4251/wjgo.v11.i6.489
- Гранов Д.А., Шаповал С.В., Гапбаров А.Ч., Моисеенко А.В. Комбинация методов регионарной терапии в лечении неоперабельной опухоли Клацкина // *Высокотехнологическая медицина*. 2020. Т. 7, № 4. С. 8–16. [Granov DA, Shapoval SV, Gapbarov AC, Moiseenko AV. Combination of regional therapy methods in the treatment of inoperable Klatskin tumor. *High-tech Med*. 2020;7(4):8–16. (In Russ).]
- Макаров Е.С., Нечушкин М.И., Долгушин Б.И., и др. Внутрипротоковая лучевая терапия неоперабельных больных холангиоцеллюлярным раком: технические аспекты и отдаленные результаты // *Анналы хирургической гепатологии*. 2014. Т. 19, № 4. С. 48–55. [Makarov ES, Nechushkin MI, Dolgushin BI, et al. Intra-current radiation therapy of inoperable patients with cholangiocellular cancer: technical aspects and long-term results. *Ann Sur Hepatology*. 2014;19(4):48–55. (In Russ).]
- Gou Q, Wu L, Cui W, et al. Stent placement combined with intraluminal radiofrequency ablation and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced biliary tract cancers with biliary obstruction: a multicentre, retrospective, controlled study. *Eur Radiol*. 2021;31(8):5851–5862. doi: 10.1007/s00330-021-07716-0

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Козлов Алексей Владимирович, д.м.н.;
адрес: Россия, 197758, Санкт-Петербург,
пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70;
e-mail: av_kozlov@mail.ru; eLibrary SPIN: 3790-3030;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6878-6762>

Соавторы:

Таразов Павел Гадальгараевич, д.м.н., профессор;
e-mail: tarazovp@mail.ru; eLibrary SPIN: 7089-7542;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9190-116X>

Поликарпов Алексей Александрович, д.м.н.;
e-mail: pol1110@mail.ru; eLibrary SPIN: 4641-0720;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>

Моисеенко Андрей Викторович;
e-mail: med_moiseenko@mail.ru; eLibrary SPIN: 5992-9441;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1011-4533>

Турлак Анастасия Сергеевна;
e-mail: a_turlak18@mail.ru; eLibrary SPIN: 8389-1364;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2207-767X>

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Aleksey V. Kozlov, MD, PhD;
address: 70, Leningradskaya street,
Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia;
e-mail: av_kozlov@mail.ru; eLibrary SPIN: 3790-3030;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6878-6762>

Co-authors:

Pavel G. Tarazov, MD, PhD, Professor;
e-mail: tarazovp@mail.ru; eLibrary SPIN: 7089-7542;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9190-116X>

Aleksey A. Polikarpov, MD, PhD;
e-mail: pol1110@mail.ru; eLibrary SPIN: 4641-0720;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>

Andrey V. Moiseenko;
e-mail: med_moiseenko@mail.ru; eLibrary SPIN: 5992-9441;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1011-4533>

Anastasia S. Turlak;
e-mail: a_turlak18@mail.ru; eLibrary SPIN: 8389-1364;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2207-767X>

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ТРОПОНИНОВ В КАРДИОХИРУРГИИ

© И.М. Яновская¹, И.А. Мандель^{1, 2}, Т.В. Клыпа¹, Н.А. Колышкина¹, И.С. Марей¹, А.С. Зотов¹, В.П. Баклаушев^{1, 3}

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Уровень тропонинов после кардиохирургического вмешательства всегда превышает референсные значения, однако трактовка этих изменений весьма затруднительна. **Цель исследования** — определить взаимосвязь между уровнями высокочувствительных тропонинов I (ВчТ I) и T (ВчТ T) и риском развития сердечно-сосудистой недостаточности (ССН) в течение 24 ч после операции на сердце. **Методы.** В проспективное наблюдательное одноцентровое исследование включены 70 пациентов, перенесших плановую операцию на сердце. В процессе наблюдения пациенты были разделены на две группы по принципу развития ССН в первые 12 ч после операции. В группу без ССН включили 57 пациентов, в группу с ССН — 13 пациентов. **Результаты.** Уровни ВчТ I у пациентов, перенесших плановую операцию на сердце без осложнений, были в 61 раз выше верхней границы нормы, при развитии ССН — в 111 раз; уровни ВчТ T — в 25,5 и 51 раз соответственно. Уровень ВчТ I в конце операции может служить предиктором развития ССН вне зависимости от применения искусственного кровообращения (пороговое значение 1483 нг/л), а также предиктором необходимости инотропной поддержки в течение 2 сут и более вне зависимости от типа операции (пороговое значение 1573 нг/л). Выявлена прямая умеренная корреляция ВчТ I в конце операции и через 6 ч после операции с кумулятивным гемогидробалансом за 24 ч, который у пациентов с ССН был выше на 60%, чем у пациентов без осложнений. **Заключение.** У пациентов после кардиохирургического вмешательства повышены уровни ВчТ I и ВчТ T. Высокочувствительные тропонины могут рассматриваться в качестве предикторов развития ССН и длительности инотропной поддержки. На повышение концентрации тропонинов влияют длительность искусственного кровообращения и объем инфузионной терапии в периоперационном периоде.

Ключевые слова: высокочувствительный тропонин I; высокочувствительный тропонин T; послеоперационный прогноз; кардиохирургия; реанимация и интенсивная терапия.

Для цитирования: Яновская И.М., Мандель И.А., Клыпа Т.В., Колышкина Н.А., Марей И.С., Зотов А.С., Баклаушев В.П. Диагностическая значимость высокочувствительных тропонинов в кардиохирургии. *Клиническая практика.* 2022;13(3):32–42. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract111002>

Поступила 21.07.2022

Принята 23.08.2022

Опубликована 30.09.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Определение концентрации высокочувствительных тропонинов (ВчТ) является современным золотым стандартом при диагностике инфаркта миокарда и неишемического повреждения миокарда. Высокочувствительные тесты на тропонины обеспечивают раннее выявление инфаркта миокарда, имеют высокую прогностическую ценность и улучшают точность диагностики у пациентов с подозрением на острый коронарный синдром. Повышение

уровня ВчТ в 1–3 раза выше 99-го перцентилля определяет вероятность острого инфаркта миокарда в 50–60% случаев. Увеличение уровня тропонина более чем в 5 раз от верхней границы нормы повышает вероятность инфаркта миокарда до >90%. Но и в этом случае для установления окончательного диагноза нужно учитывать другие данные, такие как новые симптомы ишемии миокарда, новые изменения сегмента ST или появление блокады левой ножки пучка Гиса на ЭКГ, появление патологи-

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF HIGHLY SENSITIVE TROPONINS IN CARDIAC SURGERY

© I.M. Yanovskaya¹, I.A. Mandel^{1, 2}, T.V. Klypa¹, N.A. Kolyshkina¹, I.S. Marei¹, A.S. Zotov¹, V.P. Baklaushev^{1, 3}

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

² The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Background: The level of troponins after cardiac surgery always exceeds the reference values, however, the interpretation of these changes is difficult. **Aim:** To determine the relationship between the high-sensitivity cardiac troponin I and troponin T levels and the risk of heart failure (HF) development within 24 hours after the heart surgery. **Methods:** A prospective, observational, single-center study included 70 patients undergoing elective heart surgery. The patients were retrospectively divided into two groups based on the development of HF in the first 12 hours after the surgery. The group without HF included 57 patients, the group with HF included 13 patients. **Results:** The levels of highly sensitive Troponin I (HsTI) in patients who underwent elective heart surgery without complications were 61 times higher than the upper limit of the normal values, in those with the development of HF they were 111 times higher than the upper limit of the normal values. The levels of highly sensitive Troponin T (HsTT) were 25.5 times and 51 times the upper limit of the normal values, respectively. The level of HsTI at the end of the surgery can be a predictor of the HF development, regardless of the use of cardiac bypass (threshold value = 1483 ng/l), as well as a predictor of the need for inotropic support for 2 days or more, regardless of the operation type (threshold value = 1573 ng/l). There was a direct moderate correlation of the HsTI level at the end of the operation and 6 hours after the operation with cumulative hemohydrobalance for 24 hours, which was 60% higher in patients with HF than that in patients without complications. **Conclusion:** In uncomplicated patients, the level of highly sensitive troponins T and I in the postoperative period is 25–61 times higher than the upper limit of the normal values, and with the HF development it is 51–111 times higher. Highly sensitive troponins can be considered as predictors of the HF development and the duration of inotropic support. The increase in the level of troponins is influenced by the duration of cardiac bypass and the volume of infusion therapy in the perioperative period.

Keywords: highly sensitive Troponins I and T; postoperative prognosis; cardiac surgery; resuscitation and intensive care.

For citation: Yanovskaya IM, Mandel IA, Klypa TV, Kolyshkina NA, Marei IS, Zotov AS, Baklaushev VP. Diagnostic Significance of Highly Sensitive Troponins in Cardiac Surgery. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(3):32–42. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract111002>

Submitted 21.07.2022

Revised 23.08.2022

Published 30.09.2022

ческой Q-волны, визуальные данные о новых зонах гипокинезии миокарда, выявление тромба в коронарной артерии при ангиографии или аутопсии [1]. Помимо этого, повышенные значения сердечных тропонинов могут рассматриваться как независимые факторы риска летального исхода от всех причин в общей популяции, а также у больных со стабильной ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и после реваскуляризации миокарда по поводу острого коронарного синдрома [2, 3]. Было выявлено, что повышение ВчТ Т на 100% являет-

ся независимым предиктором послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии [4]. Тропонин I описан как более специфичный маркер риска смерти от сердечно-сосудистых причин [5].

Аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения (ИК) является традиционным методом хирургического лечения пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца. Острая сердечно-сосудистая дисфункция возникает периоперационно более чем у 20% кардиохирургических больных; 25% пациентов, перенесших плановое аортокоронарное шунтирование,

нуждаются в инотропной поддержке [6, 7]. Одними из типичных патофизиологических процессов при проведении ИК являются развитие системной воспалительной реакции, повреждение эндотелия и гипоперфузия [8]. Уровень тропонинов после кардиохирургического вмешательства всегда превышает референсные значения, однако трактовка этих изменений является затруднительной. До сих пор не существует единого порогового уровня тропонинов в кардиохирургии. В настоящий момент для диагностики инфаркта миокарда 5-го типа предлагают использовать значение тропонина более чем в 10 раз выше верхней границы нормы при нормальной исходной концентрации сердечных тропонинов (вместе с признаками новой ишемии миокарда) в первые 48 ч после аортокоронарного шунтирования [9]. Существуют исследования, в которых вместе с новыми признаками ишемии описан порог для диагностики инфаркта миокарда в 35 раз выше верхней границы нормы [10]. Порог тропонина в 70 раз выше верхнего референтного предела описан как самостоятельный критерий клинически значимого периоперационного повреждения миокарда. Уровни ВчТ I после операции на сердце у пациентов с повышенным риском смерти в течение 30 дней были значительно выше, чем уровни, рекомендуемые в настоящее время для определения клинически важного периоперационного повреждения миокарда [11].

Многие аспекты, связанные с прогностическим значением ВчТ, до сих пор дискуссионны, особенно в отношении критического диагностического порога ВчТ для различных групп пациентов и видов оперативного вмешательства, таких как, например, периоперационное повреждение миокарда в кардио- и некардиохирургии, применение ИК, процедуры радиочастотной абляции и пр.

Цель исследования — определить взаимосвязь между уровнями высокочувствительного сердечного тропонина I и тропонина T и риском развития сердечно-сосудистой недостаточности в течение 24 ч после операции на сердце.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное обсервационное одноцентровое.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты, поступающие в отделение реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, любого пола и возраста

(старше 18 лет), перенесшие плановое оперативное вмешательство на сердце.

Критерии исключения: экстренное оперативное вмешательство, планируемое пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии менее 1 сут.

Условия проведения

Исследование проведено на базе ФГБУ ФНКЦ ФМБА России в период с 6 октября по 30 декабря 2021 года.

Описание медицинского вмешательства

Пациенты, включенные в исследование ($n=70$), были разделены на две группы по принципу развития сердечно-сосудистой недостаточности (ССН) в первые 12 ч после операции. ССН определяли по необходимости катехоламиновой поддержки после основного этапа операции и в послеоперационном периоде в следующем объеме: допамин >5 мкг/кг в минуту и/или норадреналин $>0,1$ мкг/кг в минуту; по снижению фракции выброса левого желудочка $>10\%$ от дооперационного уровня и/или новым зонам гипокинеза по данным эхокардиографического исследования в первые 12 ч после операции.

У включенных в исследование больных регистрировали демографические показатели, наличие сопутствующей патологии. Проанализированы клинико-лабораторные и инструментальные данные пациентов, поступивших на плановое оперативное лечение по поводу ишемической болезни сердца или фибрилляции предсердий на этапах до операции, в конце операции, через 6 ч и 24 ч после операции и на момент выписки из стационара.

Во время операции и раннего послеоперационного периода контроль состояния кардиореспираторной системы проводили при помощи мониторов B850 (General Electric, США). Регистрировали электрокардиограмму, артериальное давление инвазивно, насыщение крови кислородом с помощью пульсоксиметра. Всем пациентам проводили дуплексное исследование вен нижних конечностей и стандартное трансторакальное эхокардиографическое обследование ультразвуковым аппаратом Vivid 7 pro (General Electric, США).

Анализ показателей газового состава крови, водно-электролитного состояния, уровень гемоглобина и гематокрита оценивали общепринятыми лабораторными методами с помощью автоматических газоанализаторов Rapidlab (Bayer Health Care, Германия) и Stat Profile pHox Plus (Nova Biomedical, США). Углеводный обмен оценивали по уровню

глюкозы в крови (глюкозооксидазный метод). Клинический анализ крови выполняли при помощи автоматического гематологического анализатора RUBY компании Abbott Laboratories (США). Определение концентрации креатинина плазмы, общего билирубина, альбумина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, С-реактивного белка выполняли на биохимическом анализаторе компании Architect 8000 (Abbott Laboratories, США).

Жировой обмен оценивали по результатам осмотра больных (развитие подкожно-жировой клетчатки, вес, рост) с расчетом индекса массы тела. Диагностику системы гемостаза, включая показатели D-димера, проводили на автоматическом коагулометрическом анализаторе ACLTOP 300 CTS (США). Инвазивную и неинвазивную искусственную вентиляцию легких проводили аппаратами Engstrom CareStation (General Electric, США), Puritan Bennett 980 (Medtronic/Covidien, США).

Определение уровней ВчТ I проводили иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе PATHFAST (Япония) с использованием тест-систем PATHFAST hs-cTnI (Япония). Определение уровней ВчТ Т проводили методом электрохемилюминесценции на автоматическом иммунохимическом анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics, Швейцария) с набором реактивов Troponin T hs-STAT Elecsys (Cobas e, Швейцария).

Оценивали периоперационный гидробаланс, частоту послеоперационных осложнений, длительность искусственной вентиляции легких, длительность госпитализации и пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, летальность.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (протокол заседания № 7b от 06.10.2021).

Статистический анализ

Анализ данных выполнен при помощи программного пакета SPSS 28.0.0.0 (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, США). Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (25%; 75%), категориальные — в виде абсолютного количества (n) и доли (%). Для изучения различий количественных признаков применен критерий Манна-Уитни; для категориальных признаков — критерий χ^2 с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера. Внутригрупповые сравнения данных выполнены с использованием z-критерия Вилкоксона;

корреляционный анализ — с помощью критерия Спирмена (ρ). Дискриминационная способность и достоверность прогностических возможностей факторов риска развития неблагоприятного исхода, а также чувствительность и специфичность для каждого фактора риска оценены с помощью ROC-анализа (receiver operating characteristic). При проверке статистических гипотез наличие статистической значимости устанавливали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включены 70 пациентов, перенесших плановую операцию на сердце, из них у 53 с использованием ИК; в 17 случаях выполнена видеоторакоскопическая радиочастотная абляция без применения ИК (рис. 1).

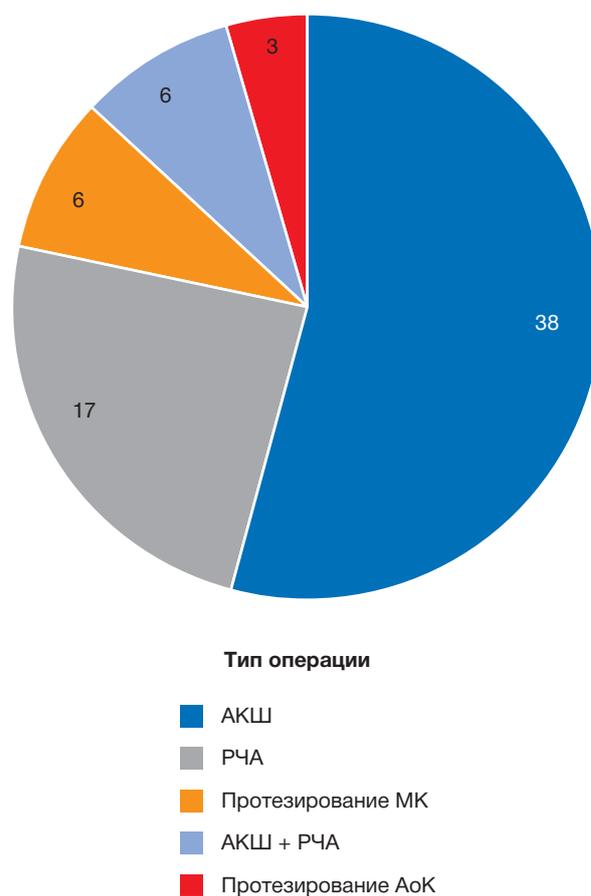


Рис. 1. Виды оперативных вмешательств, n .

Примечание. АКШ — аортокоронарное шунтирование; РЧА — видеоторакоскопическая радиочастотная абляция; МК — митральный клапан; АоК — аортальный клапан.

Fig. 1. Types of surgical interventions, n .

Note: АКШ — coronary artery bypass grafting; РЧА — videothoracoscopic radiofrequency ablation; МК — mitral valve; АоК — aortic valve.

При анализе предоперационного состояния больных обеих групп (с послеоперационной ССН и без нее) не выявлено значимых отличий по возрасту, полу, исходной фракции изгнания левого желудочка и спектру сопутствующей патологии (табл. 1). Риск оперативного вмешательства был выше в группе послеоперационной ССН.

Основные результаты исследования

При анализе интраоперационных характеристик пациентов обеих групп обращает на себя внимание значимо бо́льшая длительность ИК в группе больных с послеоперационной ССН (табл. 2). У пациентов, которым выполняли видеоторакоскопическую радиочастотную абляцию, ССН в послеоперационном периоде не отмечена.

Исследование динамики тропонинов I и T у пациентов с/без ССН после операции показало достоверно более высокие показатели обоих тропонинов на этапе завершения операции и через 24 ч у больных с послеоперационной ССН (рис. 2; табл. 3).

При проведении корреляционного анализа выявлена сильная прямая связь ВЧТ I интраоперационно и ВЧТ I через 6 ч после операции с длительностью ИК ($\rho=0,531$; $p < 0,001$) и умеренная прямая связь с длительностью ишемии миокарда ($\rho=0,433$; $p=0,002$). Выявлена также умеренная прямая связь ВЧТ T интраоперационно и ВЧТ T через 6 ч после операции с длительностью ИК ($\rho=0,468$; $p < 0,001$) и длительностью ишемии миокарда ($\rho=0,373$; $p=0,008$).

Таблица 1 / Table 1

Характеристика пациентов до операции /
Characteristics of the patients before surgery

Показатель	Послеоперационная сердечно-сосудистая недостаточность		p
	Развилась n=13	Не развилась n=57	
Возраст, лет	68 [62–71,5]	64 [58–68]	0,089
Мужской пол, n (%)	9 (69,23)	45 (78,95)	0,476
COVID-19 в анамнезе, n (%)	2 (15,38)	14 (24,56)	0,718
Сахарный диабет, n (%)	3 (23,08)	15 (26,32)	1,000
Острая недостаточность мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	1 (7,69)	5 (8,77)	1,000
Хроническая сердечная недостаточность по NYHA, n (%)	7 (53,85) Все ФК 2	28 (49,12), из них: у 1 — ФК 1, у 26 — ФК 2, у 1 — ФК 3	0,759
Артериальная гипертензия, n (%)	12 (92,31)	50 (87,72)	0,639
Хроническая болезнь почек, n (%)	0	1	1,000
Ишемическая болезнь сердца до операции, n (%)	11 (84,62)	41 (71,93)	0,345
Инфаркт миокарда более 1 мес до операции, n (%)	3 (23,08)	18 (31,58)	0,741
Фибрилляция предсердий до операции, n (%)	2 (15,38)	26 (45,61)	0,061
Фракция изгнания левого желудочка, %	59 [57–60]	58 [52–60]	0,467
EuroScore, балл (%)	4,14 [3,76–4,73]	1,16 [1,1–1,3]	0,001

Примечание. ФК — функциональный класс; NYHA (New York Heart Association) — классификация хронической сердечной недостаточности по клиническим стадиям Нью-Йоркской ассоциации кардиологов; шкала EuroScore II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation — *Европейская система оценки риска кардиохирургических операций*) предназначена для оценки риска неблагоприятного исхода коронарного шунтирования. Здесь и в табл. 2–5 данные представлены в виде абсолютных значений (проценты), медианы (25–75-й перцентили); значение «p» рассчитано методом Манна–Уитни.

Note: ФК — functional class; NYHA (New York Heart Association) — Classification of chronic heart failure by clinical stages of the New York Association of Cardiologists; the scale EuroScore II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) is designed to assess the risk of an unfavorable outcome of coronary bypass surgery. Here and in Table 2–5 the data are presented in the form of absolute values (percentages), medians (25th–75th percentiles). The value of “p” is calculated by the Mann–Whitney method.

Таблица 2 / Table 2

Интраоперационные характеристики пациентов /
Intraoperative characteristics of the patients

Показатель	Послеоперационная сердечно-сосудистая недостаточность		p
	Развилась n=13	Не развилась n=57	
Длительность операции, часы	4 [3,6-5]	3,8 [3,2-4,6]	0,586
Искусственное кровообращение, мин	106 [99-116]	94 [81-111]	0,054
Ишемия миокарда, мин	65 [61-81]	59 [49-79]	0,121
Видеоторакоскопическая радиочастотная абляция без искусственного кровообращения, n (%)	0	17 (100)	-

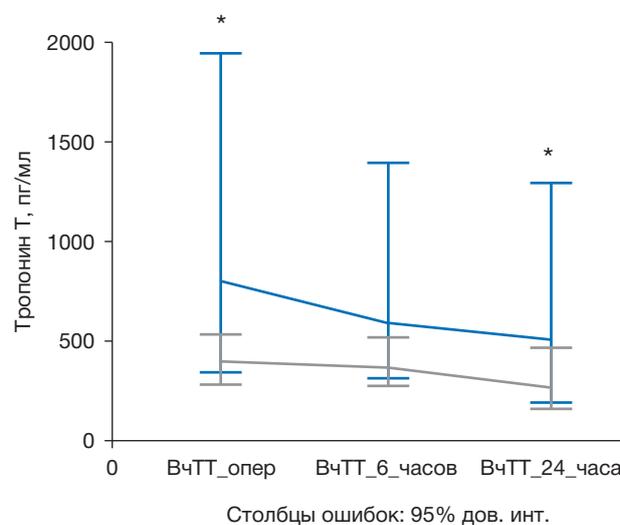
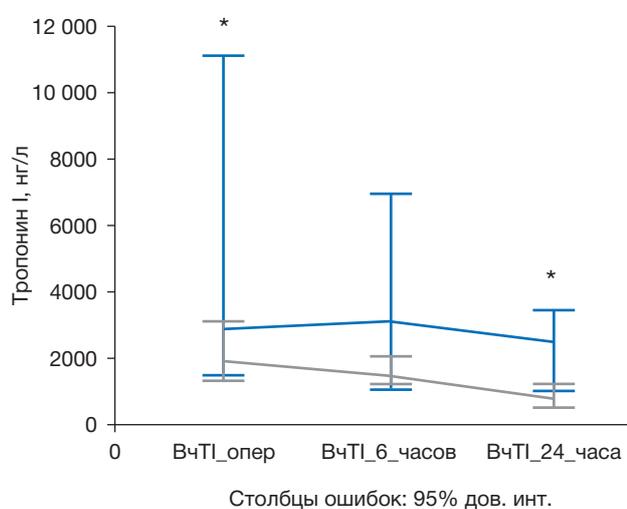


Рис. 2. Динамика тропонинов I и T у пациентов с (синяя линия) и без (серая линия) сердечно-сосудистой недостаточности после операции.

Примечание. * p < 0,05.

Fig. 2. Dynamics of troponins I and T in patients with/without heart failure after surgery. With heart failure blue line, without — grey line.

Note: * p < 0,05.

Таблица 3 / Table 3

Динамика тропонинов I и T у пациентов в зависимости от развития
сердечно-сосудистой недостаточности после операции /
Dynamics of the troponins I and T levels with or without heart failure after surgery

Показатель	Послеоперационная сердечно-сосудистая недостаточность		p
	Развилась n=13	Не развилась n=57	
<i>Высокочувствительный тропонин I, нг/л</i>			
операция	2886 [1522-10395]	1592 [761,5-3235]	0,011
через 6 ч	3060 [1114-6424]	1464 [1094-2514,5]	0,162
через 24 ч	2506 [1032-3203]	800 [500-1444]	0,005
<i>Высокочувствительный тропонин T, пг/мл</i>			
операция	713,4 [322,5-1659]	356,5 [265,05-588,35]	0,020
через 6 ч	544,9 [266,35-1152,6]	360,4 [272,75-537,55]	0,205
через 24 ч	500,4 [186,48-1155,18]	252,55 [144,98-477,53]	0,052

В группе больных с послеоперационной ССН отметили большой объем кровопотери и частоту гемотрансфузий, более частое назначение вазопрессоров и инотропов, значимо большую продолжительность инотропной терапии (табл. 4). Фракция изгнания левого желудочка у пациентов с ССН после операции была значимо ниже, чем при стандартном течении. У данной группы больных отметили большой уровень лактата крови и С-реактивного белка после операции; чаще регистрировали послеоперационные органные осложнения. Дли-

тельность госпитализации в отделении реанимации и интенсивной терапии была значимо дольше при развитии ССН, при этом длительность пребывания в стационаре в сравнении с группой без ССН достоверно не отличалась.

Объем инфузионной терапии за время операции и пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также кумулятивный гемогидробаланс за первые операционные сутки (24 ч с момента начала операции) в группах пациентов с/без ССН отличался статистически значимо (табл. 5).

Таблица 4 / Table 4

**Характеристика послеоперационного периода /
Char acteristics of the postoperative period**

Показатель	Послеоперационная сердечно-сосудистая недостаточность		p
	Развилась n=13	Не развилась n=57	
Объем кровопотери по дренажам в 1-е сут, мл	400 [312,5–587,5]	300 [150–400]	0,020
Гемотрансфузия, n (%)	5 (38,5)	4 (7,0)	0,009
Вазопрессоры, ≥1 сут, n (%)	5 (38,5)	5 (8,8)	0,009
Инотропная поддержка, 1 сут, n (%)	0	27 (47,4)	0,001
Инотропная поддержка, ≥2 сут, n (%)	13 (100)	12 (21)	0,001
Фракция изгнания левого желудочка, %	47 [46–48]	56 [53–58]	0,001
Лактат max, ммоль/л	2,5 [2,025–5,125]	2,2 [1,6–2,85]	0,025
С-реактивный белок после операции, мг/л	93 [86–172]	72,05 [47–105,75]	0,045
Дисфункция желудочно-кишечного тракта, n (%)	3 (23)	0	0,005
Острая почечная недостаточность, n (%)	3 (23)	1 (1,8)	0,019
Острая недостаточность мозгового кровообращения, n (%)	1 (7,7)	0	0,186
Фибрилляция предсердий, n (%)	5 (38,5)	4 (7)	0,009
Острая дыхательная недостаточность, n (%)	8 (61,5)	2 (3,5)	0,001
Длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, дни	3,5 [3–5,5]	1 [1–2]	0,03
Длительность пребывания в стационаре, дни	14,2 [7–17,5]	13,4 [8–16,5]	0,409
Летальный исход, n (%)	1 (7,7)	0	0,186

Таблица 5 / Table 5

**Объем инфузионной терапии и кумулятивный гемогидробаланс в первые 24 часа /
The volume of infusion therapy and cumulative hydrobalance on the first 24 hours**

Показатель	Послеоперационная сердечно-сосудистая недостаточность		p
	Развилась n=13	Не развилась n=57	
Инфузия в операционной, мл	3200 [2565–3750]	2000 [1900–3675]	0,034
Инфузия в отделении реанимации и интенсивной терапии, мл	1950 [1125–2475]	1500 [1000–1900]	0,050
Гемогидробаланс за 24 ч, мл	5765 [4720–6290]	3600 [3425–4605]	0,006

ВчТ I в конце операции и через 6 ч после операции прямо умеренно коррелировал с объемом инфузии за 24 ч ($p=0,328$; $p=0,021$). Таким образом, уровень ВчТ I в конце операции может быть предиктором развития ССН вне зависимости от применения ИК. Площадь под кривой 0,727 [0,581–0,874], $p=0,011$; точка отсечения 1483 нг/л, чувствительность 85%, специфичность 46%.

Уровень ВчТ I через 24 ч после операции может быть предиктором развития ССН при операциях с ИК. Площадь под кривой 0,735 [0,566–0,905], $p=0,018$; точка отсечения 825 нг/л, чувствительность 92%, специфичность 50%.

Уровень ВчТ I в конце операции может быть предиктором необходимости инотропной поддержки в течение 2 сут и более вне зависимости от применения ИК во время операции. Площадь под кривой 0,785 [0,662–0,907], $p=0,001$; точка отсечения 1573 нг/л, чувствительность 88%, специфичность 55% (рис. 3).

Уровень ВчТ I через 6 ч после операции: площадь под кривой 0,713 [0,578–0,848], $p=0,009$; точка отсечения 1252 нг/л, чувствительность 82%, специфичность 43%.

Уровень ВчТ T через 24 ч после операции прогнозирует развитие ССН при операциях с ИК. Площадь под кривой 0,698 [0,525–0,870], $p=0,051$; точка отсечения 178 пг/мл, чувствительность 92%, специфичность 41%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вопрос об информативности значимых подъемов уровня ВчТ после кардиохирургических вмешательств для диагностики инфаркта миокарда 5-го типа до сих пор остается предметом для дискуссии. То, что миокард подвергается повреждению во время основного этапа операции, не вызывает сомнений и подтверждается значительным повышением ВчТ. Однако, как показывает клиническая практика, подъем тропонина выше верхней границы нормы для некардиохирургических больных свидетельствует о тяжелейшем повреждении миокарда, а у кардиохирургических больных может не сопровождаться никакими признаками ССН [12]. В настоящее время для диагностики инфаркта миокарда 4-го типа принято значение тропонина более чем в 5 раз выше верхней границы нормы, а для инфаркта миокарда 5-го типа — в 10 раз при нормальной исходной концентрации сердечных тропонинов [9]. Разные авторы предлагают свои варианты «безопасных» уровней подъема тропони-

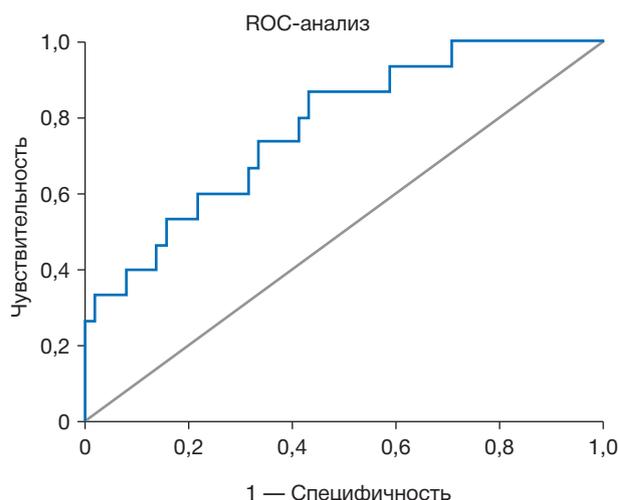


Рис. 3. Прогнозирование инотропной поддержки в течение 2 сут и более по уровню ВчТ I в конце операции вне зависимости от типа операции.

Fig. 3. Prediction of inotropic support for 2 days or longer according to the level of high-sensitivity Troponin I at the end of the surgery, regardless of its type.

на после кардиохирургических вмешательств, и те уровни, при которых стоит предпринимать лечебно-диагностические меры. Мы в своей работе провели сравнительную оценку концентрации тропонина при ССН и без нее. Уровни ВчТ I у пациентов, перенесших плановую операцию на сердце без осложнений, в нашем исследовании были в 61 раз выше верхней границы нормы, при развитии сердечно-сосудистой недостаточности — в 111 раз выше верхней границы нормы, уровни ВчТ T — в 25,5 и 51 раз соответственно. В исследовании P.J. Devereaux и соавт. [11] показан порог тропонина I при аортокоронарном шунтировании или протезировании аортального клапана в первый день после операции в 5670 нг/л (95% ДИ 1045–8260), т.е. в 218 раз выше верхнего предела. Для других кардиохирургических операций в первый день после операции порог тропонина I достигал 12,981 нг/л (95% ДИ 2673–16 591), т.е. в 499 выше верхнего предела.

Пороговыми значениями для прогноза ССН после операции на сердце (с/без ИК) может быть уровень ВчТ I в конце операции 1483 нг/л, а также уровень ВчТ T через 24 ч после операции с ИК 178 пг/мл. Повышенный уровень ВчТ I раньше ВчТ T прогнозирует необходимость катехоламиновой поддержки и вероятность осложненного послеоперационного периода. Измерения ВчТ T добавили в шкалу EuroSCORE II информацию о серьезных нежелательных явлениях у всех кардиохирургических пациентов: так, послеоперационный ВчТ T

более 500 пг/мл был прогностическим фактором летальности только в сочетании с повышенным до-операционным уровнем более 14 пг/мл [13].

В нашей работе выявлена предиктивная способность ВчТ I в конце операции, через 6 и 24 ч после операции в определении риска развития ССН и необходимости инотропной поддержки в течение 2 сут и более. Аналогичные результаты получены в работе E. Ammirati и D. Dobrev [3] у пациентов с подозрением на острый коронарный синдром: повышение ВчТ I было связано с сердечно-сосудистыми осложнениями, тогда как ВчТ T — с риском смерти, не связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями. ВчТ T обладает высокой чувствительностью к острому коронарному синдрому, его специфичность невелика, при этом ряд некардиальных причин также вызывает повышение концентрации ВчТ T, что приводит к гипердиагностике и, возможно, к избыточному лечению пациентов на основании имеющихся данных [3]. В более раннем исследовании КФК-МВ (креатинфосфокиназа МВ) показала лучшее прогностическое значение по сравнению с тропонинами I и T у пациентов с низким риском, перенесших плановую операцию на сердце [14]. В исследовании D.M. Gualandro и соавт. [12] ВчТ I был независимым предиктором 30-дневной летальности и годовой летальности от всех причин.

В нашем исследовании помимо попытки определения «сигнального» уровня тропонина в кардиохирургии были выявлены факторы, связанные с повышением уровня тропонина и развитием послеоперационной ССН, а именно длительность ИК и периоперационный объем инфузионной терапии. Учитывая взаимосвязь подъема уровня тропонинов и длительности ИК, но не периода ишемии миокарда, можно сделать предположение о возможном влиянии системной воспалительной реакции на уровень тропонинов. Вторым фактором повышения тропонинов явился значимый положительный периоперационный гемогидробаланс. Вред больших объемов инфузионной терапии, особенно на фоне синдрома капиллярной утечки, который всегда в той или иной степени присутствует при операциях с ИК, описан во многих работах [15–19]. Механизм повреждающего действия объемной нагрузки связан в первую очередь с развитием гемодилуции и полиорганного интерстициального отека. Нами выявлена прямая умеренная корреляция ВчТ I в конце операции и через 6 ч после нее с кумулятивным гемогидробалансом за 24 ч, который

у пациентов с ССН был выше на 60%, чем у пациентов без осложнений.

Необходимы дальнейшие исследования, направленные на выявление возможных причин многократного увеличения тропонинов после кардиохирургических операций, а также проведение многоцентровых аналитических исследований с целью определения диагностической значимости ВчТ в кардиохирургической практике.

Ограничение исследования

Данное исследование имеет ряд ограничений: нерандомизированное, проведено в одном центре, на небольшой выборке пациентов; пациенты поступали на плановое оперативное вмешательство и не имели тяжелой сопутствующей патологии; отсутствует сравнение с другими маркерами повреждения миокарда, такими как КФК-МВ, NT-proBNP (мозговой натрийуретический пептид), ST2 (стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2); не исключено влияние конфаундинг-эффекта (главная ошибка корреляционного анализа) на полученные результаты по причине ретроспективного характера разделения пациентов на группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Типичным для кардиохирургических операций со стандартным клиническим течением является повышение в послеоперационном периоде уровней обоих высокочувствительных тропонинов (ВчТ T/ВчТ I) в 25–60 раз выше верхней границы нормы, а при развитии ССН — в 51–111 (ВчТ T/ВчТ I) раз выше верхней границы нормы. Трактовка клинко-диагностической значимости такого выраженного повышения этих маркеров до настоящего времени является затруднительной, как и унификация «безопасного» уровня тропонинов после операций на сердце.

Высокочувствительные тропонины могут рассматриваться в качестве предикторов развития ССН и длительности инотропной поддержки. На повышение концентрации тропонинов влияют длительность ИК и объем инфузионной терапии в периоперационном периоде, что может быть патофизиологически связано с системной воспалительной реакцией и интерстициальным отеком органов. Необходимо дальнейшее изучение высокочувствительных тропонинов в формате крупных контролируемых рандомизированных исследований у пациентов кардиохирургического профиля.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. *И.М. Яновская* — набор клинических данных, анализ литературы, написание статьи; *И.А. Мандель* — методологическое обеспечение, статистическая обработка, написание статьи; *Т.В. Клыпа* — концепция исследования, общее руководство, написание и корректура статьи; *Н.А. Колышкина* — лабораторная диагностика; *И.С. Марей* — набор клинических данных, анализ литературы, написание статьи; *А.С. Зотов* — оперативные вмешательства, набор клинических данных, *В.П. Баклашев* — организационное сопровождение исследования, корректура статьи. 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. *I.M. Yanovskaya* — collection of the clinical data; *I.A. Mandel* — methodological support, statistical processing, literature analysis, manuscript writing; *T.V. Klypa* — manuscript proofreading, general management of the treatment; *N.A. Kolyshkina* — laboratory diagnostics; *I.S. Marey* — collection of the clinical data; *A.S. Zotov* — collection of the clinical data; *V.P. Baklaushev* — manuscript proofreading. The 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.

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи финансируются из бюджета Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России.

Funding source. The study was funded by the Federal Research Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency of Russia.

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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // *Кардиология*. 2018. Т. 58, № 6S. С. 8–158. [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–158. (In Russ).] doi: 10.18087/cardio.2475
2. Lippi G, Cervellin G, Sanchis-Gomar F. Predicting mortality with cardiac troponins: recent insights from meta-analyses. *Diagnosis (Berl)*. 2019;8(1):37–49. doi: 10.1515/dx-2019-0061
3. Ammirati E, Dobrev D. Conventional troponin-I versus high-sensitivity troponin-T: performance and incremental prognostic value in non-ST-elevation acute myocardial infarction patients with negative CK-MB based on a real-world multicenter cohort. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2018;20:38–39. doi: 10.1016/j.ijcha.2018.07.002
4. Noordzij PG, van Geffen O, Dijkstra IM, et al. High-sensitive cardiac troponin T measurements in prediction of non-cardiac complications after major abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 2015;114(6):909–918. doi: 10.1093/bja/aev027
5. Welsh P, Preiss D, Hayward C, et al. Cardiac troponin T and troponin I in the general population. *Circulation*. 2019;139(24):2754–2764. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038529
6. Plicner D, Stoliński J, Wąsowicz M, et al. Preoperative values of inflammatory markers predict clinical outcomes in patients after CABG, regardless of the use of cardiopulmonary bypass. *Indian Heart J*. 2016;68(Suppl 3):S10–S15. doi: 10.1016/j.ihj.2016.10.002
7. Mebazaa A, Pitsis AA, Rudiger A, et al. Clinical review: practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. *Crit Care*. 2010;14(2):201. doi: 10.1186/cc8153
8. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2002;97(1):215–252. doi: 10.1097/0000542-200207000-00030
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC) / American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) / World Heart Federation (WHF) task force for the universal definition of myocardial infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231–2264. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038
10. Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, et al. Academic research consortium. Standardized end point definitions for coronary intervention trials: the academic research consortium-2 consensus document. *Eur Heart J*. 2018;39(23):2192–2207. doi: 10.1093/eurheartj/ehy223
11. Devereaux PJ, Lamy A, Chan MT, et al. High-sensitivity troponin I after cardiac surgery and 30-day mortality. *N Engl J Med*. 2022;386(9):827–836. doi: 10.1056/NEJMoa2000803
12. Gualandro DM, Puelacher C, Lurati Buse G, et al. Incidence and outcomes of perioperative myocardial infarction/injury diagnosed by high-sensitivity cardiac troponin I. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(9):1450–1463. doi: 10.1007/s00392-021-01827-w
13. Petäjä L, Røsjø H, Mildh L, et al. Predictive value of high-sensitivity troponin T in addition to EuroSCORE II in cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23(1):133–141. doi: 10.1093/icvts/ivw060
14. Vikenes K, Andersen KS, Melberg T, et al. Long-term prognostic value of cardiac troponin I and T versus creatine kinase-MB mass after cardiac surgery in low-risk patients with stable symptoms. *Am J Cardiol*. 2010;106(6):780–786. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.04.038
15. Al-Fares A, Pettenuzzo T, del Sorbo L. Extracorporeal life support and systemic inflammation. *Intensive Care Med Exp*. 2019;7(Suppl 1):46. doi: 10.1186/s40635-019-0249-y

16. Gao XM, Su Y, Moore S, et al. Relaxin mitigates microvascular damage and inflammation following cardiac ischemia-reperfusion. *Basic Res Cardiol*. 2019;114(4):30. doi: 10.1007/s00395-019-0739-9
17. Farstad M, Heltne JK, Rynning SE, et al. Fluid extravasation during cardiopulmonary bypass in piglets--effects of hypothermia and different cooling protocols. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47(4):397–406. doi: 10.1034/j.1399-6576.2003.00103.x
18. Li C, Wang H, Liu N, et al. Early negative fluid balance is associated with lower mortality after cardiovascular surgery. *Perfusion*. 2018;33(8):630–637. doi: 10.1177/0267659118780103
19. Samoni S, Vigo V, Reséndiz LI, et al. Impact of hyperhydration on the mortality risk in critically ill patients admitted in intensive care units: comparison between bioelectrical impedance vector analysis and cumulative fluid balance recording. *Crit Care*. 2016;20:95. doi: 10.1186/s13054-016-1269-6

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Мандель Ирина Аркадьевна, к.м.н.;

адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28;

e-mail: irina.a.mandel@gmail.com;

eLibrary SPIN: 7778-2184;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9437-6591>

Соавторы:

Яновская Ирина Михайловна;

e-mail: for136106@yandex.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8578-4710>

Клыпа Татьяна Валерьевна, д.м.н.;

e-mail: tvklypa@gmail.com; eLibrary SPIN: 2349-8980;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2732-967X>

Колышкина Надежда Александровна;

e-mail: baklab_83@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4486-5412>

Марей Илья Сергеевич;

e-mail: asystoliya@yandex.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6133-7190>

Зотов Александр Сергеевич, к.м.н.;

e-mail: zotov.alex.az@gmail.com; eLibrary SPIN: 9315-6570;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0494-0211>

Баклаушев Владимир Павлович, д.м.н.;

e-mail: baklaushev.vp@fnkc-fmba.ru;

eLibrary SPIN: 3968-2971;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1039-4245>

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Irina A. Mandel, MD, PhD;

address: 28, Orekhovy blvd, Moscow, 115682, Russia;

e-mail: irina.a.mandel@gmail.com;

eLibrary SPIN: 7778-2184;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9437-6591>

Co-authors:

Irina M. Yanovskaya;

e-mail: for136106@yandex.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8578-4710>

Tatiana V. Klypa, MD, PhD;

e-mail: tvklypa@gmail.com; eLibrary SPIN: 2349-8980;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2732-967X>

Nadezda A. Kolyshkina;

e-mail: baklab_83@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4486-5412>

Iliya S. Marey;

e-mail: asystoliya@yandex.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6133-7190>

Aleksandr S. Zotov, MD, PhD;

e-mail: zotov.alex.az@gmail.com; eLibrary SPIN: 9315-6570;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0494-0211>

Vladimir P. Baklaushev, MD, PhD;

e-mail: baklaushev.vp@fnkc-fmba.ru;

eLibrary SPIN: 3968-2971;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1039-4245>

РАЦИОНАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА К НОВЫМ ВАРИАНТАМ SARS-CoV-2

© В.П. Баклаушев^{1, 2, 3}, Г.М. Юсубалиева^{1, 2}, М.В. Бычинин¹, С.М. Юсубалиева⁴, В.А. Кальсин^{1, 2}, А.В. Троицкий¹

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Российская Федерация

³ Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта, Москва, Российская Федерация

⁴ Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

Новые варианты вируса SARS-CoV-2 Омикрон BA.2, BA.4/5, BA.2.12.1 и BA.2.75 характеризуются более высокой заразностью и способностью ускользать от вируснейтрализующих антител, выработанных против других, более ранних вариантов коронавируса. S-тример BA.2 и его филогенетических потомков характеризуется преимущественным конформационным Up-положением, облегчающим взаимодействие с ACE2 на клетках-мишенях. Иммуитет, приобретаемый в результате инфицирования SARS-CoV-2, является нестерильным как для ранних, так и для более поздних вариантов вируса; бустерная системная иммунизация значимо не влияет на эффективность защитного иммунитета против новых штаммов, и в настоящее время ее целесообразность ставится под сомнение. Исследования мукозального иммунного ответа показали, что интраназальная иммунизация аденовирусными вакцинами способствует выработке большего защитного иммунитета, чем системная реиммунизация, как с точки зрения титра секреторных IgA, обеспечивающих элиминацию вируса со слизистых оболочек, так и в плане активации специфических клонов T-клеток. Для обеспечения последнего может иметь значение не только иммунизация S-белком, но и дополнительная интраназальная иммунизация N-белком, активирующая большее количество клонов T-клеток, распознающих соответствующие консервативные пептидные эпитопы N-белка. Перспективным является создание мультивалентных ингаляционных вакцин, содержащих иммуoadъюванты, активирующие B- и T-клеточный ответ в бронхоальвеолярном дереве. В настоящее время большое количество интраназальных вакцин проходит испытание I/II фазы: доклинические и предварительные клинические результаты свидетельствуют о том, что при таком способе вакцинации иммунный ответ в месте входа вируса — на слизистых оболочках — осуществляется гораздо более эффективно, чем при системной иммунизации. Эта стратегия может обеспечить продолжительную иммунную защиту от уже существующих и еще неизвестных новых штаммов SARS-CoV-2.

Ключевые слова: COVID-19; ковид; SARS-CoV-2; Омикрон BA.1, BA.2, BA.4, BA.5, BA.2.75; вируснейтрализующие антитела; мукозальный иммунный ответ; интраназальная иммунизация; назальные вакцины.

Для цитирования: Баклаушев В.П., Юсубалиева Г.М., Бычинин М.В., Юсубалиева С.М., Кальсин В.А., Троицкий А.В. Рациональная стратегия поддержания противовирусного иммунитета к новым вариантам SARS-CoV-2. *Клиническая практика*. 2022;13(3):43–55. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract111120>

Поступила 21.08.2022

Принята 20.09.2022

Опубликована 30.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19, начавшись в конце 2019 года, к концу лета 2022 года прокатилась по миру шестью отчетливыми волнами, при этом каждая последующая была обусловлена появлением нового варианта SARS-CoV-2, имеющего уникальные

особенности. Наиболее значительная — пятая волна в начале 2022 года, давшая на пике ежедневный прирост более 4 млн заболевших в мире и более 200 тыс. заболевших в России, — возникла в результате появления варианта Омикрон, имеющего более 30 мутаций в S-белке, сначала в виде штамма

A RATIONAL STRATEGY FOR THE MAINTENANCE OF ANTIVIRAL IMMUNITY TO NEW SARS-CoV-2 STRAINS

© V.P. Baklaushev^{1,2,3}, G.M. Yusubalieva^{1,2}, M.V. Bychinin¹, S.M. Yusubalieva⁴, V.A. Kalsin^{1,2}, A.V. Troitskiy¹

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

² Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

⁴ Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

New variants of SARS-CoV-2 such as Omicron BA.2, BA.4/5, BA.2.12.1 and BA.2.75 are characterized by higher infectivity and the ability to escape virus-neutralizing antibodies against previous coronavirus variants. The S-trimer of BA.2 and its phylogenetic derivatives are characterized by a predominant «Up»-conformation, which facilitates the interaction with ACE2 on target cells and promotes the resistance to neutralizing antibodies. The immunity acquired from the infection with earlier strains is non-sterile for both early and later strains; the booster systemic immunization does not significantly affect the effectiveness of antiviral immunity, and its feasibility is currently being questioned. Studies of the mucosal immune response have shown that intranasal immunization with adenovirus vaccines provides more pronounced protective immunity than systemic reimmunization does. A promising approach is the creation of multivalent inhaled next generation vaccines containing immunoadjuvants that activate B- and T-cell mucosal immunity. Currently, a large number of intranasal vaccines are undergoing phase I/II trials, while the preclinical and preliminary clinical results indicate that this method of vaccination provides a better mucosal immune response at the entry site of the virus than systemic immunization does. This strategy may provide a long-term immune protection against the currently existing and yet unknown new strains of SARS-CoV-2.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Omicron BA.1, BA.2, BA.4, BA.5, BA.2.75; neutralizing antibodies; mucosal immune response; intranasal immunization; nasal vaccines; next-generation vaccines.

For citation: Baklaushev VP, Yusubalieva GM, Bychinin MV, Yusubalieva SM, Kalsin VA, Troitskiy AV. A Rational Strategy for the Maintenance of Antiviral Immunity to New SARS-CoV-2 Strains. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(3):43–55. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract111120>

Submitted 21.08.2022

Revised 20.09.2022

Published 30.09.2022

BA.1.1.529, который затем был вытеснен его филогенетическим потомком BA.2 [1–3]. После волны BA.1/BA.2 в июле-сентябре 2022 года по миру прокатилась шестая волна, обусловленная возникшими на основе BA.2 вариантами Омикрон BA.2.12.1, BA.4, BA.5, характеризующимися еще более выраженной способностью избегать вируснейтрализующие антитела, выработанные на предыдущие штаммы [4–6]. Несмотря на то, что количество госпитализаций и летальность при инфекции штаммами Омикрон существенно ниже, чем при варианте Дельта (B.1.617.2), многократно возросшее общее количество заболевших, в том числе среди ранее переболевших другими вариантами SARS-CoV-2 и вакцинированных всеми существующими видами вакцин, не может не вызывать опасения.

Совершенно очевидная до возникновения варианта Омикрон стратегия вакцинации и ревакцинации позволила свести на нет волну пандемии, вызванную наиболее патогенным и летальным вариантом Дельта [7]. С появлением штаммов Омикрона, эффективно избегающих вакцинальный иммунитет, стратегия регулярной ревакцинации вызывает все больше сомнений в своей целесообразности [8], несмотря на то, что метаанализ показал отсутствие значимых аллергических реакций в ответ на повторные вакцинации [9].

Вакцинация мРНК и аденовирусными вакцинами защищает от тяжелого течения SARS-CoV-2, однако очевидных данных по защите от бессимптомного или малосимптомного заражения SARS-CoV-2 не получено ни в случае заражения вариантом Дельта, ни тем более Омикрон [10]. Это связано

прежде всего с тем, что существующий вакцинальный иммунитет не является стерилизующим (т.е. не предотвращает заражение и распространение вируса). Вспышка пандемии с заражением и распространением инфекции среди вакцинированных впервые зарегистрирована при появлении варианта Дельта летом 2021 года [11]. Почти 100% покрытие вакцинированием в Европе и США не предотвратило очередную волну, обусловленную появлением Омикрона, что говорит прежде всего о приобретенной им способности избегать вируснейтрализации антителами к S-белку. При этом заболевание в подавляющем большинстве случаев протекало бессимптомно или малосимптомно, что обычно связывают с наличием иммунитета у подавляющего большинства заболевших, предотвращающего тяжелое течение с системным поражением легких и других органов [1]. Вместе с тем сам факт столь гигантской вспышки подтвердил еще раз, что системный иммунный ответ на SARS-CoV-2 (как поствакцинальный, так и реконвалесцентный) не является стерилизующим, и люди с гуморальным иммунитетом точно так же распространяют вирус, как и наивные в отношении новых вариантов вируса пациенты [12].

Высокая инфекционность и крайне низкая эффективность иммунной защиты против новых штаммов Омикрона не может не внушать опасения, несмотря на то, что частота тяжелого течения заболевания значительно уменьшилась. Опасения прежде всего связаны с возможностью появления на базе существующих высоковирулентных вариантов новых штаммов, характеризующихся повышенной патогенностью. Кроме того, сравнительно низкая доля различных тяжелых постковидных осложнений, связанных, в частности, с поражением нервной и сердечно-сосудистой систем, может превратиться в значимое абсолютное число при большом количестве заболевших по всему миру. Постковидный синдром, или так называемый long-COVID, характеризуется длящимися в течение нескольких месяцев психоневрологическими, вегетативными, легочными, сосудистыми, эндокринными, иммунными и другими нарушениями [13–17], и наряду с увеличением количества переболевших становится актуальной медико-социальной проблемой. Все эти опасения требуют более совершенной стратегии создания и поддержания иммунной защиты от новых штаммов SARS-CoV-2.

Цель данной работы — проанализировать современные исследования противовирусного имму-

нитета к новым штаммам SARS-CoV-2 и попытаться описать рациональную стратегию создания и поддержания иммунитета к варианту Омикрон и новым, еще не возникшим вариантам.

ФИЛОГЕНЕЗ НОВЫХ ШТАММОВ SARS-CoV-2

К концу 2021 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выделяла пять вариантов, или кладов (филогенетических групп), SARS-CoV-2, «вызывающих обеспокоенность» (variants-of-concern, VOC) (WHO, 2022): Альфа (B.1.1.7 согласно классификации PANGO¹ [18], или клада 20I согласно классификации Nextstrain² [19]), Бета (B.1.351; клада 20H), Гамма (P.1; клада 20J), Дельта (B.1.617.2, AY; клады 21I и 21J) и Омикрон (B.1.1.529, BA.1-5; клады 21K, 21L, 22A-22D); табл. 1 [20].

К началу 2022 года наиболее вирулентный и летальный вариант SARS-CoV-2 B.1.617.2 Дельта, господствующий в мире весь 2021 год, был практически полностью вытеснен новым вариантом BA.1.1.529 Омикрон (клада 21K); рис. 1. Затем, к середине 2022 года, BA.1 уступил место BA.2 (клада 21L) и потом BA.4/5 (клады 22A и 22B), последовательно возникшим в Южно-Африканской Республике (ЮАР) и распространившимся в остальных странах одновременно с вариантом BA.2.12.1 (клада 22C), возникшим в США. По состоянию на конец августа – начало сентября 2022 года Омикрон BA.5 (клада 22B) является наиболее распространенным штаммом во всем мире [1, 8]; см. рис. 1. Именно BA.5 наряду с вариантами BA.2.12.1 и BA.4 и некоторыми другими производными варианта BA.2 стали причиной шестой волны заболеваемости COVID-19 в России, которая, по данным на 21 сентября 2022 года, дает официальный прирост более 50 000 заболевших в день.

В июле 2022 года в мире начал распространяться новый штамм Омикрона — BA.2.75, получивший название «Кентавр» вследствие того, что в нем объединились полезные мутации вариантов BA1/2 и BA4/5. Впервые обнаруженный в Индии, этот штамм показал более высокую динамику распространения, чем BA.5 и другие филогенетические потомки штамма BA.2. В настоящее время BA.2.75 Кентавр стремительно распространяется по всему миру и, возможно, станет причиной очередной волны роста заболеваемости [4–6].

¹ Режим доступа: <https://cov-lineages.org>

² Режим доступа: <https://nextstrain.org>

Таблица 1 / Table 1

Характеристика основных вариантов SARS-CoV-2, вызывавших значимую заболеваемость во время пандемии /

Characteristics of the main variants of SARS-CoV-2 that caused significant morbidity during the pandemic

Название по ВОЗ	Номенклатура		Страна возникновения	Дата возникновения	Мутации в S-белке
	PANGO	NextStrain			
Ни-1 (Уханьский изолят)	-	19A	Китай	Ноябрь 2019	-
-	B	20	-	-	D614G
-	B.1	20A	-	-	D614G
-	B.1	20B	-	-	D614G
Альфа	B.1.1.7	20I	Великобритания	Сентябрь 2020	D614G, 69/70del, 144/5del, P618H, T716I, N601Y, S982A, A570D, D1118H
Бета	B.1.351	20H	ЮАР	Май 2020	D614G, L18F, D80A, D215G, 242-4del, R246I, K417N, E485K, N501Y, A701V
Гамма	P.1	20J	Бразилия	Ноябрь 2020	D614G, L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E485K, N501Y, H655Y, T1027I, V1116F
Дельта	B.1.617.2	21I, 21J (Дельта)	Индия	Октябрь 2020	D614G, T19R, E156G, F157-, R158-, L452R, T478K, P681R, D950N
Омикрон	BA.1	21K (Омикрон)	ЮАР	Ноябрь 2021	A67V, H69-, V70-, T95I, G142D, V143-, Y144-, Y145-, N211-, L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F
Омикрон	BA.2	21L (Омикрон)	ЮАР	Ноябрь 2021	T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K
Омикрон	BA.2.12.1	22C (Омикрон)	США/ Канада	Декабрь 2021	T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452Q, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, S704L, N764K, D796Y, Q954H, N969K
Омикрон	BA.3	22K (Омикрон)	ЮАР	Ноябрь 2021	A67V, H69del, V70del, T95I, G142D, V143del, Y144del, Y145del, N211del, L212I, G339D, S371F, S373P, S375F, D405N, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K
Омикрон	BA.4	22A (Омикрон)	ЮАР	Январь 2022	T19I, L24del, L24del, P25del, P25del, P25del, P26del, P26del, P26del, A27S, H69del, V70del, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, R452K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

Таблица 1 / Table 1

Продолжение / Continued

Название по ВОЗ	Номенклатура		Страна возникновения	Дата возникновения	Мутации в S-белке
	PANGO	NextStrain			
Омикрон	BA.5	22B (Омикрон)	ЮАР	Январь 2022	T19I, L24del, L24del, P25del, P25del, P25del, P26del, P26del, P26del, A27S, H69del, V70del, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, R452K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K
Омикрон	BA.2.75	22D (Омикрон)	Индия	Июнь 2022	T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, K147E, W152R, F157L, I210V, V213G, G257S, G339H, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, G446S, N460K, S477N, T478K, E484A, R493Q, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

Примечание. Переработано из [20]. ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; ЮАР — Южно-Африканская Республика.

Note: Revised from [20]. ВОЗ — World Health Organization; ЮАР — Republic of South Africa.

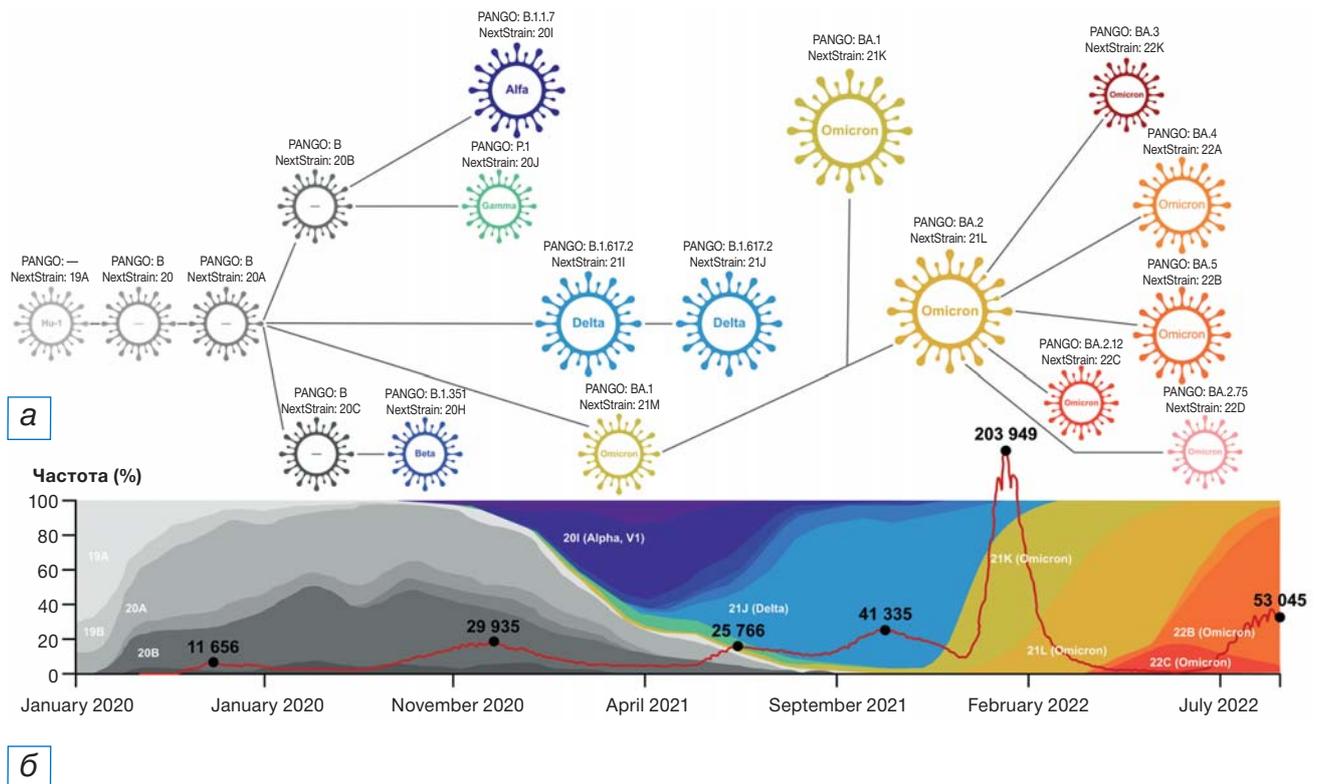


Рис. 1. Эволюция новых вариантов SARS-CoV-2, наложенная на «волны» пандемии: а — филогенез «вариантов, вызывающих озабоченность»; б — гистограмма частоты заболеваемости различными вариантами SARS-CoV-2 в Европе (по данным Gissad, <https://gisaid.org/>) на фоне кривой заболеваемости в России (по данным www.yandex.ru). Цифрами обозначен официально зарегистрированный суточный прирост заболевших на пиках.

Fig. 1. Evolution of new variants of SARS-CoV-2 superimposed on the “waves” of the pandemic: а — phylogeny of “variants of concern”; б — histogram of the incidence rates of different variants of SARS-CoV-2 in Europe (according to Gissad, <https://gisaid.org/>) against the background of the morbidity curve in Russia (according to www.yandex.ru). The figures at peaks indicate the daily increase in cases according to the official data.

Новые штаммы SARS-CoV-2 оценивают по эффективности распространения в человеческой популяции (заразность заболевания характеризуется так называемый индекс репродукции (R_0), определяемый как количество индивидуумов, которые будут заражены одним типичным заболевшим), а также по способности избегать гуморального противовирусного иммунитета и патогенности. Последние свойства напрямую обусловлены аминокислотными заменами в S-белке, модифицирующими аффинность рецепторсвязывающего домена к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) на клетках мишенях и определяющими динамику взаимодействия с вируснейтрализующими антителами.

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ S-БЕЛКА У НОВЫХ ВАРИАНТОВ SARS-CoV-2

Фенотип и инфекционность новых вариантов SARS-CoV-2 определяется строением и функциональными свойствами S-белка. Точно так же, как и у других бета-коронавирусов, S-белок SARS-CoV-2 состоит из двух основных доменов — рецепторсвязывающего (receptor-binding domain, RBD) и N-концевого (N-terminal domain, NTD) [21, 22]. RBD непосредственно взаимодействует с ACE2 и обеспечивает проникновение вируса в клетки-мишени, вследствие чего до сих пор считается основной мишенью для вируснейтрализующих антител, блокирующих вход вируса в клетку [23]. Вместе с тем NTD является наиболее иммуногенным доменом S-белка, и существуют данные о том, что антитела, распознающие NTD, также могут быть вируснейтрализующими [24].

В отличие от варианта Дельта, имеющего 7–10 мутаций в S-белке, варианты Омикрона BA.1 и BA.2 имеют 37 и 31 мутацию в S-белке соответственно [3] (см. табл. 1). Оба варианта Омикрона (BA.1 и BA.2) с высокой аффинностью связывают ACE2-рецептор мыши. В противоположность этому дикий (Уханьский) вариант SARS-CoV-2 связывается с ACE2 человека и кошки, но не мыши. В связи с этим возникла гипотеза происхождения варианта Омикрон путем эволюции со сменой хозяина: человек–кошка–мышь–человек [2].

Несмотря на то, что S-тример варианта Омикрон вследствие многочисленных мутаций приобрел повышенную аффинность к ACE2, по сравнению с Дельтой, и для защиты от него требуется существенно более высокая концентрация вирус-

нейтрализующих антител (достигаемая, в частности, трехкратной иммунизацией мРНК-вакциной или сочетанием иммунитета реконвалесцентов с бустерной иммунизацией [16]), количество тяжелых случаев, требующих госпитализации, снизилось более чем в 2 раза в начале новой волны, а риск летального исхода — еще в большей степени [25]. В культуре клеток назального эпителия репликация вариантов Омикрона и Дельта была сопоставима, однако в альвеолоцитах и эпителии кишечника Омикрон показал меньший уровень репликации, чем вариант Дельта, и при этом не коррелирующий с уровнем экспрессии протеазы TMPRSS2 (transmembrane protease, serine 2) [16]. Таким образом, приобретенный Омикроном альтернативный способ проникновения в клетку, не связанный с активностью TMPRSS2, характеризуется меньшей эффективностью и, возможно, лежит в основе меньшей патогенности и летальности нового варианта SARS-CoV-2.

Вариант BA.2, полностью заместивший к концу марта 2022 года вариант BA.1 (см. рис. 1), по степени сродства S-белка к ACE2 превосходит Уханьский вариант в 11 раз, а материнский BA.1 — почти в 2 раза [1]. Структурные исследования показали, что при взаимодействии S-тримера BA.2 с ACE2 человека все три RBD преимущественно находятся в открытой Up-конформации, что многократно усиливает эффективность эквимолярного (3:3) связывания с ACE2 и, таким образом, значительно увеличивает трансмиссивность этого штамма.

Некоторые опубликованные сиквенсы нового варианта Омикрон BA.2.75 — Кентавр — несут мутацию L452R, обнаруженную у BA.5, которую связывают с возможностью реинфекции пациентов, что не может не вызывать настороженности. В исследовании Y. Cao и соавт. [4] и в нескольких других новейших исследованиях, опубликованных в августе 2022 года в виде препринтов на сервисе bioRxiv, исследовали возможные механизмы повышенной вирулентности и избегания иммунного ответа штамма BA.2.75 [4, 5].

По сравнению с BA.2 S-тример BA.2.75 несет 9 дополнительных мутаций, 5 из которых (K147E, W152R, F157L, I210V и G257S) находятся в NTD, а оставшиеся 4 (D339H, G446S, N460K и R493Q) — в RBD [4–6] (см. табл. 1).

Среди последних мутаций G446S появилась в варианте BA.1, а R493Q-реверсия наблюдается в сиквенсах штаммов BA.4/BA.5. Мутации N460K и D339H ранее не обнаруживались в превалиру-

ющих вариантах, и их функция пока неизвестна. Настораживающим моментом является то, что ВА.2.75 в Индии характеризуется более эффективным распространением по сравнению с новыми штаммами Омикрона ВА.2.38 (ВА.2+N417T), ВА.2.76 (ВА.2+R346T+Y248N) и ВА.5 [4]. Увеличенная трансмиссивность ВА.2.75 позволяет предполагать, что этот вариант может стать преобладающим после глобальной волны, обусловленной штаммами ВА.4/ВА.5.

Было показано, что вариант ВА.2.75 обладает значительно более высоким сродством к ACE2 по сравнению с ВА.5. Кроме того, шип ВА.2.75 показывает уменьшенную термостабильность и предпочтительную Up-конформацию RBD в кислых условиях, что, вероятно, способствует повышенному эндосомальному входу вируса в клетку в условиях ацидоза. Биоинформатический анализ S-белка ВА.2.75 показал, что его RBD домен обладает большим (более чем в 3000 раз) сродством к ACE2 по сравнению с В.1.1.7 (Альфа) [26]. Такая высокая аффинность RBD ВА.2.75 к ACE2 позволяет предполагать возможность развития ангиотензиновой «интоксикации» при блокировании ACE2 S-белком SARS-CoV-2 [27].

Омикрон ВА.2.75 в меньшей степени, чем ВА.4/ВА.5, избегает нейтрализации плазмой реконвалесцентов после Омикрона ВА.1/ВА.2, однако существенно выше избегает нейтрализации плазмой реконвалесцентов после штамма Дельта. Плазма реконвалесцентов после инфекции ВА.5 также значительно слабее нейтрализует ВА.2.75, чем, собственно, ВА.5 [4]. Эти данные суммарно свидетельствуют о том, что штамм ВА.2.75 Кентавр может вызвать существенный прирост заболеваемости COVID-19 в ближайшее время. С другой стороны, на коллекции сывороток крови европейцев ВА.2.75 не показал более значительного, чем доминирующий сейчас в Европе ВА.5, избегания иммунного ответа [5], что может свидетельствовать о том, что следующая волна в большей степени затронет страны третьего мира.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА НА НОВЫЕ ВАРИАНТЫ SARS-CoV-2

Все эпидемически значимые варианты Омикрона, такие как ВА.1 [28, 29], ВА.2 [30, 31], ВА.4/ВА.5 [32–34] и ВА.2.75 [4, 5], характеризуются выраженной резистентностью к нейтрализующим антителам, полученным в результате вакцинации или инфекции предыдущим вари-

антом SARS-CoV-2, а также к терапевтическим моноклональным антителам, полученным во время волны Дельта. Точно так же, как вариант Омикрон ВА.1 в результате большого количества аминокислотных замен в S-белке приобрел возможность избежать иммунного ответа, полученного в результате инфекции вариантом Дельта, так и последующие варианты приобрели способность уклоняться от вируснейтрализующих антител, выработанных на предыдущие штаммы. В частности, ВА.2 устойчив к нейтрализующим антителам, выработанным на ВА.1 [35–37], ВА.5 избегает нейтрализации антителами из сывороток, полученных в результате вспышки ВА.1 [34] и ВА.2 [38], а возникший в числе последних VOC новый индийский вариант ВА.2.75 Кентавр, судя по всему, успешно избегает нейтрализации антителами против S-белка ВА.5 [4, 5].

Помимо способности новых штаммов избегать гуморального и клеточного иммунного ответа, причиной повторных заболеваний COVID-19 является естественное угасание иммунитета после перенесенного заболевания или после вакцинации и падение титра вируснейтрализующих антител. Способность новых штаммов к избеганию антительного ответа в данном аспекте имеет количественный эквивалент: это тот минимальный титр вируснейтрализующих антител, обеспечивающий защиту от заражения. Чем более выражена способность к избеганию иммунного ответа, тем этот титр должен быть выше. В частности, для нейтрализации варианта Бета требуется в 6 раз более высокий титр вируснейтрализующих антител, чем для дикого уханьского варианта и варианта Альфа [39] и т.д. с последующими вариантами.

Исследования гуморального иммунитета при инфекции SARS-CoV-2 показали, что уровень сывороточных антител обычно драматически снижается в течение 4–6 мес, однако остается детектируемым по меньшей мере до 11 мес после заболевания [40]. Титр антител к S-белку коррелирует с частотой S-специфических плазматических клеток в аспирате костного мозга, находящихся в состоянии покоя. Таким образом, было показано наличие долгоживущих плазматических клеток LLPC (long-lived plasma cells) и S-специфических В-клеток памяти после перенесенного ковида. Длительность гуморального иммунного ответа определяется количеством и продолжительностью жизни В-клеток памяти и LLPC в костном мозге [41].

РАЦИОНАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ЗАЩИТНОГО ИММУНИТЕТА ПРОТИВ SARS-CoV-2: ЭНДОНАЗАЛЬНАЯ ИММУНИЗАЦИЯ

Все зарегистрированные в настоящее время вакцины против SARS-CoV-2 вводятся внутримышечно. Вместе с тем входными воротами SARS-CoV-2 являются слизистые оболочки верхних и нижних дыхательных путей, поэтому для защитного иммунитета очень большое значение имеет локальный мукозальный иммунный ответ [42–45]. Альтернативным неинвазивным способом иммунизации является интраназальная вакцинация, которая в настоящее время активно исследуется на предмет возможности формирования стерилизующего иммунитета при COVID-19 [44, 46]. В данный момент ряд новых интраназальных вакцинных препаратов проходит доклинические и клинические испытания I–III фазы (табл. 2).

Наиболее перспективные результаты показывают интраназальные вакцины на основе аденовирусов, вероятно, вследствие того, что входными воротами аденовирусов являются слизистые оболочки, и сами по себе вирусные частицы могут служить естественными адъювантами при интраназальной иммунизации. В проходящих в настоящее время клинических испытаниях вакцинных препаратов в качестве носителя используются два аденовирусных вектора: на основе аденовируса 5-го серотипа — Ad5 (AdCOVID [51], Ad5-nCoV [49, 50], Sputnik V [53]) и на основе аденовируса

шимпанзе — ChAd (AZD1222 [47], ChAd-SARS-CoV-2-S [48], BBV154 [52]).

В доклинических исследованиях аденовирусных вакцин на основе Ad5 и ChAd при интраназальном введении показана их способность вызывать стойкий системный и локальный мукозальный иммунитет, характеризующийся высокими титрами секреторных анти-RBD IgA и сывороточных вируснейтрализующих антител, повышением уровня специфических CD4+ Т-клеток и CD8+ цитотоксических клеток, а также повышением уровня цитокинов Th1 клеток [48, 51, 52, 61]. Показано также, что интраназальная бустерная вакцинация после внутримышечной вакцинации приводит к выработке стойкого иммунитета против новых штаммов SARS-CoV-2, увеличению специфических Т- и В-клеток, в том числе в секрете слизистых оболочек [44, 45].

Клинические испытания безопасности и эффективности аденовирусных вакцин I/II фазы в настоящее время проводятся в США, Великобритании, Индии и России (см. табл. 2). Российская интраназальная вакцина разрабатывается на основе второго компонента зарегистрированной вакцины Sputnik V в НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи [53].

Альтернативой аденовирусным вакцинам могут служить различные варианты аттенуированных вирусных вакцин (см. табл. 2). Аттенуированная живая вакцина, в частности, была получена путем пассирования SARS-CoV-2 в клетках Vero при температуре, сниженной с 37°C до 22°C. Однократное введение такой вакцины гуманизированным мышам

Таблица 2 / Table 2

Интраназальные вакцины против SARS-CoV-2, проходящие доклинические и клинические испытания / Intranasal vaccines against SARS-CoV-2 undergoing preclinical and clinical trials

Название вакцинного кандидата	Основа вакцинного препарата	Разработчик	Фаза КИ	Идентификатор КИ	Источник
<i>Вакцины на основе рекомбинантных аденовирусов</i>					
AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19)	Рекомбинантный вирусный вектор ChAd, экспрессирующий S-белок	Imperial College London, University of Oxford AstraZeneca (Великобритания)	I	NCT05007275 NCT04816019	[47]
ChAd-SARS-CoV-2-S	Рекомбинантный вирусный вектор ChAd, экспрессирующий стабилизированный S-белок	Washington University School of Medicine (США)	I	NCT04751682	[48]
Ad5-nCoV	Рекомбинантный вирусный вектор Ad5, экспрессирующий RBD-домен S-белка	CanSino Biologics Inc. совместно с Beijing Institute of Biotechnology (Китай)	I/II	NCT04840992	[49, 50]

Таблица 2 / Table 2

Продолжение /
Continued

Название вакцинного кандидата	Основа вакцинного препарата	Разработчик	Фаза КИ	Идентификатор КИ	Источник
AdCOVID	Рекомбинантный вирусный вектор Ad5, экспрессирующий RBD-домен S-белка	Altimmune, Inc. (США)	I	NCT04679909	[51]
BBV154	Рекомбинантный вирусный вектор ChAd, экспрессирующий стабилизированный S-белок	Bharat Biotech International Limited (Индия)	III	NCT05522335	[52]
Gam-COVID-Vac (Sputnik)	Рекомбинантный вирусный вектор Ad5, экспрессирующий S-белок	НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи (Россия)	I/II	NCT05248373	[53]
<i>Вакцины на основе аттенуированных вирусов</i>					
COVI-VAC	Живой аттенуированный SARS-CoV-2	CODAGENIX Inc (США)	I	NCT04619628	[54]
DeINS1-NCoV-RBD LAIV	Живой аттенуированный SARS-CoV-2	Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise совместно с Hong Kong University (Китай)	I	NCT04809389	[55]
MV-014-212	Живая аттенуированная вакцина на основе респираторного синцитиального вируса (RSV), экспрессирующего S-белок SARS-CoV-2	Meissa Vaccines, Inc. (США)	I	NCT04798001	[56]
ACM-001	Белковая субъединичная вакцина (АСМ-СрG) на основе S-белка из штамма B.1.351 и адьюванта СрG7909, упакованных в искусственную клеточную мембрану	ACM Biolabs (Сингапур)	I	NCT05385991	[57]
CROWNase	Фермент, разрушающий оболочку S-белка SARS-CoV-2	Illinois Institute of Technology (США)	-	Доклиническое исследование	[58]
CovOMV	Везикулы из наружной мембраны <i>Neisseria meningitidis</i> (OMVs), смешанные с рекомбинантным S-белком	Intravacc (Нидерланды)	-	Доклиническое исследование	[59]
STINGa-	S-тример в составе ПЭГилированных липосом	AuraVax Therapeutics (США)	-	Доклиническое исследование	[60]

Примечание. Переработано и дополнено из [44]. КИ — клиническое исследование; ChAd — аденовирус шимпанзе; Ad5 — аденовирус 5-го серотипа.

Note: Revised and supplemented from [44]. КИ — clinical study; ChAd — chimpanzee adenovirus; Ad5 — adenovirus 5 serotype.

K18-hACE2, у которых SARS-CoV-2 вызывает летальную инфекцию, делало их нечувствительными к заражению вследствие выраженного В- и Т-клеточного иммунного ответа и высокого титра секретируемых IgA [62]. Преимуществом живой аттенуированной эндоназальной вакцины на основе SARS-CoV-2 является поликлональный иммунный ответ на все антигены вируса, способный более эффективно активировать Т-клеточный иммунитет.

Выработка Т-клеточного иммунного ответа — еще одна перспективная стратегия приобретения длительного, охватывающего разные варианты SARS-CoV-2 иммунитета. Для реализации Т-клеточного ответа не меньшее, чем пептидные эпитопы S-белка, а может быть и большее значение могут иметь консервативные пептидные эпитопы нуклеокапсида (N-протеина), поскольку последний, как мы уже упоминали, является наиболее иммуногенным антигеном SARS-CoV-2. На мышах BALB/c показано, что интраназальная иммунизация рекомбинантным аденовирусом 5-го серотипа, экспрессирующим N-белок SARS-CoV-2, сопровождается значительной активацией Т-клеточного ответа в бронхоальвеолярном дереве. Более того, после такой интраназальной иммунизации специфические CD4+ Т-клетки обнаруживались в селезенке, что наряду с увеличением титра специфических антител свидетельствовало о запуске системного гуморального иммунного ответа [63].

Наряду с аденовирусными векторами и аттенуированными вакцинными препаратами активно разрабатываются новые платформы для вакцин на основе нанотехнологий. В доклинических исследованиях испытываются липосомальные наноконъюгаты [57, 60], в том числе с shRNA [64], различные органические наночастицы, например наночастицы на основе ацетата инулина — растительного полимера, способного активировать рецептор TLR4 [65], или наночастицы из хитозана, конъюгированного с RBD, что существенно повышает его иммуногенность по сравнению с растворимым RBD [66], везикулы на основе бактериальных мембран [59] и другие подходы, активирующие иммунный ответ.

Ключевую роль в локальном гуморальном и клеточном иммунном ответе на слизистых оболочках бронхолегочного дерева играют цитокины из провоспалительного суперсемейства TNF (tumor necrosis factor): фактор активации В-клеток BAFF (B-cell activation factor) и индуцирующий пролиферацию лиганд А APRIL (A proliferation-inducing ligand), а также хемокины CXCL13, CCL19 и CCL21, индуцирующие локальный ответ Т- и В-клеток в лимфоидной ткани

бронхов [43]. Предполагается, что добавление последовательностей BAFF/APRIL и/или перечисленных хемокинов в состав новых поливалентных назальных вакцин также может существенно увеличить эффективность мукозального иммунного ответа.

Отдельное направление составляет разработка поливалентных назальных вакцин нового поколения. Так, тривалентная вакцина, включающая последовательности S1-домена (RBD+NTD) S-белка, полноразмерного нуклеокапсидного белка и фрагмента nsр12 (РНК-зависимая РНК-полимераза, RdRp), была создана на базе аденовирусных векторов Ad5 и ChAd68 [67]. S1-домен в конструкции был слит с трансмембранным доменом G-белка вируса везикулярного стоматита, обеспечивающего тримеризацию и экзосомальное таргетирование [68] для лучшего иммунного ответа. Полноразмерный N-белок, наиболее богатый Т-клеточными пептидными эпитопами, равно как и выбранный фрагмент RdRp, проявляющий, согласно биоинформатическому анализу, наибольшее сродство к Т-клеточным рецепторам, были включены в состав вакцины для активации клеточного иммунитета. Было показано, что интраназальная (но не внутримышечная) иммунизация одной дозой такой тривалентной вакцины приводит к формированию защитного мукозального иммунитета как против варианта В.1.1.7, так и против В.1.351 VOC [67]. Таким образом, интраназальная иммунизация мультивалентными вакцинами нового поколения может быть эффективной будущей стратегией вакцинации против COVID-19.

РЕАЛЬНО ЛИ СОЗДАНИЕ СТЕРИЛИЗУЮЩЕГО ИММУНИТЕТА ПРОТИВ НОВЫХ ШТАММОВ?

Задавшись целью изучить мукозальный иммунитет к новым штаммам SARS-CoV-2 у человека, J. Tang и соавт. [69] оценивали S-специфические суммарные и вируснейтрализующие антитела, а также В- и Т-клеточный иммунный ответ в бронхоальвеолярных лаважах и в крови вакцинированных мРНК-вакцинами и у переболевших COVID-19. Обнаружено, что у вакцинированных пациентов уровни нейтрализующих антител против вариантов В (D614G), Дельта (В.1.617.2) и Омикрон ВА.1.1 в бронхоальвеолярном лаваже были существенно ниже, по сравнению с аналогичными у переболевших COVID-19, несмотря на сопоставимую вируснейтрализующую активность крови [69]. Примечательно, что вакцинация мРНК-вакцинами индуцировала циркулирующий S-специфический

В- и Т-клеточный иммунитет, но в отличие от реконвалесцентов COVID-19 эти ответы отсутствовали в бронхоальвеолярном лаваже вакцинированных лиц. Используя модель иммунизации мышей, авторы продемонстрировали, что системная вакцинация мРНК вызывает слабый мукозальный иммунитет, особенно против штамма Омикрон BA.1.1. Комбинация системной вакцинации мРНК с эндоназальной иммунизацией псевдотипированным S-аденовирусом индуцировала выработку мукозальных вируснейтрализующих антител не только против штамма Дельта, но и против Омикрон BA.1.1, и многократно снижала вирусную нагрузку у экспериментальных животных. Таким образом, в рациональной стратегии поддержания противовирусного иммунитета к новым штаммам SARS-CoV-2 ключевую роль, по всей вероятности, займет именно эндоназальная/ингаляционная вакцинация, создающая стерилизующий иммунитет в дыхательных путях против SARS-CoV-2, включая последние варианты Омикрона и новые потенциально опасные штаммы [69].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые варианты SARS-CoV-2, характеризующиеся высокой заразностью и способностью уклоняться от вируснейтрализующих антител, требуют новой стратегии противовирусной защиты. Такой стратегией может стать активация мукозального иммунного ответа бронхоальвеолярного дерева путем интраназальной и/или ингаляционной иммунизации векторными вакцинами наряду с разработкой мультивалентных вакцин нового поколения, активирующих специфические В- и Т-клетки и способствующих выработке широко нейтрализующих секреторных антител, обеспечивающих стерильный иммунитет.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. В.П. Баклаушев — концепция обзора, подбор литературы, написание и редактирование текста; Г.М. Юсубалиева, М.В. Бычинин — подбор литературы, написание и редактирование текста; С.М. Юсубалиева — подбор литературы, редактирование текста, подготовка таблиц; В.А. Кальсин — подбор литературы, редактирование текста; А.В. Троицкий — общее руководство, редактирование текста.

Author contribution. Baklaushev V.P. — the concept of the review, literature search, manuscript writing and editing. Yusubalieva G.M., Bychinin M.V. — literature search, manuscript writing and editing. Yusubalieva S.M. — literature search, manuscript editing, preparation of tables. Kalsin V.A. — literature

search, manuscript editing. Troitsky A.V. — general guidance, manuscript editing. The 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.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (договор № 075-15-2021-1086, контракт № RF----193021X0015, 15.ИП.21.0015).

Funding source. The work was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (contract No. 075-15-2021-1086, Contract No. RF----193021X0015, 15.IP.21.0015).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

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

Благодарности. Авторы признательны А.В. Петрову за помощь в подготовке рисунка.

Acknowledgements. The authors are grateful to A.V. Petrov for preparing the drawing.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Xu Y, Wu C, Cao X, et al. Structural and biochemical mechanism for increased infectivity and immune evasion of Omicron BA.2 variant compared to BA.1 and their possible mouse origins. *Cell Res.* 2022;32(7):609–620. doi: 10.1038/s41422-022-00672-4
- Sun Y, Lin W, Dong W, Xu J. Origin and evolutionary analysis of the SARS-CoV-2 Omicron variant. *J Biosaf Biosecur.* 2022; 4(1):33–37. doi: 10.1016/j.job.2021.12.001
- Li Q, Zhang M, Liang Z, et al. Antigenicity comparison of SARS-CoV-2 Omicron sublineages with other variants contained multiple mutations in RBD. *MedComm.* 2022;3(2):e130. doi: 10.1002/mco2.130
- Cao Y, Song W, Wang L, et al. Characterizations of enhanced infectivity and antibody evasion of Omicron BA.2.75. *bioRxiv.* 2022. doi: 10.1101/2022.07.18.500332
- Sheward DJ, Kim C, Fischbach J, et al. Evasion of neutralizing antibodies by Omicron sublineage BA.2.75. *bioRxiv.* 2022. doi: 10.1101/2022.07.19.500716
- Saito A, Tamura T, Zahradnik J, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron BA.2.75. *bioRxiv.* 2022. doi: 10.1101/2022.08.07.503115
- Carvalho T, Krammer F, Iwasaki A. The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(4):245–256. doi: 10.1038/s41577-021-00522-1
- Liu SL, Iketani Y, Guo JF, et al. Striking antibody evasion manifested by the Omicron variant of SARS-CoV-2. *Nature.* 2022; 602(7898):676–681. doi: 10.1038/s41586-021-04388-0
- Chu DK, Abrams EM, Golden DB, et al. Risk of second allergic reaction to SARS-CoV-2 vaccines: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2022;182(4):376–385. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.8515

10. Gupta RK, Topol EJ. COVID-19 vaccine breakthrough infections. *Science*. 2021;374(6575):1561–1562. doi: 10.1126/science.abl8487
11. Siddle KJ, Krasilnikova LA, Moreno GK, et al. Transmission from vaccinated individuals in a large SARS-CoV-2 Delta variant outbreak. *Cell*. 2022;185(3):485–492.e10. doi: 10.1016/j.cell.2021.12.027
12. Mostaghimi D, Valdez CN, Larson HT, et al. Prevention of host-to-host transmission by SARS-CoV-2 vaccines. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(2):e52–e58. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00472-2
13. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19 // *Клиническая практика*. 2020. Т. 11, № 2. С. 60–80. [Belopasov VV, Yashu Y, Samoylova EM, Baklaushev VP. Lesion of the nervous system in COVID-19. *J Clin Pract*. 2020;11(2):60–80. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract34851
14. Белопасов В.В., Журавлева Е.Н., Нугманова Н.П., Абдрашитова А.Т. Постковидные неврологические синдромы // *Клиническая практика*. 2021. Т. 12, № 2. С. 69–82. [Belopasov VV, Zhuravleva EN, Nugmanova NP, Abdrashitova AT. Postcovid neurological syndromes. *J Clin Pract*. 2021;12(2):69–82. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract71137
15. Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol*. 2022;23(2):194–202. doi: 10.1038/s41590-021-01104-y
16. Meng B, Abdullahi A, Ferreira IA, et al. Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity. *Nature*. 2022;603(7902):706–714. doi: 10.1038/s41586-022-04474-x
17. Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022;322(1):C1–C11. doi: 10.1152/ajpcell.00375.2021
18. Rambaut A, Holmes EC, O’Toole Á, et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol*. 2020;5(11):1403–1407. doi: 10.1038/s41564-020-0770-5
19. Hadfield J, Megill C, Bell SM, et al. Nextstrain: real-time tracking of pathogen evolution. *Bioinformatics*. 2018;34(23):4121–4123. doi: 10.1093/bioinformatics/bty407
20. BV-BRC [Internet]. SARS-COV-2 variants and lineages of concern. Available from: <https://www.bv-brc.org/view/VariantLineage/>. Accessed: 15.06.2022.
21. Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(7):409–424. doi: 10.1038/s41579-021-00573-0
22. Mittal A, Khattri A, Verma V. Structural and antigenic variations in the spike protein of emerging SARS-CoV-2 variants. *PLoS Pathog*. 2022;18(2):e1010260. doi: 10.1371/journal.ppat.1010260
23. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022;23(1):3–20. doi: 10.1038/s41580-021-00418-x
24. Cerutti G, Guo Y, Zhou T, et al. Potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies directed against spike N-terminal domain target a single supersite. *Cell Host Microbe*. 2021;29(5):819–833. e817. doi: 10.1016/j.chom.2021.03.005
25. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet*. 2022;399(10332):1303–1312. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00462-7
26. Zappa M, Verdecchia P, Angeli F. Knowing the new Omicron BA.2.75 variant (‘Centaurus’): a simulation study. *Eur J Intern Med*. 2022;S0953-6205(22)00286-2. doi: 10.1016/j.ejim.2022.08.009
27. Sfera A, Osorio C, Jafri N, et al. Intoxication with endogenous angiotensin II: a COVID-19 hypothesis. *Front Immunol*. 2020;11:1472. doi: 10.3389/fimmu.2020.01472
28. Cele A, Jackson L, Khoury DS, et al. Omicron extensively but incompletely escapes Pfizer BNT162b2 neutralization. *Nature*. 2021;602(7898):654–656. doi: 10.1038/s41586-021-04387-1
29. Dejnirattisai W, Huo J, Zhou D, et al. SARS-CoV-2 Omicron-B.1.1.529 leads to widespread escape from neutralizing antibody responses. *Cell*. 2022;185(3):467–484.e415. doi: 10.1016/j.cell.2021.12.046
30. Bruel T, Hadjadj J, Maes P, et al. Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies. *Nat Med*. 2022;28(6):1297–1302. doi: 10.1038/s41591-022-01792-5
31. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, et al. Efficacy of antiviral agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2. *N Engl J Med*. 2022;386(15):1475–1477. doi: 10.1056/NEJMc2201933
32. Arora P, Kempf A, Nehlmeier I, et al. Augmented neutralisation resistance of emerging omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(8):1117–1118. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00422-4
33. Cao Y, Yisimayi A, Jian F, et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by omicron infection. *Nature*. 2022;608(7923):593–602. doi: 10.1038/s41586-022-04980-y
34. Tuekprakhon A, Nutalai R, Djokaitė-Guraliuc A, et al. Antibody escape of SARS-CoV-2 omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *Cell*. 2022;185(14):2422–2433.e13. doi: 10.1016/j.cell.2022.06.005
35. Medits I, Springer DN, Graninger M, et al. Different neutralization profiles after primary SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 Infections. *Front Immunol*. 2022;13:946318. doi: 10.3389/fimmu.2022.946318
36. Qu P, Faraone J, Evans JP, et al. Neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron BA.4/5 and BA.2.12.1 subvariants. *N Engl J Med*. 2022;386(26):2526–2528. doi: 10.1056/NEJMc2206725
37. Yamasoba D, Kimura I, Nasser H, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 omicron BA.2 spike. *Cell*. 2022;185(12):2103–2115.e19. doi: 10.1016/j.cell.2022.04.035
38. Hachmann NP, Miller J, Collier AY, et al. Neutralization escape by SARS-CoV-2 omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. *N Engl J Med*. 2022;387(1):86–88. doi: 10.1056/NEJMc2206576
39. Lustig Y, Nemet I, Kliker L, et al. Neutralizing response against variants after SARS-CoV-2 infection and one dose of BNT162b2. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2453–2454. doi: 10.1056/NEJMc2104036
40. Turner NE, Kim W, Kalaidina E, et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature*. 2021;595(7867):421–425. doi: 10.1038/s41586-021-03647-4
41. Nguyen DC, Lamothe PA, Woodruff MC, et al. COVID-19 and plasma cells: is there long-lived protection? *Immunol Rev*. 2022;309(1):40–63. doi: 10.1111/imr.13115
42. Mettelman RC, Allen EK, Thomas PG. Mucosal immune responses to infection and vaccination in the respiratory tract. *Immunity*. 2022;55(5):749–780. doi: 10.1016/j.immuni.2022.04.013
43. Alturaiki W. Considerations for novel COVID-19 mucosal vaccine development. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(8):1173. doi: 10.3390/vaccines10081173
44. Dhama K, Dhawan M, Tiwari R, et al. COVID-19 intranasal vaccines: current progress, advantages, prospects, and challenges. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(5):2045853. doi: 10.1080/21645515.2022.2045853
45. Tiboni M, Casettari L, Illum L. Nasal vaccination against SARS-CoV-2: synergistic or alternative to intramuscular vaccines? *Int J Pharm*. 2021;603:120686. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120686
46. Kumar A, Kumar A. Mucosal and transdermal vaccine delivery strategies against COVID-19. *Drug Deliv Transl Res*. 2022;12(5):968–972. doi: 10.1007/s13346-021-01001-9
47. Van Doremalen N, Purushotham JN, Schulz JE, et al. Intranasal ChAdox1 nCov-19/AZD1222 vaccination reduces viral shedding after SARS-CoV-2 D614G challenge in preclinical models. *Sci Transl Med*. 2021;13(607):eab0755. doi: 10.1126/scitranslmed.abh0755
48. Hassan AO, Shrihari S, Gorman MJ, et al. An intranasal vaccine durably protects against SARS-CoV-2 variants in mice. *Cell Rep*. 2021;36(4):109452. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109452
49. Clinicaltrials.gov. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase I/II clinical trial to evaluate the safety and immunogenicity of Ad5-nCov for inhalation in adults 18 years of age and older. CanSino Biologics Inc., 2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04840992>. Accessed: 15.06.2022.
50. Wu S, Huang J, Zhang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an aerosolised adenovirus type-5 vector-based COVID-19 vaccine (Ad5-nCov) in adults:

- preliminary report of an open-label and randomised phase 1 clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(12):1654–1664. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00396-0
51. King RG, Silva-Sanchez A, Peel JN, et al. Single-dose intranasal administration of AdCOVID elicits systemic and mucosal immunity against SARS-CoV-2 and fully protects mice from lethal challenge. *Vaccines (Basel).* 2021;9(8):881. doi: 10.3390/vaccines9080881
 52. Hassan AO, Kafai NM, Dmitriev IP, et al. A single-dose intranasal ChAd vaccine protects upper and lower respiratory tracts against SARS-CoV-2. *Cell.* 2020;183(1):169–184.e13. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.026
 53. Safety, tolerability and immunogenicity of Gam-COVID-Vac vaccine in a nasal spray (SPRAY). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT05248373>. Accessed: 15.06.2022.
 54. Safety and immunogenicity of COVI-VAC, a live attenuated vaccine against COVID-19. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04619628>. Accessed: 15.06.2022.
 55. A phase 1, randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-escalation and dose-expansion study to evaluate the safety and immunogenicity of DelNS1-NCoV-RBD LAIV for COVID-19 in Healthy Adults. The University of Hong Kong, Hong Kong; 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04809389>. Accessed: 15.06.2022.
 56. Safety and immunogenicity of an intranasal RSV vaccine expressing SARS-CoV-2 spike protein (COVID-19 Vaccine) in adults. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04798001>. Accessed: 15.06.2022.
 57. Lam JH, Shivhare D, Chia TW, et al. Next-generation intranasal Covid-19 vaccine: a polymersome-based protein subunit formulation that provides robust protection against multiple variants of concern and early reduction in viral load of the upper airway in the golden Syrian hamster model. *bioRxiv.* 2022. doi: 10.1101/2022.02.12.480188
 58. Illinois Institute of Technology. Promising new COVID-19 treatment in development at Illinois Tech. Available from: www.iit.edu/news/promising-new-covid-19-treatment-development-illinois-tech. Accessed: 15.06.2022.
 59. Gaspar EB, Prudencio CR, De Gaspari E. Experimental studies using OMV in a new platform of SARS-CoV-2 vaccines. *Hum Vaccines Immunother.* 2021;17(9):2965–2968. doi: 10.1080/21645515.2021.1920272
 60. AuraVax Therapeutics licences intranasal vaccine adjuvant technology from Massachusetts General Hospital. Available from: www.oinpnews.com/2021/01/auravax-therapeutics-licences-intranasal-vaccine-adjuvant-technology-from-massachusetts-general-hosp. Accessed: 15.06.2022.
 61. Kim E, Weisel FJ, Balmert SC, et al. A single subcutaneous or intranasal immunization with adenovirus-based SARS-CoV-2 vaccine induces robust humoral and cellular immune responses in mice. *Eur J Immunol.* 2021;51(7):1774–1784. doi: 10.1002/eji.202149167
 62. Seo SH, Jang Y. Cold-Adapted live attenuated sars-cov-2 vaccine completely protects human ace2 transgenic mice from sars-cov-2 infection. *Vaccines.* 2020;8(4):584. doi: 10.3390/vaccines8040584
 63. He J, Huang JR, Zhang YL, Zhang J. SARS-CoV-2 nucleocapsid protein intranasal inoculation induces local and systemic T cell responses in mice. *J Med Virol.* 2021;93(4):1923–1925. doi: 10.1002/jmv.26769
 64. Acharya R. Prospective vaccination of COVID-19 using shRNA-plasmid-LDH nanoconjugate. *Med Hypotheses.* 2020;143:110084. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110084
 65. Bakkari MA, Valiveti CK, Kaushik RS, Tummala H. Toll-like receptor-4 (TLR4) agonist-based intranasal nanovaccine delivery system for inducing systemic and mucosal immunity. *Mol Pharm.* 2021;18(6):2233–2241. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c01256
 66. Jearanaiwitayakul T, Seesen M, Chawengkirttikul R, et al. Intranasal administration of RBD nanoparticles confers induction of mucosal and systemic immunity against SARS-CoV-2. *Vaccines.* 2021;9(7):768. doi: 10.3390/vaccines9070768
 67. Afkhami S, D'Agostino MR, Zhang A, et al. Respiratory mucosal delivery of next-generation COVID-19 vaccine provides robust protection against both ancestral and variant strains of SARS-CoV-2. *Cell.* 2022;185(5):896–915.e19. doi: 10.1016/j.cell.2022.02.005
 68. Bliss CM, Parsons AJ, Nachbagauer R, et al. Targeting antigen to the surface of EVs improves the in vivo immunogenicity of human and non-human adenoviral vaccines in mice. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020;16:108–125. doi: 10.1016/j.omtm.2019.12.003
 69. Tang J, Zeng C, Cox TM, et al. Respiratory mucosal immunity against SARS-CoV-2 following mRNA vaccination. *Sci Immunol.* 2022;eadd4853. doi: 10.1126/sciimmunol.add4853

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Баклаушев Владимир Павлович, д.м.н.;

адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28;

e-mail: baklaushev.vp@fnkc-fmba.ru;

eLibrary SPIN: 3968-2971;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1039-4245>

Соавторы:

Юсубалиева Гаухар Маратовна, к.м.н.;

e-mail: gaukhar@gaukhar.org; eLibrary SPIN: 1559-5866;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3056-4889>

Бычинин Михаил Владимирович, к.м.н.;

e-mail: drbychinin@gmail.com; eLibrary SPIN: 6524-9947;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8461-4867>

Юсубалиева Сауле Маратовна;

e-mail: sm_yusubalieva@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8258-8148>

Кальсин Владимир Анатольевич;

e-mail: vkalsin@mail.ru; eLibrary SPIN: 1046-8801;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2705-3578>

Троицкий Александр Витальевич, д.м.н.;

e-mail: dr.troitskiy@gmail.com; eLibrary SPIN: 2670-6662;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2143-8696>

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Vladimir P. Baklaushev, MD, PhD;

address: 28, Orekhovy blvd, Moscow, 115682, Russia;

e-mail: baklaushev.vp@fnkc-fmba.ru;

eLibrary SPIN: 3968-2971;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1039-4245>

Co-authors:

Gaukhar M. Yusubalieva, MD, PhD;

e-mail: gaukhar@gaukhar.org; eLibrary SPIN: 1559-5866;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3056-4889>

Mikhail V. Bychinin, MD, PhD;

e-mail: drbychinin@gmail.com; eLibrary SPIN: 6524-9947;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8461-4867>

Saule M. Yusubalieva;

e-mail: sm_yusubalieva@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8258-8148>

Vladimir A. Kalsin;

e-mail: vkalsin@mail.ru; eLibrary SPIN: 1046-8801;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2705-3578>

Aleksandr V. Troitskiy, MD, PhD;

e-mail: dr.troitskiy@gmail.com; eLibrary SPIN: 2670-6662;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2143-8696>

ПРЕВЕНТИВНЫЕ СТОМЫ ПРИ ПЕРЕДНИХ РЕЗЕКЦИЯХ ПРЯМОЙ КИШКИ ПО ПОВОДУ РАКА

© Ю.В. Иванов, А.А. Кешведина, А.В. Смирнов

Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

В обзорной статье освещается проблема формирования превентивной кишечной стомы при резекциях прямой кишки с первичным анастомозом. Заболеваемость раком прямой кишки имеет тенденцию к росту, а основным методом лечения остается хирургическая резекция. Несостоятельность первичного колоректального анастомоза значительно увеличивает послеоперационную летальность. Наиболее эффективным способом профилактики грозных осложнений является формирование превентивной кишечной стомы, однако показания, выбор конкретной методики и сроки удаления стомы четко не определены. В статье приводятся сведения о состоянии проблемы, при этом особое внимание уделяется выбору уровня формирования стомы (илеостома или трансверзостома).

Ключевые слова: рак прямой кишки; колоректальный рак; илеостома; трансверзостома; превентивная кишечная стома; несостоятельность анастомоза.

Для цитирования: Иванов Ю.В., Кешведина А.А., Смирнов А.В. Превентивные стомы при передних резекциях прямой кишки по поводу рака. *Клиническая практика*. 2022;13(3):56–64. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract108920>

Поступила 21.06.2022

Принята 25.08.2022

Опубликована 12.09.2022

A DIVERSION STOMA AFTER ANTERIOR RESECTION FOR RECTAL CANCER

© Y.V. Ivanov, A.A. Keshvedinova, A.V. Smirnov

Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

This review covers the problem of forming a diverting stoma during resections of the rectum with primary anastomosis. The incidence of rectal cancer tends to increase, and surgical resection remains the main method of treatment. Anastomotic leakage significantly increases the postoperative mortality. The most effective way to prevent severe complications is the formation of a diverting stoma. However, the indications, the choice of a specific technique and the timing of the stoma elimination are not clearly defined. This review discusses the state of the problem, special attention is paid to the choice of the level of stoma formation (ileostomy or transversostomy).

Keywords: rectal cancer; colorectal cancer; ileostomy; transversostomy; diverting stoma; anastomotic leakage.

For citation: Ivanov YV, Keshvedinova AA, Smirnov AV. A Diversion Stoma after Anterior Resection for Rectal Cancer. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(3):56–64. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract108920>

Submitted 21.06.2022

Revised 25.08.2022

Published 12.09.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Практически все страны мира, в том числе и Российская Федерация, отмечают рост числа злокачественных новообразований прямой кишки [1]. В общей структуре онкологических заболеваний колорек-

тальный рак занимает третье место в мире по частоте возникновения и второе — по смертности, при этом ожидается негативная тенденция к увеличению количества больных раком прямой кишки на 60% к 2030 году, что составит 2,2 млн новых случаев [2, 3].

Основным методом лечения колоректального рака остается хирургическое вмешательство, которое благодаря широкому внедрению сшивающих аппаратов в большинстве случаев удается закончить формированием анастомоза, а не наложением постоянно функционирующей стомы. Однако частота возникновения несостоятельности колоректальных и колоанальных анастомозов варьирует от 3 до 21%, что увеличивает послеоперационную летальность до 6–39% [4].

Для профилактики несостоятельности колоректального анастомоза (НКА) предложено множество методик, включая трансанальное дренирование выше зоны анастомоза, нанесение на линию швов клеевых композиций, установку защитной пленки в зоне анастомоза, «укрывание» зоны анастомоза прядью большого сальника, формирование проксимальной (превентивной) кишечной стомы [5–12]. Целесообразность применения последней широко описана в литературе.

Так, вероятность развития НКА в группе пациентов, которым не было выполнено наложение протективной стомы, в 2,1 раза выше, чем в группе пациентов, которым последняя была сформирована (22,2 против 11,1% соответственно), а риски развития перитонита и послеоперационной летальности у пациентов с НКА без проксимальной (превентивной) кишечной стомы в 4,7 раза выше (80 против 16,7%) [1]. Результаты метаанализа W. Gu и соавт. [13], включившего 8002 пациентов, в числе которых 3562 имели сформированную стому, подтверждено снижение риска развития НКА в 2 раза благодаря наличию проксимальной (превентивной) кишечной стомы.

Целесообразность рутинного выполнения превентивной илеостомы также подтверждают данные Афинского медицинского центра [14]. Так, из 256 прооперированных в плановом порядке пациентов с раком прямой кишки в 136 случаях была наложена илеостома. Как показал статистический анализ, в этой группе пациентов НКА развилась в 2,2% случаев и разрешилась при консервативном лечении. В то же время в группе пациентов без проксимальной (превентивной) кишечной стомы зарегистрировано 10% НКА, в 1,6% случаев потребовавших операции Гартмана, а в 1,6% приведших к летальному исходу [14].

По данным P. Matthiessen и соавт. [15], частота развития НКА в группе с выполненной стомой достигает 10,3%, без нее — 28%, что стало причиной экстренного оперативного вмешательства у 8,6% пациентов первой группы и у 25,4% — второй.

I. Gastinger и соавт. [16] утверждают, что частота развития НКА у пациентов с/без выполненной стомы одинакова и составляет ~14,4% среди прооперированных больных ($n=881$). Однако в группе с превентивными стомами НКА потребовала хирургического вмешательства в 3,6% случаев, при этом летальность была не выше 0,9%, в то время как в группе без проксимальной (превентивной) кишечной стомы эти показатели составили 10,1 и 2% соответственно.

При ультранизких передних резекциях прямой кишки у пациентов с предоперационной химиолучевой терапией применение превентивной стомы позволяло снизить частоту осложнений, связанных с НКА, до 0,8% [17].

Учитывая результаты приведенных исследований, применение стомы считается аргументированным для снижения рисков развития НКА.

ПОКАЗАНИЯ К ФОРМИРОВАНИЮ ПРЕВЕНТИВНОЙ СТОМЫ

В настоящее время ни в отечественной, ни в зарубежной литературе нет четко определенных показаний для формирования превентивной кишечной стомы. Авторы указывают, что данное решение в большей степени зависит от опыта хирурга и традиций клиники. Большинство хирургов утверждают, что наложение проксимальной (превентивной) кишечной стомы обязательно в тех случаях, когда выполняется низкая (до 10 см от края анального канала) и ультранизкая (до 6 см от края анального канала) передняя резекция прямой кишки с лимфодиссекцией и формированием низкого колоректального или колоанального анастомоза, а также в случаях, когда осложнением основного заболевания является компенсированная кишечная непроходимость [18–22].

Выбор методики

Уровень формирования превентивной кишечной стомы остается предметом дискуссий. Одни авторы отдают предпочтение наложению илеостомы, другие — колостомы. Так, в Государственном научном центре колопроктологии было проведено исследование, включившее 212 больных раком нижне-, средне- и верхнеампулярного отдела прямой кишки, которым было выполнено первичное формирование анастомоза и превентивной стомы и в дальнейшем оценено качество жизни с использованием шкалы тяжести социальной дезадаптации A.W. Gooszen. Среди них 86 пациентам сфор-

мировали петлевую трансверзостому при низкой передней резекции прямой кишки с наложением анастомоза циркулярным сшивающим аппаратом, а 126 — илеостому с формированием тазового резервуара и колоанального анастомоза. Ранние (до 30 дней после операции) осложнения выявлены только в группе пациентов с илеостомой: перистомальный дерматит вследствие подтекания жидкого кишечного содержимого из-под калоприемника (3,2% случаев), парез желудочно-кишечного тракта более 5 дней (5,5%). Поздние осложнения (после 30 дней с момента оперативного вмешательства), напротив, были определены только в группе пациентов с превентивной трансверзостомой: параколостомическая грыжа (1,2%), пролапс кишки через колостому (4,6%). Что касается качества жизни, 67% пациентов с трансверзостомой и 33% с илеостомой относились к 1-й группе незначительной самоизоляции и избегали общества не чаще 1 раза в неделю. В 4,2% случаев выявлены осложнения при закрытии трансверзостомы (консервативно купированный анастомозит, инфильтрат в области послеоперационной раны, кровотечение из зоны анастомоза), в 13,3% — при закрытии илеостомы (механическая кишечная непроходимость, длительный парез желудочно-кишечного тракта, несостоятельность тонкокишечного анастомоза с развитием перитонита). Послеоперационная летальность выявлена только в группе пациентов с превентивной илеостомой. По мнению авторов, петлевая трансверзостома является предпочтительным методом для отключения функционирующих отделов толстой кишки, несущих анастомоз [23, 24].

Сравнивая 60 пациентов с одним и другим выбранным методом стомирования, хирурги отделения общей хирургии Медицинского колледжа Калькутты отмечают, что больные с илеостомой ($n=37$) показывали более низкую субъективную оценку качества жизни, связанную с психологическим дискомфортом, сексуальной дисфункцией и общей неудовлетворенностью различными сферами жизни ($p=0,035$), чем пациенты с колостомой ($n=23$). Стомаассоциированные хирургические осложнения включали раздражение кожи (83,8% в группе илеостомий против 60,9% в группе колостомий); ретракцию стомы (10,8 против 8,7%); пролапс стомы (5,4 против 4,2%); возникновение парастомальных грыж (5,4 против 0% соответственно). Исследователи отмечают, что, помимо хирургических аспектов, особая роль должна от-

водиться организации так называемых школ, где доступно не только обучение, но и психологическая поддержка пациентов со стомами [25].

Противоположные данные получены M.A. Silva и соавт. [26]. Несмотря на то, что оба вида стом ухудшают качество жизни, пациенты в группе илеостомы испытывали меньше трудностей в повседневной жизни, гигиене и были менее ограничены в передвижении и выборе одежды. В то же время необходимость сексуального воздержания в данной группе возникала чаще.

Важной особенностью лапароскопической техники выполнения операций является то, что препарат с новообразованием удаляется через параректальный доступ, который в последующем служит для выведения трансверзостомы. При формировании илеостомы необходим дополнительный разрез, который, кроме косметического дефекта, в послеоперационном периоде приносит пациенту дополнительный психологический дискомфорт, связанный с болью и стрессом [27]. Ряд хирургов отмечает, что наложение трансверзостомы сопровождается только осложнениями, связанными со стомой (единичные осложнения в виде стойкого пареза кишечника и ранней спаячной кишечной непроходимости), а при наложении илеостомы отмечаются также электролитные и метаболические осложнения (до 50% случаев). В связи с этим больным пожилого возраста, а также с наличием сопутствующих заболеваний и водно-электролитных нарушений рекомендовано наложение колостомы [27, 28].

Особого внимания заслуживает нутритивный статус пациентов и возникающие диетические ограничения. Из 103 участников исследования в Бразилии (50,5% мужчин, 49,5% женщин; средний возраст $60,5\pm 12,9$ года) 63 (61,2%) имели колостому, 40 (38,8%) — илеостому. Антропометрические измерения и состав тела не свидетельствовали о дефиците питательных веществ и существенно не различались между группами, однако пациенты с илеостомой усваивали значительно меньше жира и ниацина, чем при колостомии ($p < 0,05$), что, вероятнее всего, связано с мальабсорбцией. Избегание еды вследствие нарушения герметичности калоприемника также было более распространено среди участников с илеостомой (20% против 4,8% с колостомой), а овощи и фрукты были отмечены как наиболее проблемные продукты [29].

В ретроспективное одноцентровое исследование X. Sun и соавт. [30] вошли 286 пациентов

с низкой передней резекцией прямой кишки, из них 82 (первая группа) с профилактической целью была сформирована илеостома, 204 (вторая группа) — колостома. Осложнения, связанные с наличием стомы, достоверно чаще наблюдались в первой группе пациентов (74,3 против 48,7%), что также подтверждено регрессионным анализом периоперационных осложнений по классификации Clavien–Dindo. Осложнения 2-й степени (необходимость парентерального питания, применения медицинских препаратов, переливания крови) чаще встречались у пациентов с илеостомой (43,9 против 13,5%; $p < 0,01$), в то время как осложнения 1-й степени (любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода, не требующее медикаментозного или хирургического лечения) и 3a–3b степеней (необходимость эндоскопического, хирургического или лучевого лечения) — одинаково часто в обеих исследуемых группах. Таким образом, исследователи склонны утверждать, что трансверзостомия является наиболее предпочтительным методом [30].

В ретроспективном исследовании, проведенном в Германии, проанализированы 148 историй болезни пациентов с выполненными стомами по поводу рака прямой кишки, из них 55 с илеостомами и 93 с трансверзостомами. Частота возникновения парастомальных грыж статистически незначима (20 и 22,6% соответственно), а частота раздражения кожи гораздо выше в группе пациентов с илеостомией (9,1 против 1,1%). Это единственный отмеченный хирургами фактор различия послеоперационных исходов у пациентов, остальные показатели были сопоставимы [31]. В то же время в проспективном многоцентровом обсервационном исследовании (2729 пациентов с выполненной низкой передней резекцией), организованном Институтом управления качеством оперативной медицины в Магдебурге (Германия), наложено 818 стом, из них 636 были закрыты (407 илеостом и 229 колостом). Отмечено, что осложнения достоверно чаще связаны именно с послеоперационным периодом закрытия различного уровня стом. Так, общая частота развития специфических осложнений в группе колостом составила 13,1%, в группе илеостом — 18,7%. Примечательно, что развитие несостоятельности наблюдалось только после закрытия илеостом (2,2%), а риск возникновения кишечной непроходимости отмечался в 4,2% случаев. Следует также обратить внимание, что проведение пред- или послеоперационной лучевой терапии

несет риски развития лучевого энтерита, что дополнительно свидетельствует в пользу выведения колостомы [16]. С.Д. Klink и соавт. [32] в своем исследовании аргументировали применение илеостомы ввиду экономической целесообразности, несмотря на то, что эти пациенты в 15% случаев страдают от дерматита и почечной недостаточности.

На базе больницы Пекинского объединенного медицинского колледжа (Китай) с января 2014 г. по декабрь 2018 г. были проанализированы и систематизированы клинические данные 208 историй болезни. Все пациенты были с первичным раком прямой кишки, получали неоадьювантную химиотерапию после проведенного хирургического вмешательства (лапароскопическая техника) и перенесли операцию с наложением первичного колоректального анастомоза и превентивную стомию. По методам стомирования пациенты были разделены на группу защитной трансверзостомии ($n=148$) и группу илеостомии ($n=60$). Согласно полученным результатам, среди 208 пациентов наблюдалось всего 28 (13,5%) случаев НКА, из них 2 (7,1%) с поздним (более 30 дней после вмешательства) и 26 — ранним началом (до 30 дней со дня операции). Среди ранних случаев НКА только консервативная терапия потребовалась 26 (100%) пациентам. Частота НКА в группах с защитной колостомой и илеостомой (12,8 против 15,0%; $p=0,679$) не имела статистической значимости. Не найдено существенной разницы и между исследуемыми группами по времени пребывания в больнице, удаления дренажей и закрытия стомы ($p > 0,05$). В группе защитной поперечной колостомии частота дисбаланса кишечной флоры (6,8 против 40,0%; $p < 0,001$), развившихся почечной недостаточности (0 против 8,3%; $p=0,002$) и перистомального дерматита (12,8 против 33,3%) была ниже, чем в группе защитной илеостомии [33].

Частота повторных госпитализаций по поводу дегидратации и почечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде после создания илеостомы колеблется от 17 до 36%, при этом возраст старше 50 лет является независимым предиктором повторной госпитализации по поводу почечной недостаточности [34].

В госпитале Медицинского колледжа Шер-и-Бангла (Барисал, Бангладеш) были оценены результаты 60 пролеченных пациентов. Группы включали по 30 пациентов с выполненной колостомией и илеостомией соответственно. Время до начала функционирования колостомы занимало в сред-

нем 4,5 дней, илеостомы — 2 дня при идентичной поддерживающей терапии ($p < 0,001$). Несостоятельность первичного колоректального анастомоза, подтвержденная рентгенологическими методами, отмечена у 1 (3%) пациента с илеостомией и у 3 (10%) с колостомией, что потребовало более длительного пребывания пациентов в стационаре и повлекло дополнительные затраты. Аналогичные и сопоставимые данные получены также при анализе послеоперационных осложнений после закрытия стомы. Таким образом, в данном медицинском учреждении приемлемым считается выполнение илеостомии [34].

Другая группа исследователей проанализировала 462 истории болезни пациентов, прооперированных в объеме низкой передней резекции прямой кишки по поводу колоректального рака. Только 167 пациентам была наложена стома, из них илеостома в 107 случаях, колостома — в 60. По данным ретроспективной оценки, уровень послеоперационной летальности не зависит от выбора метода наложения или сроков закрытия стомы. Однако имеются существенные различия в осложнениях, связанных непосредственно с уровнем выполнения превентивной стомы. Так, в группе пациентов с колостомой частота пролапса выше в 2,7 раза (3,7 против 10%), развитие парастомальных грыж — в 4,6 раз (1,8 против 8,3%), а ретракция стомы встречалась исключительно в данной группе и составила 5%. В то же время значимая дегидратация отмечена только у пациентов с илеостомами (3,7%). Всего зафиксировано 31 осложнение в группе колостомы (21 пациент; 35%) и 24 — в группе пациентов с илеостомой (20; 19%), что позволяет считать приоритетным выполнение именно илеостомии [35].

W.L. Law и соавт. [36] сравнили применение трансверзостомии и илеостомии при передних резекциях прямой кишки. Ключевым аспектом выбора метода трансверзостомии авторы назвали вероятность развития пареза и кишечной непроходимости, которая при колостомии составила 2,6%, при илеостомии — 16,6%.

В опубликованных в открытом доступе метаанализах имеются разные выводы. Одни авторы указывают на отсутствие различий в послеоперационных осложнениях и превалировании выбора той или иной методики стомирования. Другие исследователи, учитывая как осложнения при формировании или закрытии стомы, так и частоту амбулаторных обращений пациентов, свидетельствуют в пользу колостомии [37–38].

В метаанализе A. Chudner и соавт. [39], включившем 6 когортных и 2 рандомизированных контролируемых исследования с общим числом пациентов 1451 (821 с илеостомией, 630 с колостомией), авторы, учитывая все периоперационные риски и осложнения, все же рекомендуют дополнять переднюю резекцию прямой кишки илеостомией с пред- и послеоперационной регидратацией и интраоперационной профилактикой спаечного процесса. В группе исследуемых пациентов с илеостомой значительно чаще встречались осложнения, связанные с обезвоживанием и кишечной непроходимостью, а в группе с колостомой — ее пролапс и ретракция, парастомальные и послеоперационные грыжи [39].

В работах J. Chen и соавт. [40], в частности в метаанализе [41], включающем 12 исследований, при оценке периоперационных осложнений среди 745 пациентов с колостомами и 942 с илеостомами получены следующие результаты: развитие НКА одинаково в обеих группах (2,5 и 2,6% соответственно), но пролапс стомы чаще встречается при колостоме (6 против 0,7%), как и развитие парастомальных грыж (3,4 против 1,9%) и наличие раневой инфекции (7,1 против 1,9%). При илеостоме вероятность пареза и кишечной непроходимости выше (3,2 против 1,2%). Эти различия позволили авторам рекомендовать наложение илеостомы.

F. Rondelli и соавт. [42] опубликовали метаанализ 1529 пациентов (635 с колостомой, 894 с илеостомой), проведя характеристику по 4 основным группам результатов данных исследований. Первая группа результатов, которая касалась осложнений, связанных с выбором уровня стомы, показала, что развитие раневой инфекции и дегидратации не имеет существенных различий в группах, хотя у пациентов с колостомой эти показатели все-таки ниже. Анализ второй группы результатов, связанной с осложнениями самой стомы (развитие пролапса, сепсиса, парастомальных грыж, ретракции, стеноза и кровоизлияний), показал, что развитие пролапса и сепсиса значительно реже встречается при выполнении илеостомии. Третья группа результатов затрагивала такие исходы ликвидации стомы, как развитие несостоятельности анастомоза, фистулы, раневые инфекции, появление послеоперационных грыж: ни одна из процедур не имела приоритета. Анализ четвертой группы осложнений, связанных с развитием кишечной непроходимости и раздражением кожи, также не продемонстрировал значимых различий [42].

В метаанализе P. Lertsithichai и P. Rattanapichart [43] показано, что при формировании колостомы пациенты чаще страдают от стомаассоциированных осложнений (парастомальная фистула или грыжа, пролапс, раздражение кожи), в то время как пациенты с илеостомой испытывают основные трудности именно с ее закрытием (развитие раневой инфекции, появление кишечных свищей, парез или непроходимость кишечника). По результатам исследования K.F. Güenaga и соавт. [44], единственным статистически значимым стомаассоциированным осложнением является пролапс, который в группе пациентов с илеостомой встречается в 8,5 раз реже.

Сроки ликвидации стом

Оптимальные сроки ликвидации стомы широко варьируют и еще четко не определены в литературе. Так, одни исследователи указывают срок 10 нед как для илеостом, так и колостом [20, 21], другие — на период от 6 мес после проведения химиотерапии [29].

В ретроспективном исследовании T. Yin и соавт. [34] всем больным раком прямой кишки с проведенной неоадьювантной химиотерапией ($n=103$) была выполнена тотальная мезоректумэктомия. Средние сроки закрытия стомы составили 129 (от 58 до 326) дней, при этом пациенты с колостомией обычно ждали дольше, чем с илеостомией (173 дня против 115). Согласно проведенному анализу, закрытие стомы до 109-го дня есть фактор риска развития послеоперационных осложнений. Определено также, что оптимальный срок закрытия стомы составляет 3–6 мес, а увеличение этого периода в случае илеостомы оказывает негативное влияние на развитие послеоперационных осложнений [34].

M.W. Zhou и соавт. [45] в своем ретроспективном исследовании пришли к выводу, что у пациентов с ранним (60–120 дней) или поздним (150–220 дней) закрытием илеостомы нет существенной разницы в возникновении послеоперационных осложнений. Это характеризует отсутствие преимущества отсроченного закрытия илеостом, позволяет проводить их раннюю ликвидацию, что улучшает качество жизни пациентов.

Группа исследователей из Дании и Швеции сравнила результаты 55 наблюдений раннего (8–13 дней) и 57 — позднего (более 12 нед) закрытия илеостом. Все пациенты проходили наблюдение в течение 12 мес. Только одному больному было выполнено

повторное оперативное вмешательство в связи с несостоятельностью вновь сформированного анастомоза в группе раннего закрытия. Однако общее число пациентов с различными осложнениями в группах было одинаковым (по 7%), что позволило исследователям рекомендовать процедуру раннего закрытия илеостом [46].

По данным С.М. Bailey и соавт. [47], у 8% пациентов в течение 4 лет стомы не закрываются ввиду личного желания пациента, метастатического поражения или смерти больного. F. Herrle и соавт. [48] в своем исследовании пришли к выводу, что проведение неоадьювантной химиотерапии увеличивает сроки закрытия стом вдвое. По результатам работы T. Mala и A. Nesbakken [49], 13% превентивных стом не ликвидируются.

Сроки ликвидации колостом в отечественной литературе также варьируют. Некоторые хирурги предпочитают раннее (в сроки от 2 нед до 1 мес) закрытие после низкой передней резекции, другие — позднее (от 2 мес до 1 года). Оптимальным же является срок от 2 до 4 мес после первичного оперативного вмешательства [50].

В случае если у пациента наблюдаются прогрессирование заболевания, рецидив опухоли, несостоятельность колоректального или колоанального анастомоза, IV стадия заболевания, декомпенсация сопутствующих заболеваний, от ликвидации стомы стоит отказаться. При этом следует помнить, что каждая четвертая превентивная стома может оказаться постоянной [51, 52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор методики наложения превентивной стомы определяется оперирующим хирургом с учетом персонализированного подхода к конкретному пациенту. Оптимальным способом стомирования, учитывая послеоперационные риски и приведенные данные литературы, на наш взгляд, является колостома (трансверзостома) для пациентов высокого риска рецидива. Молодым пациентам безотягощенного анамнеза возможно выполнение илеостомии, но необходимо учитывать риски дегидратации. Средние сроки закрытия протекционных стом — от 3 до 6 мес.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Ю.В. Иванов — идея и концепция обзора, написание текста, корректура текста; А.А. Кешвединова, А.В. Смирнов — анализ литературы, написание текста. Авторы подтверждают

соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (авторы внесли равноценный вклад в разработку дизайна и подготовку рукописи статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. Yu.V. Ivanov — the idea and concept of the review, manuscript editing, text proof-reading; A.A. Keshvedinova, A.V. Smirnov — literature analysis, manuscript editing. The 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.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России (шифр «Колоректальный рак»).

Funding source. The work was carried out within the framework of the state task of the FMBA of Russia (code “Colorectal cancer”).

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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Царьков П.В., Тулина И.А., Цугуля П.Б., и др. Выбор метода формирования превентивной кишечной стомы после резекции прямой кишки: протокол проспективного многоцентрового рандомизированного клинического исследования // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017. Т. 27, № 2. С. 102–110. [Tsarkov PV, Tulina IA, Tsugulya PB, et al. Selection of a method for the formation of a preventive intestinal stoma after rectal resection: protocol of a prospective multicenter randomized clinical trial. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(2):102–110. (In Russ).]
2. Старостин Р.А., Гатауллин Б.И., Валитов Б.Р., Гатауллин И.Г. Колоректальный рак: эпидемиология и факторы риска // *Поволжский онкологический вестник*. 2021. Т. 12, № 4. С. 52–59. [Starostin RA, Gataullin BI, Valitov R, Gataullin IG. Colorectal cancer: epidemiology and risk factors. *Volga Oncological Bulletin*. 2021;12(4):52–59. (In Russ).]
3. Макимбетов Э.К., Салихар Р.И., Туманбаев А.М., и др. Эпидемиология рака в мире // *Современные проблемы науки и образования*. 2020. № 2. С. 168. [Makimbetov EK, Salekhard RI, Tumanbayev AM, et al. Epidemiology of cancer in the world. *Modern Problems Science Education*. 2020;(2):168. (In Russ).] doi: 10.17513/spno.29718
4. Половинкин В.В., Порханов В.А., Хмелик С.В., и др. Превентивная стома после низких передних резекций прямой кишки: улучшаем результаты или перестраховываемся? // *Колопроктология*. 2016. № 1. С. 16–21. [Polovinkin VV, Porkhanov VA, Khmelik SV, et al. Preventive stoma after low anterior rectal resections: are we improving the results or are we being reinsured? *Coloproctology*. 2016;(1):16–21. (In Russ).]
5. Hüser N, Michalski CW, Erkan M, et al. Friess. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. *Ann Surg*. 2008;248(1):52–60. doi: 10.1097/SLA.0b013e318176bf65
6. Hamabe A, Ito M, Nishigori H, et al. Preventive effect of diverting stoma on anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection with double stapling technique reconstruction applied based on risk stratification. *Asian J Endoscopic Sur*. 2018; 11(3):220–226. doi: 10.1111/ases.12439
7. Marusch F, Koch A, Schmidt U, et al. Value of a protective stoma in low anterior resections for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(9):1164–1171. doi: 10.1007/s10350-004-6384-9
8. Wu SW, Ma CC, Yang Y. Role of protective stoma in low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterology*. 2014;20(47):18031–18037. doi: 10.3748/wjg.v20.i47.18031
9. Rondelli F, Avenia S, De Rosa M, et al. Efficacy of a transanal drainage tube versus diverting stoma in protecting colorectal anastomosis: a systematic review and meta-analysis. *Surgery Today*. 2022. doi: 10.1007/s00595-021-02423-1
10. Eberl T, Jagoditsch M, Klingler A, Tschmelitsch J. Risk factors for anastomotic leakage after resection for rectal cancer. *Am J Surgery*. 2008;196(4):592–598. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.10.023
11. Shigeta K, Okabayashi K, Baba H, et al. A meta-analysis of the use of a transanal drainage tube to prevent anastomotic leakage after anterior resection by double-stapling technique for rectal cancer. *Surgical Endoscopy*. 2016;30(2):543–550. doi: 10.1007/s00464-015-4237-3
12. Zhao WT, Hu FL, Li YY, et al. Use of a transanal drainage tube for prevention of anastomotic leakage and bleeding after anterior resection for rectal cancer. *World J Surgery*. 2013;37(1):227–232. doi: 10.1007/s00268-012-1812-9
13. Gu WI, Wu SW. Meta-analysis of defunctioning stoma in low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer: evidence based on thirteen studies. *World J Surgical Oncology*. 2015;13:9. doi: 10.1186/s12957-014-0417-1
14. Chude GG, Rayate NV, Patris V, et al. Defunctioning loop ileostomy with low anterior resection for distal rectal cancer: should we make an ileostomy as a routine procedure? A prospective randomized study. *Hepato-gastroenterology*. 2008;55:1562–1567.
15. Matthiessen P, Hallböök O, Rutegard J, et al. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Annals Surgery*. 2007;246(2):207–214. doi: 10.1097/SLA.0b013e3180603024
16. Gastinger I, Marusch F, Steinert R, et al. Protective defunctioning stoma in low anterior resection for rectal carcinoma. *British J Surgery*. 2005;92(9):1137–1142. doi: 10.1002/bjs.5045
17. Seo SI, Yu CS, Kim GS, et al. The role of diverting stoma after an ultra-low anterior resection for rectal cancer. *Annals Coloproctology*. 2013;29(2):66–71. doi: 10.3393/ac.2013.29.2.66
18. Хубезов Д.А. Показания к выполнению превентивной стомы при передней резекции прямой кишки // *Колопроктология*. 2009. № 4. С. 39–43. [Khubezov DA. Indications for performing a preventive stoma with anterior rectal resection. *Coloproctology*. 2009;(4):39–43. (In Russ).]
19. Петряшев А.В., Шишкина Г.А., Плотников Ю.В., и др. Применение превентивных стом в хирургическом лечении колоректального рака // *Онкологическая колопроктология*. 2016. Т. 6, № 3. С. 29–33. [Petryashev AV, Shishkina GA, Plotnikov YV, et al. The use of preventive stomas in the surgical treatment of colorectal cancer. *Oncological Coloproctology*. 2016;6(3): 29–33. (In Russ).] doi: 10.17650/2220-3478-2016-6-3-29-33
20. Mrak K, Uranitsch S, Pedross F, et al. Diverting ileostomy versus no diversion after low anterior resection for rectal cancer: a prospective, randomized, multicenter trial. *Surgery*. 2016;159(4):1129–1139. doi: 10.1016/j.surg.2015.11.006
21. Salamone G, Licari L, Agrusa A, et al. Usefulness of ileostomy defunctioning stoma after anterior resection of rectum on prevention of anastomotic leakage. A retrospective analysis. *Annali Italiani Chirurgia*. 2016;87(2):155–160.

22. Ahmad NZ, Abbas MH, Khan SU, Parvaiz A. A meta-analysis of the role of diverting ileostomy after rectal cancer surgery. *Int J Colorectal Disease*. 2021;36(3):445–455. doi: 10.1007/s00384-020-03771-z
23. Севостьянов С.И., Чернышов С.В. Сравнение качества жизни больных, перенесших превентивную трансверзостомию и илеостомию // *Колопроктология*. 2006. № 3. С. 40–44. [Sevostyanov SI, Chernyshov SV. Comparison of the quality of life of patients who underwent preventive transversostomy and ileostomy. *Coloproctology*. 2006;(3):40–44. (In Russ).]
24. Воробьев Г.И., Севастьянов С.И., Чернышев С.В. Выбор оптимального вида превентивной кишечной стомы // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2007. № 17. С. 69–74. [Vorobyev GI, Sevastyanov SI, Chernyshev SV. Choosing the optimal type of preventive intestinal stoma. *Russ J Gastroenterology Hepatology, Coloproctology*. 2007;17(2):69–74. (In Russ).]
25. Sarkar S. Quality of life outcomes in patients with colostomy and ileostomy, with reference to psychosocial problems and surgical complications. *J Evolution Med Dental Sci*. 2018; 7(49):5292–5297.
26. Silva M, Ratnayake G, Deen K. Quality of life of stoma patients: temporary ileostomy versus colostomy. *World J Sur*. 2003;27(4):421–424. doi: 10.1007/s00268-002-6699-4
27. Родимов С.В., Хубезов Д.А., Пучков Д.К., и др. Выбор превентивного стомирования при формировании низких коло ректальных анастомозов // *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 5. С. 10. [Rodimov SV, Khubezov DA, Puchkov DK, et al. The choice of preventive stomatology in the formation of low colorectal anastomoses. *Modern Problems Sci Education*. 2016;(5):10. (In Russ).]
28. Amelung FJ, Van't Hullenaar CP, Verheijen PM, Consten EC. [Ileostomy versus colostomy: which is preferable? (In Dutch)]. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*. 2017;161:D788.
29. Oliveira AL, Moraira AP, Netto M, Leito I. A cross-sectional study of nutritional status, diet, and dietary restrictions among persons with an ileostomy or colostomy. *Ostomy Wound Managment*. 2018;64(5):18–29.
30. Sun X., Han H., Qiu H., et al. Xiao Comparison of safety of loop ileostomy and loop transverse colostomy for low-lying rectal cancer patients undergoing anterior resection: a retrospective, single institution, propensity score-matched study. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2020. doi: 10.1111/ajco.13322
31. Prassas D, Vossos V, Rehders A, et al. Loop ileostomy versus loop colostomy as temporary deviation after anterior resection for rectal cancer. *Langenbeck's Archives Sur*. 2020;405(8): 1147–1153. doi: 10.1007/s00423-020-01940-w
32. Klink CD, Lioupis K, Binnebösel M, et al. Diversion stoma after colorectal surgery: loop colostomy or ileostomy? *Int J Colorectal Disease*. 2011;26(4):431–436. doi: 10.1007/s00384-010-1123-2
33. Qiu XY, Li YH, Lin GL et al. [Protective colostomy and protective ileostomy for the prevention of anastomotic leak in patients with rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and radical surgery (In Chinese)]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2021;24(6):523–529. doi: 10.3760/cma.j.cn.441530-20210304-00100.
34. Yin T, Tsai H, Yang P, et al. Early closure of defunctioning stoma increases complications related to stoma closure after concurrent chemoradiotherapy and low anterior resection in patients with rectal cancer. *World J Surgical Oncology*. 2018;15(1):80. doi: 10.1186/s12957-017-1149-9
35. Rullier E, Le Toux N, Laurent C, et al. Loop ileostomy versus loop colostomy for defunctioning low anastomoses during rectal cancer surgery. *World J Surgery*. 2001;25(3):P.274–278. doi: 10.1007/s002680020091
36. Law WL, Chu KW, Choi HK. Randomized clinical trial comparing loop ileostomy and loop transverse colostomy for faecal diversion following total mesorectal excision. *British J Sur*. 2002;89(6):704–708. doi: 10.1046/j.1365-2168.2002.02082.x
37. Dua R, Zhou J, Tong G, et al. Postoperative morbidity and mortality after anterior resection with preventive diverting loop ileostomy versus loop colostomy for rectal cancer: A updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Sur Oncology*. 2021;47(7):1514–1525. doi: 10.1016/j.ejso.2021.01.030
38. Gavriilidis P, Azoulay D, Taflampas P. Loop transverse colostomy versus loop ileostomy for defunctioning of colorectal anastomosis: a systematic review, updated conventional meta-analysis, and cumulative meta-analysis. *Sur Today*. 2019;49(2):108–117. doi: 10.1007/s00595-018-1708-x
39. Chudner A, Gachabayov M, Dyatlov A, et al. The influence of diverting loop ileostomy vs. colostomy on postoperative morbidity in restorative anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Langenbeck's Archives Sur*. 2019;404(2):129–139. doi: 10.1007/s00423-019-01758-1
40. Chen J, Zhang Y, Jiang C, et al. Temporary ileostomy versus colostomy for colorectal anastomosis: evidence from 12 studies. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(5):556–562. doi: 10.3109/00365521.2013.779019
41. Chen J, Wang DR, Zhang JR, et al. Meta-analysis of temporary ileostomy versus colostomy for colorectal anastomoses. *Acta Chirurgica Belgica*. 2013;113(5):330–339.
42. Rondelli F, Reboldi P, Rulli A, et al. Loop ileostomy versus loop colostomy for fecal diversion after colorectal or coloanal anastomosis: a meta-analysis. *Int J Colorectal Disease*. 2009; 24(5):479–488. doi: 10.1007/s00384-009-0662-x
43. Lertsithichai P, Rattanapichart P. Temporary ileostomy versus temporary colostomy: a meta-analysis of complications. *Asian J Sur*. 2004;27(3):202–210. doi: 10.1016/S1015-9584(09)60033-6
44. Güenaga KF, Lustosa SA, Saad SS, et al. Ileostomy or colostomy for temporary decompression of colorectal anastomosis: systematic review and meta-analysis. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2004;23(3):294–303. doi: 10.1590/s0102-86502008000300014
45. Zhou MW, Wang ZH, Chen ZY, et al. Advantages of early preventive ileostomy closure after total mesorectal excision surgery for rectal cancer: an institutional retrospective study of 123 consecutive patients. *Digestive Sur*. 2017;34(4):305–311. doi: 10.1159/000452676
46. Danielsen AK, Park J, Jansen JE, et al. Early closure of a temporary ileostomy in patients with rectal cancer. *Annals Sur*. 2017;265(2):284–290. doi: 10.1097/SLA.0000000000001829
47. Bailey CM, Wheeler JM, Birks M, Farouk R. The incidence and causes of permanent stoma after anterior resection. *Colorectal Dis*. 2003;5(4):331–334. doi: 10.1046/j.1463-1318.4.s1.1_78.x
48. Herrle F, Sandra-Petrescu F, Weiss C, et al. Quality of life and timing of stoma closure in patients with rectal cancer undergoing low anterior resection with diverting stoma: a multicenter longitudinal observational study. *Dis Colon Rectum*. 2016; 59(4):281–290. doi: 10.1097/DCR.0000000000000545
49. Mala T, Nesbakken A. Morbidity related to the use of a protective stoma in anterior resection for rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2008;10(8):785–788. doi: 10.1111/j.1463-1318.2007.01456.x
50. Майстренко Н.А., Хватов А.А., Сазонов А.А., Петров С.Н. Превентивная колостомия в плановом хирургическом лечении больных раком прямой кишки // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2015. Т. 174, № 4. С. 24–29. [Maistrenko NA, Khvatov AA, Sazonov AA, Petrov SN. Preventive colostomy in planned surgical treatment of patients with rectal cancer. *Bulletin Surgery named after I.I. Grekov*. 2015;174(4):24–29. (In Russ).]
51. Алексеев М.В., Щельгин Ю.А., Рыбаков Е.Г. Факторы риска, влияющие на отказ от ликвидации превентивной стомы у больных раком прямой кишки: уни- и мультивариантный анализы // *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова*. 2021. № 2. С. 40–47. [Alekseev MV, Shelygin YA, Rybakov EG. Risk factors influencing the refusal to eliminate preventive stoma in patients with rectal cancer: uni- and multivariate analyses. *Surgery Magazine named after N.I. Pirogov*. 2021;(2):40–47. (In Russ).]
52. Holmgren K, Hultberg KD, Haapamäki MM, et al. High stoma prevalence and stoma reversal complications following anterior resection for rectal cancer: a population-based multi-centre study. *Colorectal Dis*. 2017;19(12):1067–1075. doi: 10.1111/codi.13771

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Смирнов Александр Вячеславович, к.м.н.;
адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28;
е-mail: alvsmirnov@mail.ru; eLibrary SPIN: 5619-1151;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3897-8306>

Соавторы:

Иванов Юрий Викторович, д.м.н., профессор;
е-mail: ivanovkb83@yandex.ru; eLibrary SPIN: 3240-4335;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-4194>

Кешвединова Айше Абляйевна;

е-mail: Aishe1998@mail.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Alexander V. Smirnov, MD, PhD;
address: 28, Orechovy boulevard, Moscow, 115682, Russia;
е-mail: alvsmirnov@mail.ru; eLibrary SPIN: 5619-1151;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3897-8306>

Co-authors:

Yuri V. Ivanov, MD, PhD, Professor;
е-mail: ivanovkb83@yandex.ru; eLibrary SPIN: 3240-4335;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-4194>

Aishe A. Keshvedinova;

е-mail: Aishe1998@mail.ru

ЛЕГОЧНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ ЛЕГКИХ (ОБЗОР ДАННЫХ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, НАЦИОНАЛЬНЫХ И МЕЖДУНАРОДНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ)

© Т.Н. Биличенко^{1, 2}

¹ Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

² Лечебно-реабилитационный центр «Подмосковье», Москва, Российская Федерация

В обзоре изложены данные рандомизированных клинических исследований, систематических обзоров, международных и национальных клинических рекомендаций по проблеме легочной реабилитации при хронических болезнях легких. В анализ включены результаты исследований, вошедших в базы данных eLibrary, Medline, PubMed и библиотеки Cochrane, по проблеме патофизиологии, методов физической реабилитации при хронических болезнях легких. При анализе учитывались мнения представленных в обзоре экспертных групп разработчиков клинических рекомендаций: Российского респираторного общества, Европейского респираторного общества, Американского торакального общества. Данные исследований подтверждают клиническую эффективность методов физической реабилитации при хронической болезни легких, учитывающих уникальные потребности сложного пациента. Легочная реабилитация повышает физическую активность, качество жизни, связанное со здоровьем, снижает частоту обострений и смертность пациентов с хроническими болезнями легких. Повышение доступности и совершенствование программ легочной реабилитации с учетом индивидуальной оценки физических возможностей пациента увеличит использование этого метода лечения.

Ключевые слова: легочная реабилитация; хронические болезни легких; физическая активность; качество жизни.

Для цитирования: Биличенко Т.Н. Легочная реабилитация при хронических болезнях легких (обзор данных рандомизированных клинических исследований, национальных и международных рекомендаций). *Клиническая практика*. 2022;13(3):65–78. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract111742>

Поступила 06.09.2022

Принята 20.09.2022

Опубликована 30.09.2022

Список сокращений

БА — бронхиальная астма	РКИ — рандомизированные клинические исследования
БЭ — бронхоэктазы	ХБЛ — хронические болезни легких
ИЗЛ — интерстициальное заболевание легких	ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ИТ — интервальные тренировки	ЧНМС — чрескожная нервно-мышечная электростимуляция
ЛАГ — легочная артериальная гипертензия	
ЛР — легочная реабилитация	
МВ — муковисцидоз	

ВВЕДЕНИЕ

Определение легочной реабилитации (ЛР) как отдельного направления науки в соответствии с современным пониманием проблемы наиболее полно было сформулировано Европейским респи-

раторным обществом (European Respiratory Society, ERS) и Американским торакальным обществом (American Thoracic Society, ATS) [1].

Легочная реабилитация — это комплекс методов лечения людей с хроническими болезнями лег-

PULMONARY REHABILITATION OF CHRONIC PULMONARY DISEASES (THE REVIEW OF CLINICAL TRIALS, NATIONAL AND INTERNATIONAL RECOMMENDATIONS)

© T.N. Bilichenko^{1,2}

¹ Federal Pulmonology Research Institute, Moscow, Russian Federation

² Medical and rehabilitation center "Podmoskov'e", Moscow, Russian Federation

The review of data from randomized clinical trials, results of systematic reviews, international and national clinical recommendations on the problem of pulmonary rehabilitation in chronic pulmonary disease was carried out. This analysis of the studies included the databases eLibrary, Medline, PubMed and Cochrane libraries on the problem of pathophysiology and methods of physical rehabilitation of chronic pulmonary disease. The analysis took into account the opinions of expert groups of clinical recommendations developers of the Russian respiratory society, the European respiratory society, and the American thoracic society, presented in this review. The data of studies confirm the clinical effectiveness of physical rehabilitation methods for chronic pulmonary disease that take into account the unique needs of a complex patient. Pulmonary rehabilitation improves the physical activity, quality of life associated with health, reduces the incidence of exacerbations and mortality of patients with chronic pulmonary disease. Increasing the availability and improving pulmonary rehabilitation programs based on individual assessment of the patient's physical capabilities will increase the use of this method of treatment.

Keywords: pulmonary rehabilitation; chronic pulmonary disease; physical activity; quality of life.

For citation: Bilichenko TN. Pulmonary Rehabilitation of Chronic Pulmonary Diseases (the Review of Clinical Trials, National and International Recommendations). *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(3): 65–78. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract111742>

Submitted 06.09.2022

Revised 20.09.2022

Published 30.09.2022

ких (ХБЛ), адаптированный к конкретному пациенту на основе тщательной предварительной оценки его здоровья, включающий физические тренировки (но не ограничивающийся ими), образование пациента и изменение его поведения, направленное на улучшение физического и психологического состояния и сохранение достигнутых положительных результатов. Развитие и применение методов реабилитации при ХБЛ специалистами разных стран значительно увеличило понимание их эффективности и пользы для пациента. В реализации программы ЛР принимает участие команда врачей и других медицинских работников, активно взаимодействующих между собой: пульмонологи, терапевты, физиотерапевты и специалисты по лечебной физкультуре, психологи, диетологи и социальная служба. Для конкретного пациента разрабатывается индивидуальная программа ЛР на основании стандартной оценки исходных показателей здоровья и коморбидных состояний. В процессе ЛР регулярно проводится текущая оценка состояния пациента на основании аналогичных методов, и при необходи-

мости проводится коррекция режима физических тренировок. Программа реабилитации может начинаться на любой стадии заболевания, как в период клинической стабильности, так и во время или сразу после обострения, и позволяет следить за всем клиническим течением болезни человека [2]. Интеграция служб обеспечения медицинской помощи улучшает доступность, качество, эффективность ЛР и удовлетворенность пациента. В процессе ЛР происходит обучение и изменение поведения пациента, направленное на сохранение здоровья, что очень важно для оптимизации и сохранения положительного результата от любого вмешательства.

Для осуществления программы восстановительного лечения важен правильный выбор лекарственной терапии в соответствии с тяжестью заболевания [3]. Это позволит правильно определить объем физических упражнений, адекватный состоянию пациента, для использования функциональных резервов дыхательной системы и максимально полного восстановления нарушенной функции легких или ее компенсации.

Нарушения питания часто встречаются при различных ХБЛ, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхоэктазы (БЭ), муковисцидоз (МВ), интерстициальный фиброз и рак легких, и имеют важные клинические последствия [4]. Именно поэтому систематическая антропометрия, или оценка состава тела, должна проводиться у всех пациентов с ХБЛ, особенно после периодов обострения, когда недоедание становится более выражено. Нарушение питания часто включает потерю мышечной массы, что является важным фактором возникновения мышечной дисфункции и легко обнаруживается с помощью специальной оценки мышечной силы и выносливости. Как нарушения питания, так и мышечная дисфункция, негативно влияют на качество жизни и прогноз пациентов, являются результатом взаимодействия нескольких факторов, включая курение табака, низкую физическую активность (сидячий образ жизни), системное воспаление и дисбаланс между энергоснабжением и потребностью, что приводит к отрицательному балансу между расщеплением и синтезом белка.

ЛЕГОЧНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ: ДОСТУПНОСТЬ ЭФФЕКТИВНЫХ СПОСОБОВ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОГРАММ

Легочная реабилитация при хронической обструктивной болезни легких

Пациенты с ХОБЛ чаще других направляют на ЛР [5–7]. Понимание патофизиологии ХОБЛ и комплекса его системных проявлений в сочетании с сопутствующими расстройствами подтвердили, что ЛР более эффективна, если она начинается во время или в кратчайшие сроки после госпитализации в период обострения и продолжается в период ремиссии заболевания на фоне соответствующей терапии. Терапевтические подходы включают улучшение образа жизни, коррекцию питания и прием пищевых добавок, а также обучение, направленное на коррекцию нарушений.

Для пациентов с ХОБЛ характерна плохая переносимость физических нагрузок, которая связана с нарушением вентиляционной функции легких обструктивного типа, повышением нагрузки на дыхательную мускулатуру и их дисфункцией, нарушением легочного газообмена, сердечной дисфункцией. Тягостное ощущение одышки вызывает тревогу, депрессию и снижает мотивацию к физическим тренировкам. Вследствие обструкции выдыхаемого воздушного потока и динамической гипервоз-

душности отмечается ограничение максимального объема вентиляции. Кислородотерапия во время физических упражнений при гипоксемии и без нее позволяет проводить тренировки более высокой интенсивности в связи со снижением давления в легочной артерии, подавлением активности каротидных телец и уменьшением продукции молочной кислоты, приводящих к дозозависимому урежению частоты дыхания. Следствием этого является уменьшение динамической гипервоздушности [8].

Многообразие методов ЛР, которые можно применять при ХОБЛ, позволяет формировать эффективную реабилитационную программу на основании сочетания индивидуального и группового подходов при ведении данной категории пациентов. Тренировка выносливости в виде езды на велосипеде или ходьбы — наиболее часто применяемые модели упражнений в ЛР [9]. У пациентов с ХБЛ тренировки назначают с одинаковой частотой — по 3–5 раз в неделю. Высокий уровень интенсивности физических упражнений (до 60% максимальной рабочей скорости от 20 до 60 мин за сеанс) увеличивает физиологические преимущества (например, устойчивость к физическим упражнениям, мышечную функцию и биоэнергетику). Оценка одышки по шкале Борг, или оценка усталости от 4 до 6 баллов (от умеренной к сильной), или оценка воспринимаемой нагрузки от 12 до 14 баллов (несколько трудно) часто считается целевой интенсивностью тренировки. Изучение действия скандинавской ходьбы на открытом воздухе (Nordic walking) в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) по трехмесячной программе упражнений (1 час ходьбы при 75% начальной максимальной частоте сердечных сокращений 3 раза/нед) по сравнению с отсутствием тренировки у 60 пожилых людей со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ подтвердили эффективность этого способа физических упражнений [9]. После 3 мес тренировок в группе скандинавской ходьбы увеличились время ходьбы и стояния, интенсивность ходьбы и 6-минутное расстояние ходьбы по сравнению с контрольной группой. Эти улучшения сохранялись через 6 и 9 мес после первоначально-го трехмесячного вмешательства.

Программа физических упражнений включает также тренировки сопротивления (силы), которые считаются важными для относительно здоровых взрослых людей, чтобы поддерживать возрастное здоровье, и показана в том числе пациентам с хроническими болезнями органов дыхания (например,

при ХОБЛ), при которых уменьшаются мышечная масса и сила периферических мышц [10]. Эти системные проявления ХОБЛ связаны с показателями выживания и переносимостью физических нагрузок: по мере их снижения развивается мышечная слабость, которая является важным фактором риска падений и травм в пожилом возрасте, поэтому оптимизация силы мышц будет важной целью реабилитации этой группы населения. Упражнения тренировки сопротивления помогут также в поддержании или улучшении минеральной плотности костей, которая имеет низкий уровень (например, остеопороз или остеопения) примерно у 50% пациентов с ХОБЛ [11]. Американский колледж спортивной медицины (American College of Sports Medicine, ACSM) рекомендует для увеличения силы мышц у взрослых применять от 1 до 3 наборов упражнений и от 8 до 12 повторений от 2 до 3 дней в неделю [10]. Начальная нагрузка может быть эквивалентна 60–70% от однократной максимальной повторной (т.е. максимальной нагрузки, которую можно применять только 1 раз за весь диапазон движений без компенсации движения) или той, которая вызывает усталость после от 8 до 12 повторений.

Чрескожная нервно-мышечная электростимуляция (ЧНМС) скелетной мышцы является альтернативным методом реабилитации, при котором выбранные мышцы можно натренировать без обычных тренировочных упражнений [12]. Использование ЧНМС приводило к улучшению таких показателей, как объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁); 6-минутная ходьба (6-minute walking distance; 6MWD); качество жизни, данные анкеты госпиталя Святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) о состоянии дыхания и уровнях β-эндорфина. После 4-недельного лечения методом ЧНМС в сочетании с активной мобилизацией ног и медленной ходьбой у пациентов на фоне тяжелой ХОБЛ с дыхательной недостаточностью и декомпенсацией, низким индексом массы тела в процессе ежедневной физической активности достигали лучших результатов в мышечной силе ног и одышке по сравнению с тем же мобилизационным режимом без ЧНМС.

Способность инспираторных мышц генерировать присасывающее давление снижается у пациентов с ХОБЛ [10]. Наиболее общие подходы по тренировке инспираторных мышц заключаются в использовании оборудования, создающего сопротивление или нагрузку. У пациентов с ХОБЛ тренировка инспираторных мышц осуществляется при давлении равном или превышающем на 30%

максимальное инспираторное давление ($D_{\text{макс}}$), что приводит к нарастанию силы и плотности инспираторных мышц [13]. Тренировка дыхания, направленная на урежение частоты дыхания за счет длительного выдоха, приводит к уменьшению одышки. Были исследованы адаптивные стратегии с использованием дыхания йоги, дыхания через поджатые губы и компьютерной обратной связи [14]. Исследования показали, что лица, которые проходят дыхательную подготовку, способны принять более медленный, глубокий паттерн дыхания. При дыхании через сжатые губы уменьшалась одышка после 6-минутной ходьбы, а автоматизированная обратная связь дыхания позволила снизить динамическую гипервоздушность.

Легочная реабилитация при динамическом наблюдении в течение 25 нед значительно улучшала переносимость физической нагрузки и связанное со здоровьем качество жизни; частота госпитализаций снижалась не менее чем на 42,0% (ОШ 0,22; 95% доверительный интервал 0,08–0,58), летальность — на 16,0% (отношение шансов 0,28; 95% ДИ 0,10–0,84) [6]. Физические упражнения улучшали настроение и увеличивали мотивацию к тренировкам и вне реабилитационного учреждения, повышали эффективность работы сердца и сосудов и уменьшали симптомы болезни.

Обзор исследований ЛР при ХОБЛ отражает сложность и многогранность этой проблемы, требующей изучения и оценки эффективности разработанных программ при разной степени тяжести заболевания.

Легочная реабилитация при бронхиальной астме

Бронхиальная астма (БА) — широко распространенное заболевание, которое характеризуется повторяющимися эпизодами хрипов, одышки, ощущения затруднения дыхания и кашля [15], в связи с чем некоторые пациенты стараются избегать физической активности из-за одышки при физической нагрузке или страха вызвать симптомы. Взрослые пациенты с БА имеют более низкий уровень физической подготовки, чем их сверстники, что повышает уровни психологического дискомфорта и снижает связанное с их здоровьем качество жизни. Своевременная диагностика БА, адекватная тяжести заболевания терапия, коррекция сопутствующих заболеваний (ожирение, аллергический ринит, ХОБЛ и др.), образование пациента способствуют контролю заболевания, улучшают переносимость

физических нагрузок и приводят к нормализации показателей вентиляционной функции легких [16].

Для оценки бронхоспазма, провоцируемого физической нагрузкой, может быть использован сердечно-легочный нагрузочный тест. Физические тренировки в течение 6 нед у пациентов среднего и пожилого возраста с обструктивными нарушениями функции внешнего дыхания улучшали показатели 6-минутной ходьбы и качества жизни, связанного с БА. Эти данные обосновывают включение взрослых пациентов с персистирующей БА в программы легочной реабилитации. Предварительное применение до нагрузки бронходилататоров и подогретого теплого воздуха снижает до минимума бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой. Обзор РКИ по физическим тренировкам с частотой ≥ 2 раз/нед, 5 и более периодами подтвердил улучшение показателей качества жизни, бронхиальной гиперреактивности, бронхоспазма, вызванного нагрузкой, функции внешнего дыхания, переносимости физической нагрузки и частоты приема лекарств. В РКИ [17] по оценке влияния на максимальную силу инспираторных мышц специального устройства для измерения порогового давления в режиме 30 вдохов 2 раза/день в течение 6 нед при максимальном давлении на вдохе 50% (maximum inhalation pressure, MIP) в дополнение к дыхательной тренировке ($n=20$) в сравнении с контрольной группой ($n=18$), использующей только дыхательную тренировку (имитация или отсутствие устройства для измерения порогового давления), установлены позитивные изменения ключевых переменных, таких как MIP в % ($p < 0,01$); максимальное давление на выдохе (maximum exhalation pressure, MEP) в % ($p < 0,01$); тест 6MWD ($p=0,001$); показатель по модифицированной шкале одышки (Modified Medical Research Council, MRC), $p \leq 0,001$; значение по шкале тяжести/усталости ($p=0,03$); показатель симптомов по респираторному вопроснику SGRQ ($p=0,03$). Показано, что регулярные физические упражнения снижают риск обострений БА, улучшают физическое состояние и оказывают положительное влияние на психосоциальные показатели (тревожность, депрессия), уменьшают симптомы и повышают качество жизни при среднетяжелой и тяжелой персистирующей БА.

Легочная реабилитация

при интерстициальных заболеваниях легких

Наблюдение за лицами с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) и улучшение диагностики

позволили провести дифференциальную диагностику и определить оптимальные методы лечения и реабилитации этих пациентов [18–20]. Низкая толерантность к физическим нагрузкам приводит к снижению качества жизни и имеет связь с плохой выживаемостью при этом заболевании [19, 20]. Ограничение физических нагрузок при ИЗЛ обусловлено нарушениями механики дыхания, обмена газов и ограничением кровообращения. Дисфункция периферических мышц является важным фактором, связанным с ограничением объема физических нагрузок. Гипоксемия, индуцированная физическими нагрузками, и легочная гипертензия — характерные признаки при ИЗЛ. Вероятно, что расстройства физического состояния играют одинаковую роль как при ИЗЛ, так и при других ХБЛ, при которых пациенты стараются избегать физической активности, чтобы не спровоцировать одышку и утомление, и ограничивают физические нагрузки.

Лечение глюкокортикостероидами и иммуносупрессантами, так же как и системное воспаление, оксидативный стресс, расстройства питания, ограничение физической активности, старение, могут нарушить функцию периферических мышц у части пациентов с интерстициальными заболеваниями легких. Имеются предположения, что ЛП может дать кратковременное улучшение состояния у пациентов с ИЗЛ. Так, по данным опросников по хроническим респираторным заболеваниям CRDQ и SGRQ I, использованных в РКИ [18], среди 142 пациентов, страдающих ИЗЛ, в том числе идиопатическим легочным фиброзом ($n=61$), асбестозом ($n=22$), заболеваниями соединительной ткани ($n=23$), болезнями другой этиологии ($n=36$), физические упражнения в течение 8 нед значительно увеличили результаты дистанции по 6MWD (25 м, 95% ДИ 2–47) и качества жизни, связанного со здоровьем, в сравнении с группой только медикаментозного лечения. Более значительные улучшения по тестам 6MWD, CRDQ, SGRQ I и одышке произошли при асбестозе и идиопатическом легочном фиброзе в сравнении с заболеваниями соединительной ткани с ИЗЛ, но с небольшими значимыми различиями между подгруппами. Результаты ухудшились через 6 мес, за исключением случаев идиопатического легочного фиброза при заболеваниях соединительной ткани. Более низкий исходный уровень 6MWD и худшие исходные симптомы показали их больший прирост после физических упражнений, успешно выполненных в соответствии с протоколом. Через 6 мес устойчивое улучшение 6MWD и симптомов было

связано с увеличением исходной функции легких и уменьшением легочной гипертензии.

Хотя механизмы развития ограничения дыхательной функции у пациентов с ХОБЛ и ИЗЛ различаются, сходство в физических проблемах (плохая переносимость физических нагрузок, дисфункция мышц, одышка, снижение качества жизни) предполагает, что ЛР может оказать благоприятное влияние на этих пациентов. Краткосрочный эффект ЛР был меньше, чем при ХОБЛ, и не был подтвержден при долгосрочном наблюдении (через 6 мес после тренировки) [21], что, по данным Р. Ниррманн и соавт. [22], может быть связано с быстрым прогрессированием идиопатического легочного фиброза: в 11-летнем наблюдении показано, что ЛР оказала положительный эффект на функциональный статус и качество жизни всех пациентов с идиопатическим легочным фиброзом ($n=402$).

Опубликованные международные рекомендации по ведению пациентов с идиопатическим легочным фиброзом дают слабую положительную рекомендацию в отношении ЛР в связи с тем, что у определенной части пациентов это невозможно осуществить вследствие плохой переносимости физических нагрузок [23, 24].

Легочная реабилитация при кистозном фиброзе (муковисцидозе)

МВ — генетическое заболевание, характеризующееся накоплением в бронхах толстых слоев слизи, что приводит к обструкции дыхательных путей и задержке воздуха в легких. Нарушение очистки бронхов от слизи приводит к частым респираторным инфекциям, которые вызывают хронический кашель и одышку, а наличие инфицированной слизи обуславливает прогрессирующее воспаление. Возникающее в результате этих процессов повреждение слизистой оболочки и стенок бронхов анатомически деформирует дыхательные пути, приводя к развитию БЭ. БЭ необратимы, и со временем приводят к прогрессирующему снижению дыхательной функции. Нарушение мукоцилиарного клиренса вместе с вязким характером слизи бронхов затрудняет отхаркивание секрета при кашле.

Клиницисты, оказывающие эффективную помощь пациентам с МВ, должны быть осведомлены о широком разнообразии доступных в настоящее время методов лечения, что позволит своевременно, там, где это необходимо, назначить очистительную

терапию дыхательных путей [25, 26]. При отсутствии специального оборудования для этой цели могут использоваться методы физиотерапии грудной клетки (хлопки, вибрация грудной стенки, сжатие грудной клетки в конце выдоха), постуральный дренаж с перкуссией/вибрацией, дыхательные техники активного цикла (трехсекундная задержка дыхания и форсированный выдох), аутогенный дренаж, физические упражнения с повышенной потребностью в вентиляции (увеличенный $PEFR >30-60$ л/мин и $PEF/PIF >1,1$).

С точки зрения пациента, наиболее эффективными методами очистки дыхательных путей являются активные формы дыхательных техник с включением устройства с положительным давлением на выдохе. Многие пациенты используют только пассивные формы очистки дыхательных путей, в первую очередь жилет высокочастотных колебаний грудной стенки из-за его простоты в использовании (не требует пристального внимания во время его применения). Правильная техника дыхания должна поощряться и подкрепляться периодическим обучением пациентов методам очистки дыхательных путей. Рекомендации для очистительной терапии дыхательных путей должны быть персонализированными. В настоящее время ни одна техника не превосходит другую, но она должна быть приемлемой для пациента с учетом его индивидуальных клинических, функциональных, экологических и социальных факторов. Важным является достижение пациентом минимального объема воздуха при выдохе 30–60 л/мин, чтобы обеспечить мобилизацию секрета. Кроме того, пациентам рекомендуются такие методы, как колебательное положительное давление на выдохе, высокочастотные колебания грудной стенки для мобилизации секрета. Необходимо оценить, насколько технически корректен текущий метод очистки бронхов у пациента на самом деле. К сожалению, приверженность пациентов с МВ к терапии очистки дыхательных путей составляет примерно 40–47%.

Внедрение таргетной терапии МВ, своевременная диагностика и лечение инфекций верхних и нижних отделов дыхательных путей, повышение массы тела за счет питательных смесей и ферментных препаратов улучшили возможности для физической реабилитации. Изучалось влияние комбинированных тренировок (аэробных и анаэробных) на показатели здоровья пациентов с МВ. В РКИ [26] сравнивали показатели пациентов с МВ с предписанным режимом физической

тренировки и группы с отсутствием такового. В 7 исследованиях (231 участник, соответствующий критериям включения) изучали краткосрочные и долгосрочные результаты ЛР. Данные подтвердили, что аэробные или анаэробные физические тренировки оказывают положительное влияние на исходные показатели (физическую работоспособность, силу и функцию легких), но характер улучшения не согласуется между исследованиями. Выводы об эффективности физических тренировок при МВ ограничены небольшим размером выборок, короткой продолжительностью и неполной отчетностью большинства исследований, включенных в этот обзор.

Имеются данные о необходимости регулярных физических тренировок на протяжении всей жизни как обязательной части режима лечения лиц с МВ, а также о лучшей выживаемости пациентов с МВ и более высоком уровне их физической подготовки. Кокрейновский обзор демонстрирует данные об улучшении физических возможностей, силы и качества жизни после тренировки с доказательством более медленного снижения функции легких, однако во всех проанализированных исследованиях эти эффекты непостоянны.

Более высокие уровни физических упражнений и физической активности связаны с большей минеральной плотностью костной ткани у лиц с МВ. Регулярная ходьба уменьшает механический импеданс мокроты, однако отсутствуют указания на потенциальную роль физических упражнений в поддержании бронхиальной гигиены при МВ. При физических тренировках в амбулаторных условиях пациентам с МВ рекомендуется соблюдать дистанцию между собой не менее трех шагов, учитывая потенциальный риск перекрестного заражения бактериями, устойчивыми к антибиотикам, что может препятствовать участию пациентов с МВ в стандартных групповых программах ЛР.

Легочная реабилитация при бронхоэктазии

БЭ — достаточно распространенное хроническое бронхолегочное заболевание, однако четкие клинические рекомендации по лечению этого заболевания в настоящее время не разработаны. Основными целями ведения пациентов с БЭ являются предотвращение обострений, уменьшение выраженности симптомов, улучшение качества жизни и замедление прогрессирования заболевания.

БЭ, не связанные с МВ, характеризуются наличием кашля с гнойной мокротой, рецидиви-

рующими легочными инфекциями и одышкой. Пациенты с БЭ имеют ограничения в объеме физических нагрузок и связанные с ними качество жизни и физическую работоспособность из-за структурных изменений легочной ткани, прогрессирующей обструкции бронхов, динамической гипервоздушности и одышки, психологических расстройств [27]. При БЭ реабилитация направлена на повышение физической работоспособности через воздействие на аэробные возможности организма и периферические мышцы, а также повышение эффективности лечения заболевания и улучшение качества жизни.

Существует ограниченная информация о преимуществах ЛР у пациентов с БЭ. Ретроспективная оценка эффектов 6–8-недельного курса амбулаторной программы ЛР у пациентов с первичным диагнозом БЭ в сравнении с аналогичной группой пациентов с ХОБЛ показала положительные результаты. Конечными показателями были расстояние 6MWD и данные вопросника по хроническим респираторным заболеваниям (Chronic Respiratory Disease Questionnaire, CRQ). Завершили ЛР 95 пациентов с БЭ и 48 мужчин с ХОБЛ (ОФВ₁ 63% прогнозируемых; возраст 67 лет). Значительные улучшения в тесте 6MWD (среднее изменение 53,4 м, 95% ДИ 45,0–61,7) и общем балле CRQ (среднее изменение 14,0 ед., 95% ДИ 11,3–16,7) наблюдались сразу после ЛР. У пациентов с полным наблюдением ($n=37$) эти улучшения оставались значительно выше исходного уровня через 12 мес (20,5 м, 95% ДИ 1,4–39,5 для 6MWD; 12,1 балла, 95% ДИ 5,7–18,4 для общей оценки CRQ). Временной тренд и изменения в показателях 6MWD и CRQ достоверно не различались между группами с БЭ и ХОБЛ ($p > 0,05$). Это исследование поддерживает включение пациентов с БЭ в существующие программы ЛР. По результатам РКИ, после ЛР в сравнении с контрольной группой имело место улучшение переносимости физической нагрузки, при этом величина и продолжительность повышения физической работоспособности и качества жизни были аналогичны тем, которые наблюдались при ХОБЛ. Положительные результаты ЛР были выше и поддерживались до 3 мес в группе, которая провела тренировку инспираторных мышц в дополнение к тренировке всего тела.

Необходимы дальнейшие исследования в отношении роли тренировки инспираторных мышц и методов очистки дыхательных путей как части программы ЛР при БЭ.

Легочная реабилитация при легочной артериальной гипертензии

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — группа тяжелых расстройств с прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления в мелких легочных артериях и артериолах, которые вызывают прогрессирующую одышку, серьезное ограничение физической активности и, в конечном итоге, смерть вследствие правожелудочковой сердечной недостаточности. Появление ряда целевых медикаментозных методов лечения значительно изменило прогноз этого заболевания и способствовало увеличению продолжительности жизни пациентов с большей функциональной активностью. Учитывая тенденцию улучшения прогноза и физической активности, роль тренировки у лиц с ЛАГ стала пересматриваться [29, 30].

Пациенты с ЛАГ имеют аномальный легочный сосудистый ответ на физическое упражнение, а также тяжелые мышечные нарушения. Физическая нагрузка у них также ограничена: в частности, сердечный ответ на периферическую мышечную потребность нарушен аналогично тому, что наблюдается у лиц с ХОБЛ и хронической сердечной недостаточностью. Риски сердечно-сосудистых осложнений во время физических нагрузок при соответствующей стандартной терапии уменьшаются, что способствует улучшению гемодинамики и толерантности к физической нагрузке. Сопутствующие нарушения, такие как депрессия, тревога, социальная изоляция и остеопороз, являются общими у пациентов с ЛАГ. Недостаточная физическая активность и дисфункция скелетных мышц были связаны с тяжестью ЛАГ.

Программы ЛР направлены на улучшение подвижности, социальное взаимодействие, толерантность к физической нагрузке и качество жизни, как это показано при других заболеваниях легких. Множественные наблюдения показывают, что режим регулярных упражнений низкого уровня может быть как безопасным, так и полезным для людей с ЛАГ [29]. Группа пациентов ($n=183$) с легочной гипертензией, включая артериальную, хроническую тромбоэмболическую и легочную гипертензию вследствие заболеваний органов дыхания или левых отделов сердца, прошли физическую подготовку в больнице в течение 3 нед и продолжали дома. Нежелательные явления отслеживались в ходе программы обучения

в стационаре. Параметры эффективности оценивали на исходном этапе, а также через 3 и 15 нед. Пациенты значительно улучшили пройденное расстояние за 6 мин (6MWD) по сравнению с исходным уровнем, показатели качества жизни, функционального класса по критериям Всемирной организации здравоохранения, пикового потребления кислорода, кислородного пульса, частоты сердечных сокращений и систолического давления в легочной артерии в покое и при максимальной нагрузке. Улучшение при 6MWD было сходным у пациентов с различными формами легочной гипертензии и разными функциональными классами. Даже у пациентов с тяжелыми поражениями (IV функциональный класс по критериям Всемирной организации здравоохранения) физические упражнения были очень эффективными. Нежелательные явления, такие как респираторные инфекции, обморок или предобморочное состояние, имели место в 13% случаев.

Физические упражнения при легочной гипертензии являются эффективным, но небезопасным дополнением к терапии, особенно у пациентов с тяжелыми заболеваниями, поэтому должны контролироваться специалистами, либо проводиться под их пристальным наблюдением. Опубликованные данные РКИ свидетельствуют, что ЛР может улучшить физическую работоспособность и качество жизни у лиц с тяжелой ЛАГ [30]. Первоначальная схема ЛР, как правило, формулируется на основании теста с физической нагрузкой, кардиопульмонального теста или теста 6MWD наряду с оценкой симптомов при напряжении. Постепенно разрабатываются протоколы упражнений низкой интенсивности и короткой продолжительности, которые используются в первую очередь. По данным наблюдаемого ответа гемодинамики на нагрузку у этой сложной группы пациентов разумно избегать интервальных тренировок из-за связанных с ними быстрых изменений легочной гемодинамики и риска обморока. На основании симптомов и реакции сердечного ритма/оксигенации интенсивность и продолжительность упражнений могут быть увеличены по мере их переносимости. Целевой режим упражнений обычно держится на субмаксимальном уровне. Упражнения на сопротивление легкой интенсивности могут быть включены только тогда, когда пациент может соблюдать соответствующий ре-

жим дыхания, позволяющий избежать маневра типа Вальсальвы. В настоящее время никаких ограничений по укрепляющим упражнениям для верхних или нижних конечностей для мониторинга и управления клиническим состоянием не имеется. Диапазон упражнений движения и тренировки гибкости также могут быть безопасно выполнены этими людьми. Кровяное давление, частота пульса и сатурация кислорода мониторируются во время тренировки.

Внедрены стандарты задержки и приостановления физических упражнений, если у пациента развиваются боль в груди, головокружение, учащенное сердцебиение, гипотензия или синкопе. Необходимо избежать прерывания внутривенной сосудорасширяющей терапии и предупреждать падения у людей, принимающих антикоагулянты. В одиночном РКИ изучалась целесообразность и влияние 12-недельной амбулаторной физической нагрузки (мультидисциплинарная реабилитация или программа ходьбы на дому) на гемодинамику с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца и катетеризации правых отделов сердца у пациентов с ЛАГ [30]. На многопрофильную амбулаторную реабилитацию или программу домашней ходьбы в течение 12 нед были рандомизированы 16 участников. Первичными показателями исхода были изменения фракции выброса правого желудочка и индекса ударного объема по результатам катетеризации/МРТ сердца. Вторичные показатели результатов включали оценку гемодинамики по правым отделам сердца, качества жизни, мышечной силы (хватка за кисть и жизненная емкость) и теста 6MWD. Исследование предполагает, что занятия физическими упражнениями в амбулаторных условиях могут быть связаны с улучшением гемодинамической функции (среднее давление в легочной артерии, ударный объем и индекс ударного объема), качества жизни (симптомы легочной гипертензии, депрессия и тревога) и мышечной силы (жизненная емкость и сила захвата) у пациентов с ЛАГ. Амбулаторные программы были осуществимыми, безопасными и приемлемыми для участников.

Необходимы будущие исследования для дальнейшего изучения потенциальных гемодинамических преимуществ физических упражнений при ЛАГ.

Легочная реабилитация при раке легких

После оперативного лечения по поводу рака легких пациентам проводится ЛР, направленная на восстановление нарушенных функций органов дыхания. Бездействие, мышечная слабость, усталость, кахексия, тревожность, сопутствующие заболевания, одышка и депрессивное настроение ухудшают качество жизни и приводят к инвалидности больных раком легких. Физические упражнения улучшают силу, самочувствие и состояние здоровья у лиц, которые проходят химиотерапию, так же как упражнения на выносливость, выполнение циклических видов деятельности уменьшают чувство усталости и повышают качество жизни [31]. Пациенты со стадиями IIIВ и IV немелкоклеточного рака легких на этапе лечения получают соответствующую медикаментозную терапию, и те, кто способен завершить 8-недельную программу ЛР, достигают уменьшения симптомов с сохранением выносливости к ходьбе и силы мышц. Низкая толерантность к физической нагрузке связана с плохими исходами после торакальной хирургии и снижением выживаемости среди лиц с легочным заболеванием.

Предоперационная ЛР может оптимизировать индивидуальную переносимость физических нагрузок и общую медицинскую стабильность перед операцией резекции по поводу рака легкого. Улучшение переносимости физических упражнений может изменить статус пациента с неоперабельного на кандидата для лечебного хирургического вмешательства. Продолжительность предоперационной ЛР для пациентов с раком легких должна быть продиктована медицинской необходимостью. Короткая продолжительность (2–4 нед) предоперационной ЛР возможна, но ее безопасность и преимущества, особенно по отношению к послеоперационным результатам, нуждаются в подтверждении в более крупных РКИ.

Участие в тренировочных занятиях до 5 раз/нед может быть полезно, чтобы оптимизировать прирост физических возможностей для лиц, подвергающихся кратковременной предоперационной физической подготовке по программе ЛР. Обобщены фактические данные, изучающие влияние физических упражнений на физическую работоспособность, качество жизни, связанное со здоровьем, уровни физической активности, симптомы

рака и смертность среди больных немелкоклеточным раком легкого, а также безопасность и целесообразность физических упражнений для этих пациентов. По результатам 16 исследований на 13 уникальных группах пациентов (в общей сложности 675 пациентов с немелкоклеточным раком легкого), участники, занимавшиеся физическими упражнениями до операции, сообщили об улучшении физической работоспособности, но не об изменении качества жизни, связанного со здоровьем, сразу после вмешательства с физической нагрузкой. Исследования, в которых участники занимались физическими упражнениями после лечения (хирургическое вмешательство, химиотерапия или лучевая терапия), продемонстрировали улучшение физической работоспособности, но противоречивые результаты в отношении влияния физической нагрузки на этот показатель сразу после вмешательства [32].

Неконтролируемые исследования показали, что ЛР после операции резекции по поводу рака легких улучшает выносливость при ходьбе, увеличивает пиковую нагрузку при тренировке и уменьшает одышку и усталость. Программа аэробных и силовых тренировок, которая началась непосредственно в послеоперационном периоде, по данным РКИ, улучшает силу по сравнению с контрольной группой, однако не было никакого влияния на дистанцию 6-минутной ходьбы или качество жизни.

Сравнение эффективности аэробной тренировки, тренировки сопротивления или сочетания обеих тренировок в отношении симптомов физической работоспособности, легочной функции, сердечной и мышечной функции в послеоперационном периоде по поводу рака легких в настоящее время продолжается. Необходима дальнейшая работа по оценке влияния до- и послеоперационной ЛР на послеоперационные осложнения и выживание.

ВЛИЯНИЕ ДО- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛЕГОЧНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НА ВЫЖИВАНИЕ

Операция по уменьшению объема легких

Оценка лечения эмфиземы с помощью критериев Национального исследования по лечению эмфиземы легких (National Emphysema Treatment Trial, NETT) с участием 1218 человек, которые прошли амбулаторную ЛР до и после рандомизации для хирургического уменьшения объема легких,

в сравнении с консервативным медицинским лечением продемонстрировала преимущество выживания (на 24 мес дольше) у лиц с преобладающей верхнедолевой эмфиземой легких и низкой базовой физической нагрузкой после предоперационной ЛР [33]. Пациенты в группе хирургического уменьшения объема легких также имели большую физическую работоспособность, определенную через расстояние ходьбы, качество жизни, легочную функцию и одышку.

Проведение ЛР до операции уменьшения объема легких безопасно и эффективно. В исследовании NETT ЛР привела к значительному улучшению пиковой физической нагрузки (велозергометрия), выносливости при ходьбе (тест 6MWD), уменьшению одышки и повышению качества жизни. Улучшение пиковой аэробной нагрузки и мышечной силы также может быть результатом ЛР перед операцией по уменьшению объема легких.

Не выявлено повышения частоты неблагоприятных эффектов при ЛР у пациентов с тяжелой ХОБЛ при подготовке к операции по уменьшению объема легких в сравнении с лицами с умеренной степенью тяжести заболевания. Содержание программы ЛР для лиц, готовящихся к операции по уменьшению объема легких, как правило, соответствует рекомендациям по ЛР для пациентов с ХОБЛ. Образовательный компонент включает в себя детальные объяснения хирургической процедуры, грудных трубок, методы расширения легких и отделения секрета, а также послеоперационного мобилизационного процесса.

После операции по уменьшению объема легких проведение ЛР полезно в преодолении дезадаптации, для повышения мобильности, мониторинга оксигенации и потребности в лекарствах, что может уменьшить некоторые послеоперационные осложнения. Пока остается неясным, приводит ли предоперационное улучшение толерантности к физической нагрузке при ЛР к лучшим результатам после операции, снижению частоты послеоперационных осложнений или послеоперационной смертности.

Трансплантация легких

ЛР играет важную роль в ведении пациентов как до, так и после трансплантации легких. ЛР перед хирургическим вмешательством помогает пациентам оптимизировать и поддерживать их функциональное состояние, в том числе обеспечивает их

всесторонними знаниями о предстоящей операции и послеоперационном периоде, лекарственной терапии, требованиях к мониторингу и потенциальных осложнениях. Так как нарушение толерантности к физической нагрузке является важным предиктором исходов торакальной хирургии и выживаемости, повышение этого показателя, достигаемое при ЛР, предоставляет возможность для улучшения хирургических результатов [34].

Упражнения, используемые в режиме тренировок, частично зависят от основного заболевания, по поводу которого пациенту проводится трансплантация легких. В общем, пациенты имеют серьезные ограничения для физических упражнений вследствие нарушения газообмена, в связи с чем могут потребоваться физические упражнения низкой интенсивности или интервальные тренировки (ИТ). При этом постоянно контролируются гемодинамические параметры и оксигенация. Пациенты продолжают физические упражнения в режиме, достигнутом при ЛР до момента операции. Образовательный компонент программы ЛР охватывает риски и положительные результаты хирургического лечения, темы, связанные с медицинским уходом в послеоперационном периоде (контролируемый кашель, грудные трубки, контроль раны, техники очистки секрета и т.д.), риски и преимущества иммуносупрессивной терапии и планирование последующих посещений и обследований.

В исследовании изучена эффективность скандинавской ходьбы — недорогой, доступной и доказано полезной формы физических упражнений у пациентов, направленных на трансплантацию легких (22 пациента мужского пола) [35]. Программа ЛР проводилась в течение 12 нед, была основана на тренировках по скандинавской ходьбе с лыжными палками. Тесты функции легких (ФЖЕЛ, ОФV₁), 6MWT, оценка одышки (индекс затрат кислорода, MRC и базовый индекс одышки) и оценка качества жизни (SF-36) были выполнены до и по завершении программы упражнений. Никаких побочных эффектов после завершения программы ЛР у пациентов, направленных на трансплантацию легких, не наблюдалось. После 12 нед ЛР наблюдали значительное увеличение средней дистанции, пройденной в 6MWT (310,2 против 372,1 м; $p < 0,05$). Результаты тестов функции легких также показали улучшение ФЖЕЛ. Не было выявлено существенных различий в восприятии одышки до и после завершения

реабилитационной программы. Вопросник общего состояния здоровья и качества жизни (SF-36) показал улучшение в области социального функционирования ($p < 0,05$). Таким образом, ЛР с помощью программы скандинавской ходьбы является безопасной и осуществимой физической активностью у пациентов с терминальной стадией заболевания легких, направляемых на трансплантацию, приводит к улучшению мобильности пациентов и, соответственно, качества их жизни.

Сравнение влияния ИТ с непрерывными тренировками кандидатов на трансплантацию легких при ХОБЛ показало, что ИТ была связана с более низкой частотой одышки во время тренировки и меньшей потребностью в перерывах, но при обоих режимах было достигнуто аналогичное улучшение физической работоспособности.

Дисфункция скелетных мышц, которая часто сохраняется после трансплантации легких, несмотря на восстановление нормальной (или близкой к нормальной) функции легких и газообмена, значительно ухудшает работоспособность и переносимость физических нагрузок, обуславливая функциональную инвалидность. Мышечная слабость присутствует до операции и может обостриться в первые недели после трансплантации легких. Слабость мышц может сохраняться до 3 лет после трансплантации, в связи с чем пиковая емкость тренировки в течение 2 лет после операции может быть уменьшена до 40–60% от возможной. Иммуносупрессивные препараты могут ухудшить функцию мышц. Не исключено, что некоторые элементы этой мышечной дисфункции могут поддаваться физической тренировке при ЛР. Реабилитация начинается в первые 24–48 ч после операции и ориентирована на оптимизацию расширения легких и клиренса секрета, а также на эффективность паттерна дыхания, диапазона движения верхней и нижней конечности, силы и стабилизации основных видов движений и походки. Необходимо в течение 4–6 нед соблюдать меры предосторожности в отношении интенсивности аэробных или силовых тренировок, особенно с участием верхних конечностей, чтобы обеспечить исцеление послеоперационных ран. Учитывая, что сила и выносливость скелетных мышц постепенно улучшаются, пациенты в итоге могут осуществлять тренирующие упражнения более высокой интенсивности, чем в предоперационном периоде, поскольку стано-

вятся менее зависимыми от искусственной вентиляции легких. Систематический обзор выявил 7 исследований (РКИ, проспективное когортное и контролируемые исследования) по функциональным результатам физических тренировок на физическую подготовку реципиентов трансплантации легких [36]. Положительные результаты легочной реабилитации наблюдались в показателях максимальной и функциональной физической работоспособности, функции скелетных мышц и минеральной плотности костей поясничного отдела позвоночника.

В дальнейшем следует изучить влияние преимуществ от структурированной реабилитации на естественный процесс заживления. Кроме того, не все реципиенты трансплантата достигают ожидаемых результатов в силе мышц или емкости тренировки после легочной реабилитации. Причина этого неясна и требует дальнейшего исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

На данном этапе имеется ряд достижений в ЛР при ХОБЛ и других ХБЛ, среди которых доказательства о пользе и эффективности разнообразных форм физической тренировки в рамках программ ЛР (интервальные и силовые тренировки, тренировка верхних конечностей, ЧНМС). Показано, что применение методов ЛР вскоре после госпитализации при обострении ХОБЛ, клинически эффективно, безопасно и связано с уменьшением случаев последующих госпитализаций. Подтверждено, что реабилитационные методы, применяемые в острой или критической фазах болезни, уменьшают степень снижения функциональных показателей и ускоряют восстановление нарушенных функций органов. Доказана эффективность использования физических упражнений в домашних условиях для уменьшения одышки и увеличения переносимости физических нагрузок у пациентов.

В настоящее время реабилитационные технологии продолжают адаптироваться и тестироваться с целью поддержки физических тренировок при различных ХБЛ, образования пациента, управления обострением заболевания и физической активности. Сфера показателей для определения результатов ЛР расширилась, что позволяет оценить физические упражнения и их эффективность, нижние и верхние границы функций мышц и физической активности. Симптомы тревоги и де-

прессии, преобладающие у людей, направленных на ЛР, могут быть уменьшены посредством такого вмешательства.

Полученные положительные результаты ЛР предполагают, что в будущем увеличится потребность в применении и повышении доступности эффективных способов ЛР и совершенствовании программ таким образом, чтобы эти меры были нацелены на уникальные потребности сложного пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты ЛР, выполняемой лицам с хроническими заболеваниями, такими как ХОБЛ, ИЗЛ, БЭ, МВ, БА, легочная гипертензия, рак легких, а также пациентам после операции по уменьшению объема легких и трансплантации легких, показывают снижение клинических проявлений заболевания, повышение толерантности к физическим нагрузкам и улучшение качества жизни.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (авторы внесли равноценный вклад в разработку дизайна и подготовку рукописи статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. The author 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.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. The authors declare that there is no funding for the study.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The author declares that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Res Crit Care Med.* 2013;188(8):e13–e64. doi: 10.1164/rccm.201309-1634ST

2. Gröne O, Garcia-Barbero M; WHO European Office for Integrated health care services. Integrated care: a position paper of the WHO European Office for integrated health care services. *Int J Integr Care*. 2001;1:e21.
3. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Новые возможности двойной бронходилатационной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // *Терапевтический архив*. 2019. Т. 91, № 3. С. 76–85. [Avdeev SN, Trushenko NV. New possibilities of double bronchodilation therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Archive*. 2019;91(3): 76–85. (In Russ).] doi: 10.26442/00403660.2019.03.000136
4. Gea J, Sancho-Muñoz A, Chalela R. Nutritional status and muscle dysfunction in chronic respiratory diseases: stable phase versus acute exacerbations. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 12): S1332–S1354. doi: 10.21037/jtd.2018.02.66
5. Yohannes AM, Connolly MJ. Pulmonary rehabilitation programmes in the UK: a national representative survey. *Clin Rehabil*. 2004;18(4):444–449. doi: 10.1191/0269215504cr736oa
6. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 10:CD005305. doi: 10.1002/14651858.CD005305.pub3
7. Биличенко Т.Н. Легочная реабилитация при хронической обструктивной болезни легких (обзор данных рандомизированных клинических исследований, национальных и международных рекомендаций) // *Вестник восстановительной медицины*. 2020. № 5. С. 26–37. [Bilichenko TN. Pulmonary rehabilitation of chronic obstructive pulmonary diseases (review of clinical trials, national and international recommendations). *Bulletin Rehabilitation Med*. 2020;(5):26–37. (In Russ).] doi: 10.38025/2078-1962-2020-99-5-26-37
8. Овчаренко С.И., Волель Б.А., Галецкайте Я.К. Персонализированный подход к легочной реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких // *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89, № 3. С. 18–23. [Ovcharenko SI, Volel BA, Galetskaitė YK. Personalized approach to pulmonary rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Arch*. 2017;89(3):18–23. (In Russ).] doi: 10.17116/terarkh201789318-23
9. Breyer MK, Breyer-Kohansal R, Funk GC, et al. Nordic walking improves daily physical activities in COPD: a randomized controlled trial. *Respir Res*. 2010;11(1):112. doi: 10.1186/1465-9921-11-112
10. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, et al. American College of Sports Medicine; American Heart Association. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116(9):1081–1093. doi: 10.1161/CIRCULATION.107.185649
11. Graat-Verboom L, van den Borne BE, Smeenk FW, et al. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures. *J Bone Miner Res*. 2011; 26(3):561–568. doi: 10.1002/jbmr.257
12. Ngai SP, Jones AY, Hui-Chan CW, et al. Effect of 4 weeks of AcUTENS on functional capacity and bendorphin level in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Physiol Neurobiol*. 2010;173(1):29–36. doi: 10.1016/j.resp.2010.06.005
13. Gosselink R, De Vos J, van den Heuvel SP, et al. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? *Eur Respir J*. 2011;37(2):416–425. doi: 10.1183/09031936.00031810
14. Pomicori L, Campigotto F, Amatya TM, et al. Efficacy and tolerability of yoga breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2009;29(2):133–137. doi: 10.1097/HCR.0b013e31819a0227
15. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации (утв. Российским респираторным обществом). Москва, 2019. 97 с. [Bronchial asthma. Clinical recommendations have been approved by the Russian Respiratory Society. Moscow; 2019. 97 p. (In Russ).]
16. Mendes FA, Goncalves RC, Nunes MP, et al. Effects of aerobic training on psychosocial morbidity and symptoms in patients with asthma: a randomized clinical trial. *Chest*. 2010;138(2): 331–337. doi: 10.1378/chest.09-2389
17. Duruturk NA, Acar M, Doğrul M. Effect of Inspiratory muscle training in the management of patients with asthma: a randomized controlled trial. *J Cardiopulmonary Reh Prev*. 2018;38(3):198–203. doi: 10.1097/HCR.0000000000000318
18. Dowman LM, McDonald CF, Hill CJ, et al. The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2017;72(7):610–619. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208638
19. Caminati A, Bianchi A, Cassandro R, et al. Walking distance on 6-MWT is a prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2009;103(1):117–123. doi: 10.1016/j.rmed.2008.07.022
20. Minai OA, Santacruz JF, Alster JM, et al. Impact of pulmonary hemodynamics on 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2012;106(11):1613–1621. doi: 10.1016/j.rmed.2012.07.013
21. Kozu R, Senjyu H, Jenkins SC, et al. Differences in response to pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir*. 2011;81(3): 196–205. doi: 10.1159/000315475
22. Huppmann P, Sczepanski B, Boensch M, et al. Effects of inpatient pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2013;42(2):444–453. doi: 10.1183/09031936.00081512
23. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., и др. Идиопатический легочный фиброз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // *Пульмонология*. 2022. Т. 32, № 3. С. 473–495. [Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevskiy AS, et al. Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulmonology*. 2022;32(3): 473–495. (In Russ).] doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495
24. Чикина С.Ю., Атаман К.С., Трушенко Н.В., Авдеев С.Н. Сравнение информативности 6-минутного шагового теста и теста «Сесть и встать» у больных фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких // *Пульмонология*. 2022. Т. 32, № 2. С. 208–215. [Chikina SY, Ataman KS, Trushenko NV, Avdeev SN. A comparison of informative between 6-minute walking test and sit-to-stand test in patients with fibrosing interstitial lung diseases. *Pulmonologiya*. 2022;32(2):208–215. (In Russ).] doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-208-215
25. Chaudary N, Balasa G. Airway clearance therapy in cystic fibrosis patients insights from a clinician providing cystic fibrosis care. *Int J Gen Med*. 2021;14:2513–2521. doi: 10.2147/IJGM.S274196
26. Bradley J, Moran F. Physical training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;1:CD002768. doi: 10.1002/14651858.CD002768.pub2
27. Ong HK, Lee AL, Hill CJ, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in bronchiectasis: a retrospective study. *Chron Respir Dis*. 2011;8(1):21–30. doi: 10.1177/1479972310391282
28. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493–2537. doi: 10.1093/eurheartj/ehp297
29. Grünig E, Ehken N, Ghofrani A, et al. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Respir*. 2011;81(5):394–401. doi: 10.1159/000322475
30. Chia KS, Shiner CT, Brown K, et al. The exercise in pulmonary arterial hypertension (ExPAH) study: a randomized controlled pilot of exercise training and multidisciplinary rehabilitation in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2022;12(2):e12069. doi: 10.1002/pul2.12069

31. Coups EJ, Park BJ, Feinstein MB, et al. Physical activity among lung cancer survivors: changes across the cancer trajectory and associations with quality of life. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(2):664–672. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0589
32. Granger CL, McDonald CF, Berney S, et al. Exercise intervention to improve exercise capacity and health related quality of life for patients with Non-small cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer.* 2011;72(2):139–153. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.01.006
33. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al.; National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med.* 2003;348(21):2059–2073. doi: 10.1056/NEJMoa030287
34. Rochester CL. Pulmonary rehabilitation for patients who undergo lungvolume reduction surgery or lung transplantation. *Respir Care.* 2008;53(9):1196–1202.
35. Jastrzebski D, Ochman M, Ziora D, et al. Pulmonary rehabilitation in patients referred for lung transplantation. *Adv Exp Med Biol.* 2013;755:19–25. doi: 10.1007/978-94-007-4546-9_3
36. Kılıç L, Pehlivan E, Balcı A, Bakan ND. Effect of 8-week pulmonary rehabilitation program on dyspnea and functional capacity of patients on waiting list for lung transplantation. *Turk Thorac J.* 2020;21(2):110–115. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2019.18202

ОБ АВТОРЕ

Биличенко Татьяна Николаевна, д.м.н.;
адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28;
е-mail: tbilichenko@yandex.ru; eLibrary SPIN: 4671-0084;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3138-3625>

AUTHOR'S INFO

Tat'yana N. Bilichenko, MD, PhD;
address: 28, Orekhovy blvd, Moscow, 115682, Russia;
е-mail: tbilichenko@yandex.ru; eLibrary SPIN: 4671-0084;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3138-3625>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КОМБИНИРОВАННОГО ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА: ДЕКОМПРЕССИЯ ПЛЕЧЕВОГО СПЛЕТЕНИЯ В ОБЛАСТИ ГРУДНОЙ АПЕРТУРЫ И УСТАНОВКА СУБАКРОМИАЛЬНОГО СПЕЙСЕРА

© Е.А. Беляк^{1, 2}, Д.Л. Пасхин², Ф.Л. Лазко^{1, 2}, А.П. Призов^{1, 2}, М.Ф. Лазко^{1, 2}, Н.В. Загородний¹, С.А. Асратян², А.А. Ахпашев¹

¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

² Городская клиническая больница имени В.М. Буянова, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Синдром грудной апертуры — сдавление плечевого сплетения в области первого ребра и ключицы — является достаточно распространенной и актуальной проблемой. Развивается, как правило, вследствие травмы или анатомической аномалии этого участка. Синдром грудной апертуры может сочетаться с патологией плечевого сустава. При неэффективности консервативного лечения стандартным хирургическим вмешательством является декомпрессия плечевого сплетения в области грудной апертуры. Это вмешательство, как правило, выполняется открытым способом. Разработка эндоскопической методики декомпрессии позволит уменьшить риск осложнений и рецидивов, улучшить косметический результат и облегчить реабилитационный период. **Описание клинического случая.** За медицинской помощью обратилась 73-летняя пациентка с клинической картиной посттравматической плексопатии плечевого сплетения и массивного повреждения вращательной манжеты плеча. Ранее на протяжении 6 мес после травмы женщина проходила консервативное лечение без значительного эффекта. По результатам электронейромиографии, ультразвукового исследования плечевого сплетения и магнитно-резонансной томографии плечевого сустава, проведенных с целью подтверждения диагноза, пациентке выполнены артроскопия плечевого сустава, установка субакромиального спейсера, эндоскопическая декомпрессия плечевого сплетения в области грудной апертуры. Болевой синдром до операции по линейной шкале интенсивности боли (шкала VAS) составлял 10 см, через 6 мес после операции снизился до 1 см. По опроснику исходов и неспособности руки и кисти DASH степень дисфункции плечевого сустава до операции составляла 76 баллов, через 6 мес после операции — 12 баллов. Амплитуда движений в плечевом суставе до операции имела следующие объемы: сгибание — 105°, отведение — 95°, наружная ротация — 15°; через 6 мес после операции возросла до 160°, 165° и 45° соответственно. **Заключение.** Полученные результаты позволяют охарактеризовать метод одномоментной артроскопии плечевого сустава и эндоскопической декомпрессии плечевого сплетения в области грудной апертуры как малотравматичный и эффективный. Методика позволяет выполнить полноценную декомпрессию плечевого сплетения в области грудной апертуры и создает условия для восстановления функции плечевого сустава и верхней конечности, а также устранения болевого синдрома в области верхней конечности.

Ключевые слова: плечевое сплетение; эндоскопический невролиз; декомпрессия; нейропатия; нейропатический болевой синдром; артроскопия плечевого сустава; синдром грудной апертуры.

Для цитирования: Беляк Е.А., Пасхин Д.Л., Лазко Ф.Л., Призов А.П., Лазко М.Ф., Загородний Н.В., Асратян С.А., Ахпашев А.А. Клинический случай комбинированного эндоскопического вмешательства: декомпрессия плечевого сплетения в области грудной апертуры и установка субакромиального спейсера. *Клиническая практика*. 2022;13(3):79–88. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract109942>

Поступила 01.09.2022

Принята 10.09.2022

Опубликована 30.09.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром грудной апертуры — достаточно распространенная проблема, которая является причиной выраженного болевого синдрома в области плеча и верхней конечности, приводит к нарушению

функции верхней конечности [1, 2]. Патологический процесс заключается в компрессии сосудисто-нервного пучка (плечевого сплетения и подключичной артерии и вены) в узком анатомическом пространстве между первым ребром и ключицей [3, 4].

A CLINICAL CASE OF A COMBINED ENDOSCOPIC TREATMENT: BRACHIAL PLEXUS DECOMPRESSION IN THE THORACIC APERTURE AND SUBACROMIAL SPACER IMPLANTATION

© E.A. Belyak^{1, 2}, D.L. Paskhin², F.L. Lazko^{1, 2}, A.P. Prizov^{1, 2}, M.F. Lazko^{1, 2}, N.V. Zagorodniy¹, S.A. Asratyan², A.A. Akhpashev¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

² Moscow City Clinical Hospital in honor of V.M. Buyanov, Moscow, Russian Federation

Background: Thoracic outlet syndrome — compression of the brachial plexus in the area between the clavicle and the first rib — is a commonly spread and important pathology. It occurs, as usual, after a trauma or due to an anatomical malformation of this area. Thoracic outlet syndrome can be combined with a shoulder joint pathology. In the case of a conservative treatment's failure, the standard surgical procedure is decompression of the brachial plexus in the thoracic aperture. This procedure is usually done via an open approach. The development of the endoscopic surgical technique of decompression allows reducing the risk of complications and recurrences, improving the cosmetic result and relieving the rehabilitation period. **Clinical case description:** A 73-year-old female patient with a clinical picture of posttraumatic brachial plexopathy and a massive shoulder rotator cuff tear. The patient underwent a conservative treatment for 6 months after the trauma without a significant improvement. To confirm the diagnosis, ENMG and an ultrasound investigation of the brachial plexus, as well as MRI of the shoulder joint were performed. Simultaneous shoulder joint arthroscopy with subacromial spacer implantation and brachial plexus decompression in the thoracic aperture were performed to the patient. According to the VAS-scale (Visual Analogue Scale), the severity of pain syndrome before the surgery was 10 cm, while 6 months after the surgery, it decreased to 1 cm. According to the DASH scale (Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand), the dysfunction of the of shoulder joint before the surgery was 76 points, while 6 months after the surgery, it decreased to 12 points. The range of motion in the shoulder joint before the surgery was as follows: flexion 105°, abduction 95°, external rotation 15°, which increased to 160°, 165°, and 45°, respectively, 6 months after the surgery. **Conclusion:** The results allow us to characterize the method of simultaneous shoulder joint arthroscopy and endoscopic decompression of the brachial plexus in the thoracic aperture as a low-traumatic and effective technique. The technique provides complete brachial plexus decompression in the thoracic aperture which promotes restoration of the function of the upper extremity and shoulder joint, and elimination of pain syndrome from the upper extremity area.

Keywords: brachial plexus; endoscopic neurolysis; decompression; neuropathy; neuropathic pain syndrome; shoulder arthroscopy; thoracic outlet syndrome.

For citation: Belyak EA, Paskhin DL, Lazko FL, Prizov AP, Lazko MF, Zagorodniy NV, Asratyan SA, Akhpashev AA. A Clinical Case of a Combined Endoscopic Treatment: Brachial Plexus Decompression in the Thoracic Aperture and Subacromial Spacer Implantation. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(3): 79–88. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract109942>

Submitted 01.09.2022

Revised 10.09.2022

Published 30.09.2022

Синдром может развиваться вследствие травмы или ее последствий (перелом ключицы, первого ребра, посттравматический рубцовый процесс), а также из-за аномалии анатомического развития (добавочное шейное ребро, гипертрофия подключичной мышцы, экзостозы в области ключицы) [5]. Синдром грудной апертуры может сочетаться с патологией плечевого сустава, особенно при травматических повреждениях. Консервативное лечение, включающее в себя лечебную физкультуру, физиотерапию и прием лекарственных препаратов, может давать хорошие результаты [6]. При неэффективности консервативного

лечения применяют хирургические методы, которые заключаются в устранении причины механической компрессии в области грудной апертуры: удаление рубцовых тканей; резекция добавочного ребра, остеофитов; миотомия подключичной мышцы [7–10]. Хирургическое вмешательство выполняется, как правило, открытым доступом, что сопровождается значительной кровопотерей и травматизацией мягких тканей и имеет риск осложнений (инфекционный процесс, послеоперационная гематома) [11, 12].

В зарубежной литературе найдены публикации по эндоскопической декомпрессии плечево-

го сплетения в области грудной апертуры [13, 14]. В отечественной литературе опыт полностью эндоскопического лечения синдрома грудной апертуры не отражен, но имеются публикации о мини-инвазивной хирургической технике с эндоскопической ассистенцией [15]. Подобные публикации встречаются и в зарубежной литературе [16].

В настоящей работе описан опыт эндоскопического лечения пациентки с синдромом грудной апертуры и массивным повреждением вращательной манжеты плеча, представлена методика хирургического вмешательства, отслеживаются отдаленные клинические результаты (6 мес после операции).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка С., 73 года, обратилась за медицинской помощью к врачу травматологу-ортопеду ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы» по поводу сильного болевого синдрома в области плеча и правой верхней конечности, слабость и снижение чувствительности в конечности вследствие полученной 4 мес назад бытовой травмы в результате падения на правую руку.

Из анамнеза заболевания. В районном травматологическом пункте в день получения травмы был проведен клинический осмотр, выполнено рентгенографическое обследование и выставлен диагноз закрытого перелома хирургической шейки правого плеча с умеренным смещением отломков. Выполнена иммобилизация правой верхней конечности, рекомендовано консервативное лечение перелома.

Через 6 нед после травмы иммобилизация была снята, и пациентка приступила к реабилитационному курсу по разработке движений в плечевом суставе. Несмотря на лечение, выраженный болевой синдром в области плеча и верхней конечности сохранялся. По результатам контрольной рентгенографии плечевого сустава, выявившей консолидацию перелома плечевой кости, было рекомендовано продолжать реабилитацию, что пациентка дисциплинированно выполняла, однако регресса болевого синдрома и улучшения функции плечевого сустава и конечности не наблюдалось.

Физикальная и инструментальная диагностика

В ГKB имени Буянова во время клинического осмотра была произведена оценка неврологического и ортопедического статуса.

При осмотре плечевого сустава положительными были тесты Джоба и Хокинс-Кеннеди; при осмотре плечевого сплетения — тесты Райта, Тинеля и Аллена. По линейной шкале интенсивности боли (Visual Analogue Scale, VAS) болевой синдром был оценен в 10 см. Амплитуда активных движений в плечевом суставе была следующей: сгибание — 120°, отведение — 100°, наружная ротация — 20°, внутренняя ротация — до крыла подвздошной кости. Степень двигательных нарушений в верхней конечности по шкале силы мышц Британского медицинского совета (British Medical Research Council, BMRC) оценена в 3 балла (M3), степень чувствительных нарушений по шкале Seddon — в 3 балла (S3), степень дисфункции правой верхней конечности по шкале исходов и неспособности руки и кисти (Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand, DASH) — в 76 баллов.

По результатам инструментального обследования выявлен ряд нарушений:

- данные магнитно-резонансной томографии плечевого сустава: признаки остеоартроза правого плечевого сустава I–II степени; массивное повреждение сухожилия надостной мышцы с признаками жировой атрофии надостной мышцы III–IV степени по классификации Гуталье;
- данные ультразвукового исследования плечевого сплетения и сосудистого пучка справа в области грудной апертуры: признаки динамической компрессии сосудисто-нервного пучка;
- данные электронейромиографии плечевого сплетения: поражение первичных пучков правого плечевого сплетения, снижение амплитуды М-ответа по данным стимуляционной электронейромиографии.

Предварительный диагноз

По результатам обследования пациентке выставлен диагноз: посттравматическая брахиоплексопатия справа, синдром грудной апертуры, массивное повреждение вращательной манжеты правого плечевого сустава.

Динамика и исходы

На протяжении 2 мес пациентка проходила контрольное консервативное лечение (лечебная физкультура, физио-, противовоспалительная и нейротропная терапия) без значительного эффекта, после чего было принято решение о комбинированном хирургическом вмешательстве в объеме артроскопии плечевого сустава, эндоскопической декомпрессии плечевого сплетения в области грудной апертуры.



Рис. 1. Разметка маркером анатомических ориентиров и эндоскопических портов перед операцией.

Fig. 1. Marking of anatomical landmarks and endoscopic portals before surgery.

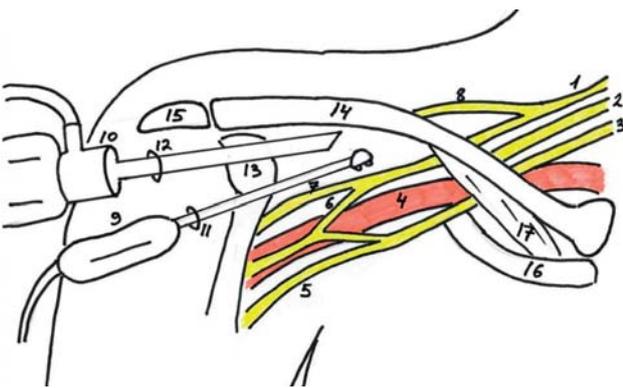


Рис. 2. Схематичное расположение артроскопа и рабочего инструмента при выполнении доступа к грудной апертуре: 1 — верхний ствол плечевого сустава; 2 — средний ствол плечевого сустава; 3 — нижний ствол плечевого сустава; 4 — подключичная артерия; 5 — медиальный пучок плечевого сустава; 6 — верхняя ветвь срединного нерва; 7 — мышечно-кожный нерв; 8 — надлопаточный нерв; 9 — рабочий инструмент (аблятор); 10 — артроскоп; 11 — передний рабочий порт; 12 — передненааружный рабочий порт; 13 — клювовидный отросток; 14 — ключица; 15 — акромион; 16 — первое ребро; 17 — подключичная мышца.

Fig. 2. Schematic view of placement of arthroscope and instrument during approach to thoracic aperture: 1 — upper cord of brachial plexus; 2 — median cord of brachial plexus; 3 — inferior cord of brachial plexus; 4 — subclavian artery; 5 — medial branch of brachial plexus; 6 — superior branch of median nerve; 7 — musculocutaneous nerve; 8 — suprascapular nerve; 9 — working instrument (ablator); 10 — arthroscope; 11 — anterior working portal; 12 — antero-lateral working portal; 13 — coracoid process; 14 — clavicle; 15 — acromial process of scapula; 16 — first rib; 17 — subclavian muscle.

Эндоскопическая хирургическая техника

Операцию производили в положении пациентки «пляжное кресло» под общей анестезией (эндо-трахеальный наркоз), выполнив разметку анатомических ориентиров и эндоскопических портов при помощи маркера (рис. 1). Флюороскопический контроль во время операции не применялся.

Первым этапом выполнили диагностическую артроскопию плечевого сустава с осмотром внутрисуставных структур: выявлены хондромалиции головки плечевой кости и суставного отростка лопатки II степени по Outerbridge, массивное невосстановимое повреждение сухожилия надостной мышцы. Далее произведен релиз тканей в области ротаторного интервала, визуализированы клювовидный отросток и объединенное сухожилие, в сформированный передненааружный порт переведен артроскоп, при этом рабочий инструмент располагался в стандартном переднем порте. Схематично расположение артроскопа и инструмента представлено на рис. 2; интраоперационное фото расположения портов и инструментов — на рис. 3.

Далее произведен релиз тканей в области подлопаточной мышцы и впереди от нее путем рассечения рубцовых и спаечных тканей. Выполнен невролиз предварительно визуализированных подмышечного и лучевого нервов (рис. 4). Релиз тканей в области клювовидного отростка и последующая визуализация корачо-акромиальной связки и малой грудной мышцы позволили обеспечить декомпрессию этой области путем отсечения малой грудной мышцы от медиального края клювовидного отростка (рис. 5). После визуализации и невролиза мышечно-кожного нерва (рис. 6) определена пульсация располагавшейся под ним подмышечной артерии (рис. 7).

Следующим этапом выполнен релиз тканей у основания клювовидного отростка с целью визуализации подключичной мышцы и произведено отсечение латеральной части подключичной мышцы от ключицы (рис. 8), благодаря чему удалось сформировать полноценное «окно» для доступа к грудной апертуре. Стволы плечевого сплетения и отходящие от них дивизионы визуализированы благодаря рассечению спаечных и рубцовых тканей в этой области (рис. 9), декомпрессия достигнута в том числе за счет отсечения латеральной порции подклювовидной мышцы. Выполнены невролиз плечевого сплетения и декомпрессия всего сосудисто-нервного пучка. Интраоперационные фото компонентов плечевого сплетения после выполнения невролиза представлены на рис. 10 и 11.



Рис. 3. Расположение артроскопа и рабочего инструмента при выполнении доступа к грудной апертуре.

Fig. 3. Placement of arthroscope and working instrument during approach to thoracic aperture.

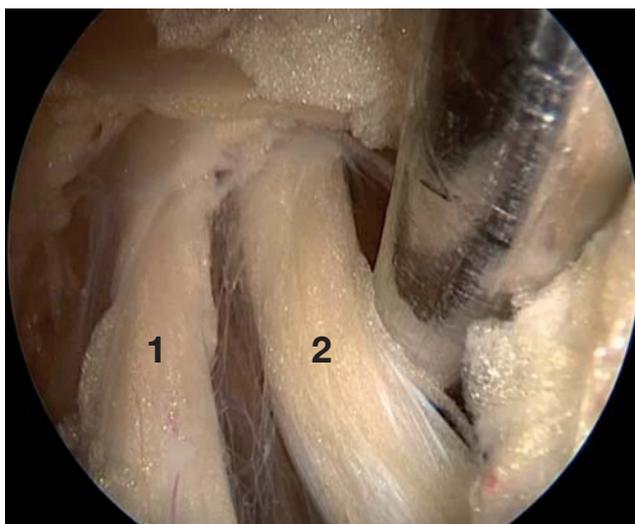


Рис. 4. Подмышечный нерв (1) и лучевой нерв (2) после выполнения невролиза.

Fig. 4. Axillary nerve (1) and radial nerve (2) after performing neurolysis.

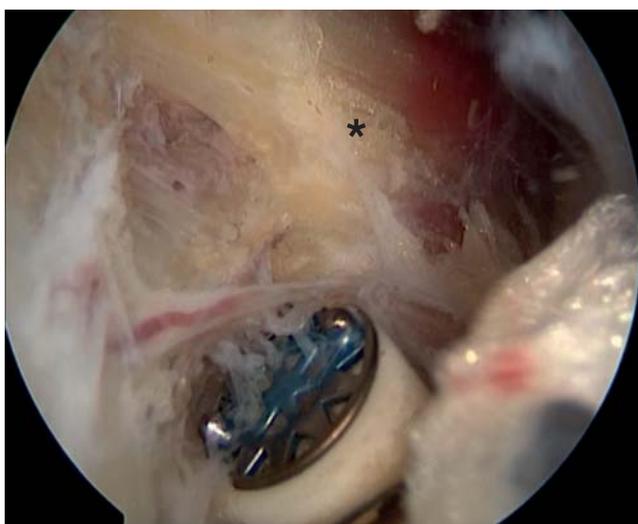


Рис. 5. Отсечение малой грудной мышцы (*) от медиального края клювовидного отростка.

Fig. 5. Detachment of pectoralis minor muscle (*) from medial margin of coracoid process.

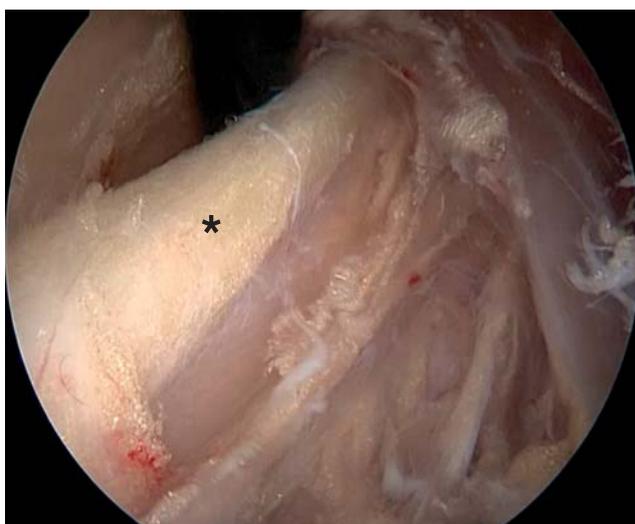


Рис. 6. Мышечно-кожный нерв (*) после выполнения невролиза.

Fig. 6. Musculocutaneous nerve (*) after performing neurolysis.

Непосредственно под верхним стволом плечевого сустава и немного кпереди от него располагалась подключичная артерия: ее можно было легко визуализировать, а также определить ее пульсацию (рис. 12). Заключительным этапом операции было установление субакромиального спейсера InSpace (Stryker, США) в область субакромиального пространства в связи с массивным невосстанавливаемым повреждением сухожилия надостной мышцы. Этапы установки спейсера представлены на рис. 13.

Операция завершена ушиванием послеоперационных ран и наложением асептической повязки.

Верхняя конечность иммобилизирована в косыночном ортезе. Внешний вид области плеча после операции представлен на рис. 14.

Во время операции мягкие ткани и подкожно-жировая клетчатка области плеча умеренно инфильтрировались физиологическим раствором, который являлся средой для выполнения эндоскопического вмешательства. На следующий день после операции к моменту перевязки физиологический раствор абсорбировался полностью, отек регрессировал.

Уже на следующий день после операции пациентка начала разработку пассивных движений

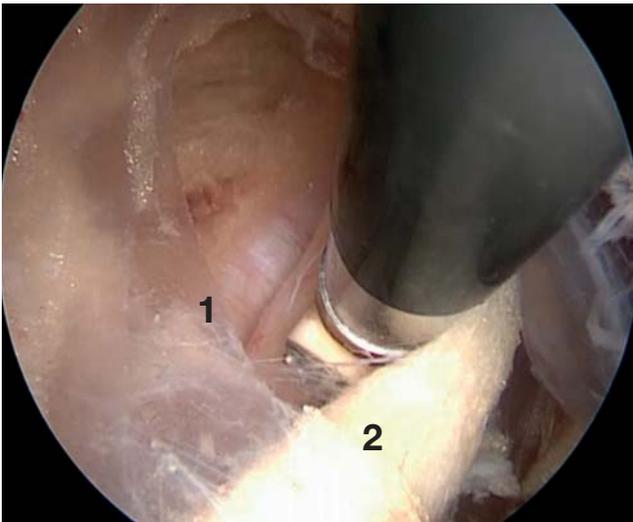


Рис. 7. Взаимное расположение подмышечной артерии (1) и мышечно-кожного нерва (2).

Fig. 7. Co-position of axillary artery (1) and musculocutaneous nerve (2).

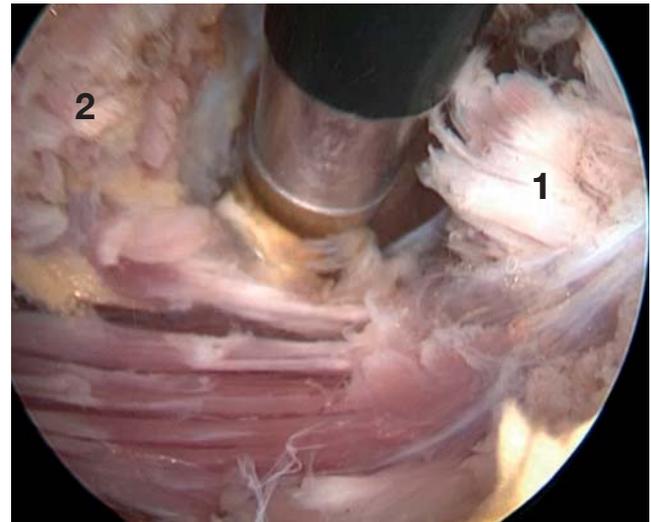


Рис. 8. Отсечение латеральной части подключичной мышцы от ключицы: 1 — отсеченная часть подключичной мышцы; 2 — ключица.

Fig. 8. Detachment of lateral portion of subclavian muscle from clavicle: 1 — detached part of subclavian muscle; 2 — clavicle.

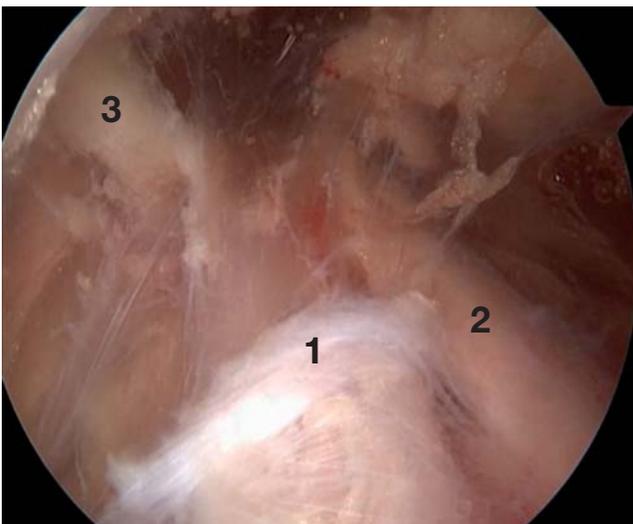


Рис. 9. Компоненты плечевого сплетения в области грудной апертуры: 1 — верхний ствол; 2 — дивизион, отходящий от верхнего ствола; 3 — надлопаточный нерв.

Fig. 9. Components of brachial plexus in thoracic aperture area: 1 — upper trunk; 2 — division from the upper trunk; 3 — suprascapular nerve.

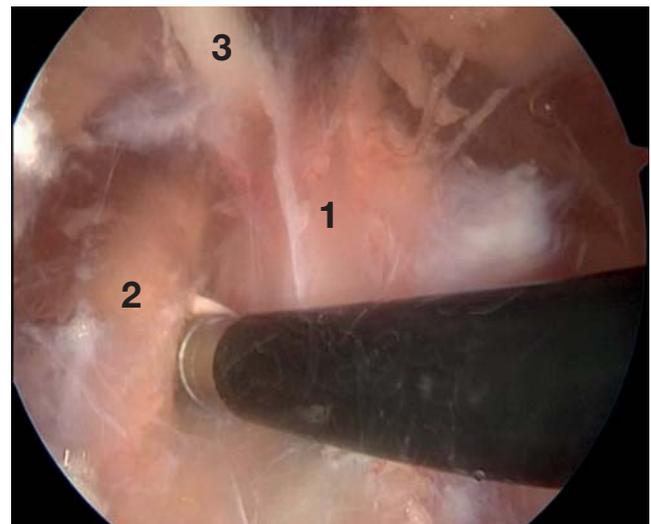


Рис. 10. Компоненты плечевого сплетения после выполнения невролиза: 1 — верхний ствол; 2 — средний ствол; 3 — надлопаточный нерв.

Fig. 10. Components of brachial plexus after decompression: 1 — upper trunk; 2 — median trunk; 3 — suprascapular nerve.

в плечевом суставе (упражнение «маятник»). Имобилизация верхней конечности в ортезе проводилась на протяжении 7 дней. Швы были сняты на 8-е сутки с момента операции, послеоперационные раны зажили первичным натяжением. После снятия послеоперационных швов пациентка приступила к восстановительному лечению в условиях реабилитационного центра.

Послеоперационный период протекал гладко, уже на следующий день после операции пациентка отметила выраженное снижение болевого синдрома. Осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде не наблюдали.

Контрольный клинический осмотр с оценкой по шкалам провели через 6 мес с момента операции. По шкале VAS болевой синдром оценен в 1 см (практи-

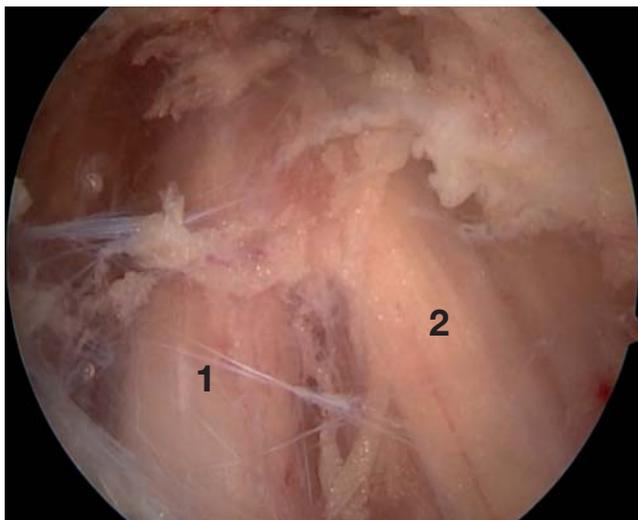


Рис. 11. Компоненты плечевого сплетения после выполнения неврוליза: 1 — верхний ствол; 2 — дивизион, отходящий от верхнего ствола.

Fig. 11. Components of brachial plexus after decompression: 1 — upper trunk; 2 — division from upper trunk.

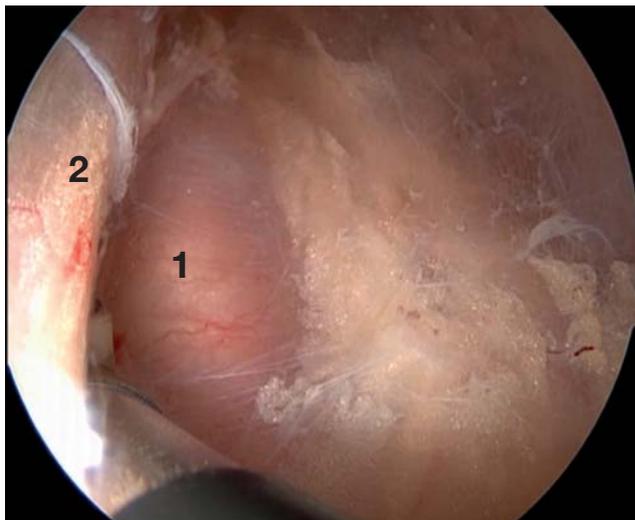


Рис. 12. Подключичная артерия (1); верхний ствол плечевого сустава отведен кзади (2).

Fig. 12. Subclavian artery (1); upper trunk of brachial plexus shifted posteriorly (2).

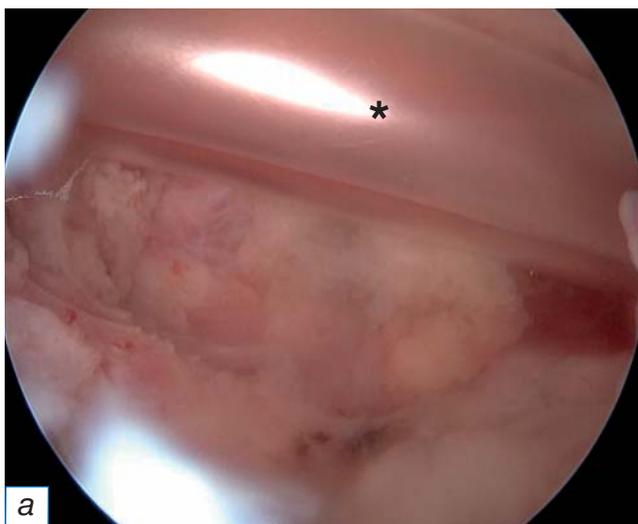


Рис. 13. Установка субакромиального спейсера: а — спейсер (*) введен в сложенном состоянии в полость сустава; б — спейсер (*) в расправленном состоянии.

Fig. 13. Introducing of subacromial spacer: а — spacer (*) in folded position introduced into a shoulder joint; б — spacer (*) after dilatation.

чески отсутствовал). Амплитуда активных движений в плечевом суставе увеличилась: сгибание — 160°, отведение — 165°, наружная ротация — 45°, внутренняя ротация — до уровня остистого отростка III поясничного позвонка. Степень двигательных нарушений в верхней конечности по шкале BMRC оценена в 0 баллов (отсутствовали, M0). Чувствительные нарушения также регрессировали (0 баллов по шкале Seddon, S0). По шкале DASH степень дисфункции правой верхней конечности оценена в 12 баллов.

По данным контрольного ультразвукового исследования плечевого сплетения и сосудистого пучка справа в области грудной апертуры отсутствовали признаки динамической компрессии сосудисто-нервного пучка. Контрольная электронейромиография правого плечевого сплетения не выявила признаков поражения пучков плечевого сустава. По данным стимуляционной электронейромиографии отмечено восстановление амплитуды М-ответа.



Рис. 14. Внешний вид области плеча после эндоскопического вмешательства.

Fig. 14. External view of the shoulder area after endoscopic surgery.

ОБСУЖДЕНИЕ

При синдроме грудной апертуры консервативное лечение может давать хорошие результаты. Хороший или очень хороший клинический эффект достигается в 76–100% случаев в раннем периоде (в течение месяца), в отдаленном периоде (больше 1 года) этот результат сохраняется у 59–88% пациентов [17]. Вместе с тем, согласно литературным данным, консервативное лечение демонстрирует неудовлетворительные результаты у пациентов с длительностью плексопатии более 6 мес и у лиц с сопутствующей патологией плечевого сустава (разрыв сухожилий вращающей манжеты плеча, отрыв фиброзно-хрящевой губы и др.). Среди факторов риска, прогнозирующих неэффективность консервативного лечения, отмечают ожирение, краш-синдром (синдром длительного сдавления), травматический генез, тяжесть симптомов, психоэмоциональные особенности [18]. В таких случаях необходимо рассмотреть возможность одномоментного хирургического вмешательства для устранения как нейрохирургической (компрессия плечевого сплетения), так и ортопедической (шов вращающей манжеты плеча, фиброзной губы) патологии. По данным A. Mailis [19], хирургическое лечение является более эффективным (на 20%) по сравнению с консервативным, а в случае применения метода одномоментной артроскопии плечевого сустава и эндоскопической декомпрессии плечевого сплетения в области грудной апертуры можно получить отличный косметический результат, сни-

зить риск осложнений, ускорить и облегчить реабилитационный период.

В отечественной литературе отсутствуют сообщения о полностью эндоскопической декомпрессии плечевого сплетения в области грудной апертуры. Авторский коллектив Тюменского федерального центра нейрохирургии под руководством А.А. Суфианова разработал методику мини-инвазивного доступа к плечевому сплетению в области грудной апертуры и выполнения его декомпрессии [15], что подразумевает выполнение мини-разреза (5–7 см) в области подмышечной впадины, визуализацию и ревизию сосудисто-нервного пучка, дальнейший релиз плечевого сплетения в проксимальном направлении до грудной апертуры под контролем эндоскопа. Таким образом, представлен эндоскопически ассистированный метод, сопряженный со всеми недостатками открытого доступа.

Оригинальная эндоскопическая техника декомпрессии плечевого сплетения в области грудной апертуры была разработана на кадаверном материале авторским коллективом из Франции [14, 20], где они продемонстрировали возможность эндоскопического доступа к плечевому сплетению и выполнение декомпрессии. Метод подразумевает выполнение двух эндоскопических портов: в области клювовидного отростка — для доступа к подключичной части сплетения, в надключичной ямке — для доступа к первичным стволам. В 2017 г. авторами был проанализирован клинический результат применения данной методики у 36 пациентов с синдромом грудной апертуры: в среднем функция плечевого сустава улучшилась на 36% по шкале DASH, что в целом совпадает с нашим результатом [14].

Имеются публикации об успешной эндоскопической резекции первого ребра при синдроме грудной апертуры, причем существуют методики трансаксиллярного и торакоскопического доступа [13, 21–24]. В нашем клиническом случае имелся мягкотканый компонент (рубцовые и спаечные ткани), который привел к развитию синдрома грудной апертуры, что и определило объем хирургического вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методика эндоскопической декомпрессии плечевого сплетения в области грудной апертуры в ассоциации с артроскопией плечевого сустава показала хорошие клинические результаты при лечении пациентки с посттравматическим синдромом грудной апертуры и сопутствующим

массивным повреждением вращательной манжеты плеча. Эндоскопический доступ позволил получить хороший косметический результат, минимальную травматизацию мягких тканей и начать раннее реабилитационное восстановление. Все компоненты операции были проведены с использованием стандартного артроскопического оборудования.

Полученные на отдельном клиническом примере результаты позволяют нам характеризовать методику эндоскопической декомпрессии плечевого сплетения в области грудной апертуры как эффективную и безопасную.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациентки получено добровольное письменное информированное согласие на публикацию ее изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 01.09.2022).

INFORMED CONSENT

We received from the patient written informed permission for the publication of her pictures in medical journal, including its electronic version (date of signature 01.09.2022).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Е.А. Беляк, Д.Л. Пасхин, М.Ф. Лазко — лечение пациентов, проведение операций; Е.А. Беляк, А.П. Призов — сбор и анализ инструментальных исследований; Е.А. Беляк, Ф.Л. Лазко, С.А. Асратян, Н.В. Загородний, А.А. Ахпашев — обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; Е.А. Беляк, Д.Л. Пасхин, Ф.Л. Лазко — поисково-аналитическая работа, обсуждение результатов исследования, написание текста статьи. 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. E.A. Belyak, D.L. Paskhin, M.F. Lazko — treatment of patients, performing surgeries; E.A. Belyak, A.P. Prizov — forming data and analysis of instrumental studies; E.A. Belyak, F.L. Lazko, S.A. Asratyan, N.V. Zagorodniy, A.A. Akhpashev — processing and discussion of the results of the study, writing the text of the article; E.A. Belyak, D.L. Paskhin, F.L. Lazko — search and analytical work, discussion of the results of the study, writing the text of the

article. The 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.

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Funding source. The study had no sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kuhn JE, Lebus GF, Bible JE. Thoracic outlet syndrome. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015;23(4):222–232. doi: 10.5435/JAAOS-D-13-00215
2. Куцай Н.В., Головина Е.Р., Аджисалиев Г.Р. Современные методы лечения синдрома верхней апертуры грудной клетки // *Инновации. Наука. Образование.* 2020. № 24. С. 1933–1939. [Kutsyy NV, Golovina ER, Adjisaiev GR. Modern methods of treatment of upper chest aperture syndrome. *Innovations. The science. Education.* 2020;(24):1933–1939. (In Russ).]
3. Masocatto NO, Da-Matta T, Prozzo TG, et al. Thoracic outlet syndrome: a narrative review. *Rev Col Bras Cir.* 2019;46(5): e20192243. doi: 10.1590/0100-6991e-20192243
4. Магомедов Р.К., Цуладзе И.И., Древалъ О.Н., Чапандзе Г.Н. Клинико-диагностические особенности невровазкулярного компрессионного синдрома в области верхней грудной апертуры // *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова.* 2021. Т. 13, № S1. С. 106. [Magomedov RK, Tsuladze II, Dreval ON, Kapandze GN. Clinical and diagnostic features of neurovascular compression syndrome in the upper thoracic aperture. *Russ Neurosur J named after Professor A.L. Polenov.* 2021;13(S1):106. (In Russ).]
5. Laulan J, Fouquet B, Rodaix C, et al. Thoracic outlet syndrome: definition, aetiological factors, diagnosis, management and occupational impact. *J Occup Rehabil.* 2011;21(3):366–373. doi: 10.1007/s10926-010-9278-9
6. Collins E, Orpin M. Physical therapy management of neurogenic thoracic outlet syndrome. *Thorac Surg Clin.* 2021;31(1):61–69. doi: 10.1016/j.thorsurg.2020.09.003
7. Peek J, Vos CG, Ünlü Ç, et al. Outcome of surgical treatment for thoracic outlet syndrome: systematic review and meta-analysis. *Ann Vasc Surg.* 2017;40:303–326. doi: 10.1016/j.avsg.2016.07.065
8. Boglione M, Ortiz R, Teplisky D, et al. Surgical treatment of thoracic outlet syndrome in pediatrics. *J Pediatr Surg.* 2022;57(9):29–33. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.08.017
9. Магомедов Р.К., Муин Р.А. Нейровазкулярный компрессионный синдром в области верхней грудной апертуры: клинико-диагностические аспекты и хирургическое лечение // *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* 2015. № 7. С. 55–64. [Magomedov RK, Musin RA. Neurovascular compression syndrome in the upper thoracic aperture: clinical and diagnostic aspects and surgical treatment. *Bulletin Neurol Psychiatry Neurosur.* 2015;(7):55–64. (In Russ).]
10. Гаибов А.Д., Кахоров А.З., Садриев О.Н., Юнусов Х.А. Хирургическое лечение синдрома верхней грудной апертуры // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2015. Т. 174, № 1.

- C. 78–83. [Gaibov AD, Zakharov AZ, Sadriev ON, Yunusov HA. Surgical treatment of upper thoracic aperture syndrome. *Bulletin Sur named after I.I. Grekov*. 2015;174(1):78–83. (In Russ.)] doi: 10.24884/0042-4625-2015-174-1-78-83
11. Ciampi P, Scotti C, Gerevini S, et al. Surgical treatment of thoracic outlet syndrome in young adults: single centre experience with minimum three-year follow-up. *Int Orthop*. 2011;35(8): 1179–1186. doi: 10.1007/s00264-010-1179-1
 12. Кахоров А.З., Гаибов А.Д., Султонов Д.Д. Осложнение хирургического лечения синдрома верхней грудной апертуры // *Вестник Таджикского национального университета. Серия естественных наук*. 2015. № 1–4. С. 243–246. [Kakharov AZ, Gaibov AD, Sultanov DD. Complication of surgical treatment of upper thoracic aperture syndrome. *Bulletin Tajik National University. Series Natural Sci*. 2015;(1–4):243–246. (In Russ.)]
 13. George RS, Milton R, Chaudhuri N, et al. Totally endoscopic (VATS) first rib resection for thoracic outlet syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(1):241–245. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.06.075
 14. Lafosse T, Le Hanneur M, Lafosse L. All-endoscopic brachial plexus complete neurolysis for idiopathic neurogenic thoracic outlet syndrome: surgical technique. *Arthrosc Tech*. 2017;10(6(4):e967–e971. doi: 10.1016/j.eats.2017.03.006
 15. Патент РФ № 2637616 С1. Суфианов А.А., Гизатуллин М.Р., Якимов Ю.А. Способ эндоскопической ревизии, невролиза и декомпрессии плечевого сплетения. [Patent RF No 2637616 С1. Sufianov AA, Gizatullin MR, Yakimov YuA. Method of endoscopic revision, neurolysis and decompression of the brachial plexus. (In Russ.)] Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2637616C1_20171205. Дата обращения: 17.03.2022.
 16. Furushima K, Funakoshi T. Endoscopic-assisted transaxillary approach for first-rib resection and neurolysis in thoracic outlet syndrome. *Arthrosc Tech*. 2021;10(1):e235–e240. doi: 10.1016/j.eats.2020.09.034
 17. Vanti C, Natalini L, Romeo A, et al. Conservative treatment of thoracic outlet syndrome. A review of the literature. *Eura Medicophys*. 2007;43(1):55–70.
 18. Novak CB, Collins ED, Mackinnon SE. Outcome following conservative management of thoracic outlet syndrome. *J Hand Surg Am*. 1995;20(4):542–548. doi: 10.1016/S0363-5023(05)80264-3
 19. Mailis A, Papagapiou M, Vanderlinen RG, et al. Thoracic outlet syndrome after motor vehicle accidents in a canadian pain clinic population. *Clin J Pain*. 1995;11:316–324.
 20. Lafosse T, Masmajeun E, Bihel T, Lafosse L. Brachial plexus endoscopic dissection and correlation with open dissection. *Chir Main*. 2015;34(6):286–293. doi: 10.1016/j.main.2015.08.007
 21. Mitták M, Tulinský L, Martinek L. Our technique of thoracoscopic first rib resection — case report. *Rozhl Chir*. 2022;101(4): 176–179. doi: 10.33699/PIS.2022.101.4.176-179
 22. Candia-de la Rosa RF, Pérez-Rodríguez A, Candia-García R, Palacios-Solís JM. Endoscopic transaxillary first rib resection for thoracic outlet syndrome: a safe surgical option. *Cir Cir*. 2010;78(1):53–59. (In English, Spanish).
 23. Nuutinen H, Riekkinen T, Aittola V, et al. Thoracoscopic versus transaxillary approach to first rib resection in thoracic outlet syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(3):937–942. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.10.004
 24. Ojaguren A, Krueger T, Gonzalez M. First rib resection by VATS for thoracic outlet syndrome. *Multimed Man Cardiothorac Surg*. 2020;2020. doi: 10.1510/mmcts.2020.027

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Беяк Евгений Александрович, к.м.н.;
адрес: Россия, 117198, Москва,
ул. Миклухо-Маклая, д. 6;
е-mail: belyakevgen@mail.ru; eLibrary SPIN: 7337-1214;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2542-8308>

Соавторы:

Пасхин Дмитрий Львович;
е-mail: yas-moe@mail.ru; eLibrary SPIN: 8930-1390;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3915-7796>

Лазко Федор Леонидович, д.м.н.;
е-mail: fedor_lazko@mail.ru; eLibrary SPIN: 8504-7290;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5292-7930>

Призов Алексей Петрович, к.м.н.;
е-mail: aprizov@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6979-6480;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3092-9753>

Лазко Максим Федорович;
е-mail: maxim_lazko@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6346-824X>

Загородний Николай Васильевич, д.м.н.,
член-корреспондент РАН;
е-mail: zagorodny51@mail.ru; eLibrary SPIN: 6889-8166;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>

Асратян Саркис Альбертович, к.м.н.;
е-mail: dr.sako@mail.ru; eLibrary SPIN: 1037-4232;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8472-4249>

Ахпасhev Александр Анатольевич, к.м.н.;
е-mail: akhpashev@yandex.ru; eLibrary SPIN: 9965-1828;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2938-5173>

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Evgeniy A. Belyak, MD, PhD;
address: 6, Miklukho-Maklaya street,
Moscow, 117198, Russia;
е-mail: belyakevgen@mail.ru; eLibrary SPIN: 7337-1214;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2542-8308>

Co-authors:

Dmitry L. Paskhin;
е-mail: yas-moe@mail.ru; eLibrary SPIN: 8930-1390;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3915-7796>

Fedor L. Lazko, MD, PhD;
е-mail: fedor_lazko@mail.ru; eLibrary SPIN: 8504-7290;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5292-7930>

Aleksey P. Prizov;
е-mail: aprizov@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6979-6480;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3092-9753>

Maxim F. Lazko, MD, PhD;
е-mail: maxim_lazko@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6346-824X>

Nikolay V. Zagorodniy, MD, PhD,
correspondent member of RAS;
е-mail: zagorodny51@mail.ru; eLibrary SPIN: 6889-8166;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>

Sarkis A. Asratyan, MD, PhD;
е-mail: dr.sako@mail.ru; eLibrary SPIN: 1037-4232;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8472-4249>

Alexander A. Akhpashev, MD, PhD;
е-mail: akhpashev@yandex.ru; eLibrary SPIN: 9965-1828;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2938-5173>

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МАССИВНЫМИ РАЗРЫВАМИ ВРАЩАТЕЛЬНОЙ МАНЖЕТЫ ПЛЕЧА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© Д.В. Меньшова, И.А. Куклин, Н.С. Пономаренко, Н.В. Тишков, М.Э. Пусева, У.В. Пичугина
Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Российская Федерация

Обоснование. Наиболее распространенной причиной боли и нарушения функции плечевого сустава среди пациентов старшей возрастной группы являются массивные разрывы вращательной манжеты плеча. По данным литературы, частота встречаемости таких повреждений составляет от 10 до 40%. Формирование массивных повреждений — длительный процесс, приводящий к выраженному болевому синдрому, утрате функции и, как следствие, к псевдопараличу пораженной конечности. Единого мнения о лечении такой категории пациентов нет. Консервативные методы лечения применимы для пациентов с низким уровнем активности. Из хирургических методов лечения предпочтение отдается реконструкции проксимальной капсулы, субакромиальной баллонопластике, реверсному эндопротезированию и мышечно-сухожильным трансферам. На сегодняшний день нет единой тактики в выборе хирургического лечения таких пациентов. **Описание клинического случая.** Мы предлагаем новый хирургический способ — артроскопически ассоциированную транспозицию сухожилия широчайшей мышцы спины с использованием ауто-трансплантата сухожилия длинной малоберцовой мышцы. Представляем успешный клинический пример лечения пациента с застарелым массивным повреждением вращательной манжеты правого плечевого сустава. **Заключение.** Новый хирургический способ позволяет повысить эффективность лечения, восстановить правильную биомеханику плечевого сустава, уменьшить болевые ощущения и восстановить функцию поврежденной конечности.

Ключевые слова: массивные разрывы вращательной манжеты плеча; транспозиция сухожилия широчайшей мышцы спины; клинический случай.

Для цитирования: Меньшова Д.В., Куклин И.А., Пономаренко Н.С., Тишков Н.В., Пусева М.Э., Пичугина У.В. Способ лечения пациентов с массивными разрывами вращательной манжеты плеча: клинический случай. *Клиническая практика*. 2022;13(3):89–94. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract108163>

Поступила 24.05.2022

Принята 30.08.2022

Опубликована 10.09.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Разрывы вращательной манжеты плеча являются одной из причин боли и нарушения функции плечевого сустава. Среди пациентов в возрасте от 40 до 60 лет частота встречаемости данной патологии составляет 24% и достигает у людей старше 60 лет 54%. Разрывы вращательной манжеты с ретракцией сухожилий более 5 см или вовлечение двух или более сухожилий являются массивными повреждениями. Такие повреждения составляют до 10–40% [1].

Формирование массивного полнослойного разрыва часто является длительным процессом, приводящим к нарушению биомеханики плечевого сустава, а именно к вторичному верхнему подвывиху головки плечевой кости. В 20% случаев данная патология приводит к псевдопараличу верхней конечности [2].

На сегодняшний день нет единой тактики хирургического лечения пациентов с массивными разрывами вращательной манжеты плеча.

Мы предлагаем новый хирургический способ решения данной патологии плечевого сустава — артроскопически ассоциированную транспозицию сухожилия широчайшей мышцы спины с использованием ауто-трансплантата сухожилия длинной малоберцовой мышцы [3].

В качестве описания нового способа представим клинический пример.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

В 2021 г. в клинику ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ) обратился пациент А. в возрасте 55 лет с жалобами на боль в области правого плечевого сустава (9 баллов по визуальной аналоговой шкале, ВАШ), ограничение активных движений в правом плечевом суставе.

Из анамнеза заболевания. Со слов пациента, травма получена в 2018 г. (поскользнулся и упал на

A METHOD FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MASSIVE TEARS OF THE ROTATOR CUFF: A CLINICAL CASE

© D.V. Menshova, I.A. Kuklin, N.S. Ponomarenko, N.V. Tishkov, M.E. Puseva, U.V. Pichugina

Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russian Federation

Background: Rotator cuff tears are the most common cause of shoulder pain and dysfunction in older patients. Tears with the retraction greater than 5 cm or with the involvement of two and more tendons are considered massive. According to the literature, the incidence of massive injuries of the rotator cuff ranges from 10 to 40%. The formation of massive injuries is a long process leading to a pronounced pain syndrome, loss of function and, as a result, to pseudo-paralysis of the affected limb. There is no consensus concerning the treatment of this category of patients. Conservative methods of treatment are applicable for patients with a low activity. Among the surgical methods of treatment, the preference is given to the proximal capsule reconstruction, subacromial balloon arthroplasty, reverse arthroplasty and muscle-tendon transfers. However, today there is no single tactic for the surgical treatment of patients with massive rotator cuff tears. **Clinical case description:** We propose a new surgical method for this shoulder joint pathology — arthroscopically associated transposition of the tendon of the latissimus dorsi muscle using an autograft of the long peroneal muscle tendon. As an illustration of the new method, we present a successful clinical case of the treatment of a patient with a chronic massive rotator cuff injury of the right shoulder and secondary upper subluxation of the right humerus head. **Conclusion:** This method allows increasing the efficiency of the treatment of a massive tear of the rotator cuff tendons, restoring the correct biomechanics of the shoulder joint, reducing the pain and restoring the function of the affected limb.

Keywords: massive tears of the rotator cuff; transposition of the tendon of latissimus dorsi muscle; a clinical case.

For citation: Menshova DV, Kuklin IA, Ponomarenko NS, Tishkov NV, Puseva ME, Pichugina UV. A Method for the Treatment of Patients with Massive Tears of the Rotator Cuff: a Clinical Case. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(3):89–94. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract108163>

Submitted 24.05.2022

Revised 30.08.2022

Published 10.09.2022

правую руку). Лечился консервативно: физиотерапия, нестероидные противовоспалительные препараты. В 2021 г. в результате повторной травмы (падение на правую руку) боли усилились, появилось выраженное ограничение движений в правой верхней конечности. Пациенту выставлен диагноз: «Застарелое массивное повреждение сухожилий вращательной манжеты правого плечевого сустава. Проксимальный подвывих головки правой плечевой кости. Комбинированная контрактура правого плечевого сустава. Болевой синдром». Госпитализирован в травматолого-ортопедическое отделение клиники ИНЦХТ.

При поступлении в стационар: пациент активен, правая верхняя конечность без иммобилизации. Отмечаются гипотрофия мягких тканей в области правого плечевого сустава; умеренная болезненность при пальпации в проекции большого бугорка плечевой кости; положительные симптомы Jobe (проба «пустой банки»), теста падающей руки; положительный симптом болезненной дуги справа. Объем движений в правом плечевом суставе: отведение 60°, сгибание 60°, наружная ротация 35°

(рис. 1). Нейрососудистых расстройств конечности не определяется. Функциональный результат по шкале субъективного ощущения одиночества Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе (University of California, Los Angeles, UCLA) 8 баллов.

Инструментальная и лабораторная диагностика

По данным рентгенографии правого плечевого сустава: остеоартроз правого плечевого сустава, ключично-акромиального сустава II степени (рис. 2). Остеопороз.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) правого плечевого сустава: заострение суставных поверхностей акромиально-ключичного и плечелопаточного сочленений, неравномерное истончение суставного хряща, суставных щелей. Имеются признаки переднего подвывиха головки плечевой кости. Расстояние между акромионом и головкой плечевой кости до 0,7 см. Сухожилия надостной и подостной мышц разволокнены, имеют неоднородную структуру. МРТ-картина разрыва



Рис. 1. Функциональный результат до операции.
Fig. 1. Functional result before the surgery.

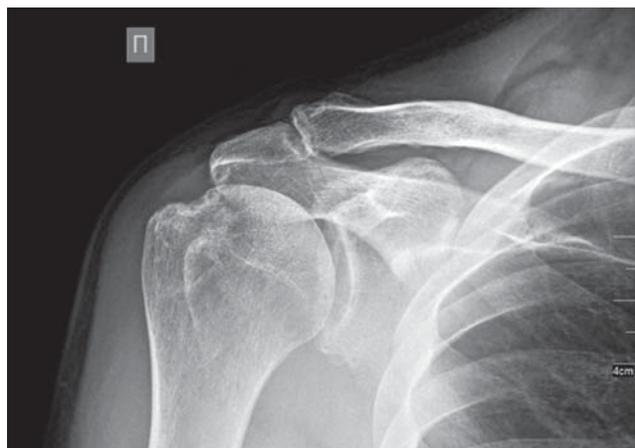


Рис. 2. Рентгенография правого плечевого сустава.
Fig. 2. X-ray of the right shoulder joint.

сухожилий надостной и подостной мышц, признаки подвывиха головки плечевой кости. Деформирующий артроз плечевого сустава (рис. 3).

Клинический диагноз

Застарелое массивное повреждение сухожилий вращательной манжеты плеча справа (III стадия по Patte). Вторичный верхний подвывих головки правой плечевой кости. Остеоартроз правого плечевого сустава, ключично-акромиального сустава II ст. Комбинированная контрактура правого плечевого сустава. Регионарный остеопороз. Болевой синдром. Код по МКБ-10 (Международная классификация болезней Десятого пересмотра) S46.0.

Оперативное лечение

Учитывая массивное повреждение сухожилий вращательной манжеты плеча, ретракцию сухожи-

лий надостной и подостной мышц (III стадия по Patte), принято решение об оперативном лечении пациента — артроскопически ассоциированной транспозиции сухожилия широчайшей мышцы спины с использованием аутотрансплантата длинной малоберцовой мышцы на большой бугорок правой плечевой кости.

Описание операции. В асептических условиях, под наркозом, в положении пациента на боку выполнен первый этап — диагностическая артроскопия. Через стандартные артроскопические порты осуществлен доступ к правому плечевому суставу. Выявлены равномерная хондромалация суставного отростка лопатки II степени по Outerbridge; тотальный разрыв сухожилия надостной мышцы III степени по Patte без возможности адаптировать на инсерционную площадку головки плечевой кости; верхний подвывих, субакромиальный импиджмент-синдром головки правой плечевой кости.

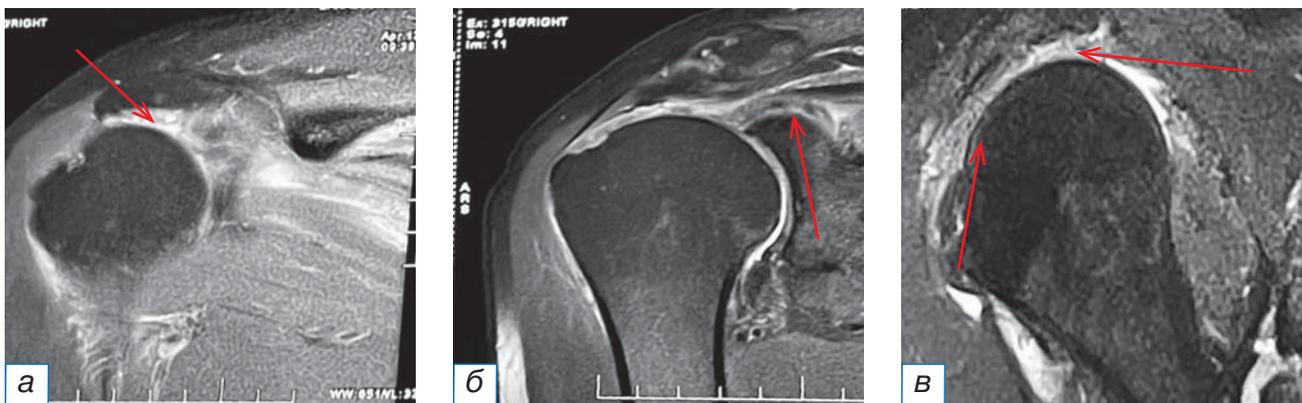


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография правого плечевого сустава: а — подвывих головки правой плечевой кости (стрелка); б — ретракция сухожилия надостной мышцы (стрелка), III стадия по Patte; в — дефект сухожилий надостной и подостной мышц (стрелки).

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the right shoulder joint: а — subluxation of the head of the right humerus (arrow); б — retraction of the tendon of the supraspinatus muscle (arrow), stage III according to Patte; в — defect of the tendons of the supraspinatus and subacromiatus muscles (arrows).

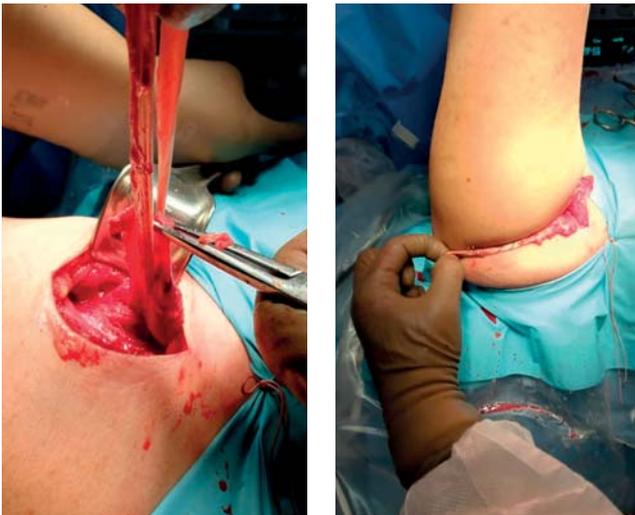


Рис. 4. Удлинение сухожилия широчайшей мышцы спины аутографтом.

Fig. 4. Lengthening of the tendon of latissimus dorsi muscle with autograft.

Второй этап — доступ к сухожилию широчайшей мышцы спины: из отдельного доступа линейной формы по заднеподмышечной линии длиной 5 см осуществлен доступ к сухожилию широчайшей мышцы спины, которое затем было отсечено, не доходя 4 см до точки его фиксации к плечевой кости.

Третий этап — отсечение 1/2 сухожилия длинной малоберцовой мышцы: в нижней трети голени линейным разрезом 2,0 см осуществлен доступ к сухожилию длинной малоберцовой мышцы, проведен забор 1/2 ширины сухожилия малоберцовой мышцы, линейная рана ушита послойно.

Четвертый этап — удлинение сухожилия широчайшей мышцы спины: сухожилие широчайшей мышцы спины удлиняется трансплантатом сухожилия длинной малоберцовой мышцы, сложенным вдвое; обе части трансплантата прошиваются колосовидным швом нитью полиэстер № 6 (рис. 4).



Рис. 5. Функциональный результат через 7 нед после операции.

Fig. 5. Functional result in 7 weeks after the surgery.

Пятый этап — фиксация сухожильного аутографта: зона инсерционной площадки на головке плечевой кости освежена до «коровой росы», установлен якорный фиксатор Corkscrew FT suture anchor 5,5×16,3 mm (2 шт.). Через задний артроскопический порт тупым путем под задней порцией дельтовидной мышцы сформирован канал, через который свободный конец сухожильного аутографта проведен в субакромиальное пространство и адаптирован на инсерционную площадку головки плечевой кости. Сухожильный аутографт пришит при помощи Corkscrew FT suture anchor 5,5×16,3 mm (2 шт.). Плечевой сустав обильно промыт физиологическим раствором, выполнен гемостаз по ходу операции. На кожу наложены швы. Наложена асептическая повязка. Правая верхняя конечность иммобилизована отводящей шиной.

Динамика и исходы

На вторые сутки после операции пациент приступил к пассивной лечебной физкультуре правой верхней конечности на отводящей шине. Срок иммобилизации на отводящей шине — 6 нед.

На контрольном осмотре через 7 нед после операции пациент отмечал улучшение функции правой верхней конечности, уменьшение болевого синдрома (3 балла по шкале ВАШ). Приобретенный объем движений в правом плечевом суставе: отведение 160°, сгибание 150°, наружная ротация 50° (рис. 5). Функциональный результат по шкале UCLA 18 баллов.

На контрольном осмотре через 3 мес после операции пациент отмечал значительное уменьшение болевого синдрома (2 балла по ВАШ), улучшение функции правой верхней конечности. Объем движений в правом плечевом суставе: отведение 180°, сгибание 170°, наружная ротация 50° (рис. 6). Функциональный результат по шкале UCLA 26 баллов.

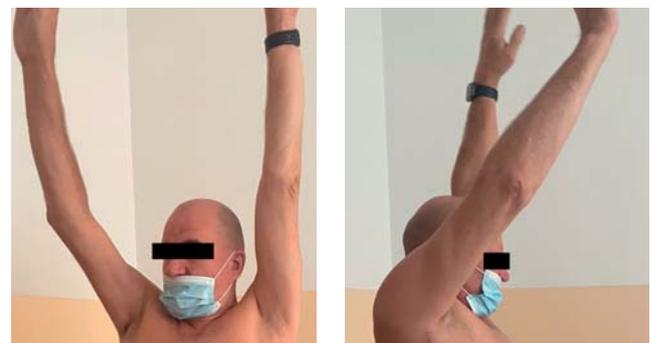


Рис. 6. Функциональный результат через 3 мес после операции.

Fig. 6. Functional result in 3 months after the surgery.

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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Vogler T, Andreou D, Gosheger G, et al. Long-term outcome of arthroscopic debridement of massive irreparable rotator cuff tears. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241277. doi: 10.1371/journal.pone.0241277
- Доколин С.Ю., Кузьмина В.И., Найда Д.А. Хирургическая коррекция вертикальной нестабильности головки плечевой кости у пациентов с артропатией на фоне массивных разрывов вращательной манжеты плечевого сустава. *Opinion Leader*. 2018;4(12):66–72. [Dokolin SYu, Kuzmina VI, Naida DA. Surgical correction of vertical instability of the humeral head in patients with arthropathy secondary to massive ruptures of the rotator cuff. *Opinion Leader*. 2018;4(12):66–72. (In Russ.)]
- Заявка на изобретение № 2021116956, приоритет от 09.06.2021. Меньшова Д.В., Пономаренко Н.С., Куклин И.А., и др. Способ лечения массивных разрывов сухожилий вращательной манжеты плеча. [Application for invention No. 2021116956, priority dated 06/09/2021. Menshova D.V., Ponomarenko N.S., Kuklin I.A., et al. Method for the treatment of massive ruptures of tendons of the rotator cuff of the shoulder. (In Russ.)] Режим доступа: <https://www1.fips.ru>. Дата обращения: 15.06.2022.
- Gerber C, Wirth SH, Farshad M. Treatment options for massive rotator cuff tears. *J Shoulder Elbow Surg*. 2011;20(Suppl 2):S20–S29. doi: 10.1016/j.jse.2010.11.028
- Mihata T, Lee TQ, Watanabe C, et al. Clinical results of arthroscopic superior capsule reconstruction for irreparable rotator cuff tears. *Arthroscopy*. 2013;29(3):459–470. doi: 10.1016/j.arthro.2012.10.022
- Alike Y, Hou JY, Tang YY, et al. Arthroscopic superior capsule reconstruction and rotator cuff repair to restore static and dynamic stability of the shoulder. *Orthop Surg*. 2020;12(5):1503–1510. doi: 10.1111/os.12768
- Kholinne E, Jeon IH. Arthroscopic superior capsular reconstruction of the shoulder: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2021;9(3):268. doi: 10.21037/atm-20-5925
- Gerber C, Vinh TS, Hertel R, Hess CW. Latissimus dorsi transfer for the treatment of massive tears of the rotator cuff. A preliminary report. *Clin Orthop*. 1988;(323):51–61.
- Gerber C, Rahm SA, Catanzaro S, Farshad M, Moor BK. Latissimus dorsi tendon transfer for treatment of irreparable posterosuperior rotator cuff tears: long-term results at a minimum follow-up of ten years. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(21):1920–1926. doi: 10.2106/JBJS.M.00122.
- Gervasi E, Causero A, Parodi PC, et al. Arthroscopic latissimusdorsi transfer. *Arthroscopy*. 2007;23(11):1243.e1–4.
- Доколин С.Ю. Хирургическое лечение пациентов с артропатией плечевого сустава вследствие массивных разрывов вращательной манжеты: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 2020. 48 с. [Dokolin SYu. Surgical treatment of patients with shoulder arthropathy due to massive ruptures of the rotator cuff [abstract dissertation]. Saint Petersburg; 2020. 48 p. (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Меньшова Дарья Васильевна, аспирант;
адрес: Россия, 664003, Иркутск,
ул. Борцов Революции, д. 1;
е-mail: menshovadar@yandex.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1471-2482>

Соавторы:

Куклин Игорь Александрович, д.м.н.;
е-mail: iscst@mail.ru; eLibrary SPIN: 4824-8180;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4733-9178>

Пonomаренко Николай Сергеевич, к.м.н.;
е-mail: Ponomarenko-ns@mail.ru; eLibrary SPIN: 4752-4467;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6210-3492>

Тишков Николай Валерьевич, к.м.н., доцент;
е-mail: zdrav@iscst.ru; eLibrary SPIN: 2343-5366;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2651-1055>

Пусева Марина Эдуардовна, к.м.н.;
е-mail: iscst@mail.ru; eLibrary SPIN: 6595-7160;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9136-3354>

Пичугина Ульяна Владимировна, к.м.н.;
е-mail: iscst@mail.ru; eLibrary SPIN: 5180-7757;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1389-5558>

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Daria V. Menshova, Graduate Student;
address: 1 Bortsov Revolyutsii str.,
Irkutsk, Russia;
е-mail: menshovadar@yandex.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1471-2482>

Co-authors:

Igor A. Kuklin, MD, PhD;
е-mail: iscst@mail.ru; eLibrary SPIN: 4824-8180;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4733-9178>

Nikolai S. Ponomarenko, MD, PhD;
е-mail: Ponomarenko-ns@mail.ru; eLibrary SPIN: 4752-4467;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6210-3492>

Nikolay V. Tishkov, MD, PhD, Assistant Professor;
е-mail: zdrav@iscst.ru; eLibrary SPIN: 2343-5366;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2651-1055>

Marina E. Puseva, MD, PhD;
е-mail: iscst@mail.ru; eLibrary SPIN: 6595-7160;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9136-3354>

Uliana V. Pichugina, MD, PhD;
е-mail: iscst@mail.ru; eLibrary SPIN: 5180-7757;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1389-5558>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННОЙ КАТАРАКТЫ У ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ ХОЛЛА–ХИТТНЕРА

© Ю.В. Григорьева, С.Ю. Копаев, М.Р. Образцова, К.Г. Хлиян

Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Варианты гена *CHD7*, обнаруженные в геномном материале OMIM 608892, встречаются у 83–95% пациентов, страдающих CHARGE-синдромом. Цель публикации — оценить клинико-функциональные результаты факоэмульсификации катаракты с имплантацией торической интраокулярной линзы у пациента с весьма редко встречающейся патологией — синдромом Холла–Хиттнера. **Описание клинического случая.** Под наблюдением находился пациент В., которому успешно провели факоэмульсификацию катаракты на правом глазу с имплантацией интраокулярной линзы по поводу осложненной катаракты на фоне сочетанной врожденной патологии глаз. После успешного хирургического лечения получены оптимальные зрительные функции, пациент субъективно удовлетворен зрением. **Заключение.** Клинический случай демонстрирует успешное проведение факоэмульсификации катаракты с имплантацией торической интраокулярной линзы у пациента с осложненной катарактой на фоне сочетанной врожденной патологии глаз, что предполагает возможность оперативного лечения таких пациентов.

Ключевые слова: осложненная катаракта; колобома радужки; колобома хориоидеи; синдром Холла–Хиттнера; CHARGE-синдром; факоэмульсификация катаракты.

Для цитирования: Григорьева Ю.В., Копаев С.Ю., Образцова М.Р., Хлиян К.Г. Клинический случай хирургического лечения осложненной катаракты у пациента с синдромом Холла–Хиттнера. Клиническая практика. 2022;13(3):95–100. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract106524>

Поступила 20.04.2022

Принята 08.09.2022

Опубликована 30.09.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Сочетанные дефекты радужки и сосудистой оболочки глаза встречаются в популяции весьма редко [1, 2]. Основное количество врожденных дефектов радужки и сосудистой оболочки глаза обнаруживаются в проекции зародышевой щели и происходят из-за нарушения механизмов ее закрытия. Данные дефекты могут быть полными с вовлечением всех структур, связанных с эмбриональной щелью, или частичными, когда дефект имеет менее обширный характер [3]. Установлено, что колобома радужки и хориоидеи генетически детерминирована [4].

Согласно литературным данным, диагноз врожденной колобомы радужки часто сочетается с помутнением хрусталика в виде полярных и зональных катаракт. По мнению ряда исследователей, врожденная колобома ассоциируется с более ранним созреванием катаракты по сравнению со здоровыми глазами [2, 4, 5].

Синдром Холла–Хиттнера — редкое врожденное заболевание, частота которого, по оценкам зарубежных исследователей, составляет 1/15 000–17 000 но-

врожденных [6]. Варианты гена *CHD7*, обнаруженные в 2004 г. в геномном материале OMIM 608892, встречаются у 83–95% пациентов, страдающих CHARGE-синдромом (Холла–Хиттнера синдром) [7].

Согласно литературным источникам, CHARGE-синдромом страдают 11% пациентов с колобомой диска зрительного нерва. Первое описание синдрома представили В.Д. Hall и Н.М. Hittner в 1979 г., отметив, что при наличии у пациента атрезии хоан следует искать ряд других аномалий [8].

Каждая буква аббревиатуры CHARGE означает сочетание признаков поражения определенных органов [9]:

- C (coloboma): односторонняя или двусторонняя колобома радужки, сетчатки, сосудистой оболочки, диска зрительного нерва с микрофтальмией;
- H (heart defects): аномалии сердечно-сосудистой системы;
- A (atresia of choanae): односторонняя или двусторонняя атрезия либо стеноз хоан;
- R (retardation of growth and development): дефицит роста, отставание в развитии;

A CLINICAL CASE OF A SURGICAL TREATMENT OF COMPLICATED CATARACT IN A PATIENT WITH HALL–HITTNER SYNDROME

© Yu.V. Grigoryeva, S.U. Kopayev, M.R. Obraztsova, K.G. Khliyan

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russian Federation

Background: Variants of the CHD7 gene found in the OMIM 608892 genomic material are present in 83–95% of patients suffering from the CHARGE syndrome. The aim of this report is to evaluate the clinical and functional results of cataract phacoemulsification with implantation of a toric intraocular lens in a patient with a very rare pathology — Hall–Hittner syndrome. **Clinical case description:** Under observation was patient V., who successfully underwent cataract phacoemulsification on the right eye with implantation of an intraocular lens for complicated cataract against the background of combined congenital eye pathology confirmed by the diagnostic data before and after the surgery. The optimal visual functions were reached after the successful surgical treatment. The patient was subjectively satisfied with the restored visual functions in the right eye. **Conclusion:** The clinical case demonstrates a successful implementation of cataract phacoemulsification with implantation of a toric intraocular lens in a patient diagnosed with complicated cataract against the background of combined congenital eye pathology, which suggests the possibility of a surgical treatment for such patients.

Keywords: complicated cataract; coloboma of the iris; coloboma of the choroid; Hall–Hittner syndrome; CHARGE-syndrome; phacoemulsification of the cataract.

For citation: Grigoryeva YuV, Kopayev SU, Obraztsova MR, Khliyan KG. A Clinical Case of a Surgical Treatment of Complicated Cataract in a Patient with Hall-Hittner Syndrome. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(3):95–100. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract106524>

Submitted 20.04.2022

Revised 08.09.2022

Published 30.09.2022

- G (genital anomalies): аномалии половых органов;
- E (ear abnormalities and sensorineural hearing loss): аномалии органа слуха.

Сочетанная патология у пациентов с CHARGE-синдромом может приводить к тяжелому течению и, возможно, к летальному исходу [10–12]. В данном контексте представляет интерес клинический случай лечения пациента с диагнозом осложненной катаракты на фоне сочетанной врожденной патологии глаз. Нашей целью была оценка результатов факоэмульсификации катаракты с имплантацией торической интраокулярной линзы у пациента с синдромом Холла–Хиттнера.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

В раннем детском возрасте в поликлинике по месту жительства пациенту В. не могли поставить точный диагноз, определяющий нарушение слуха и зрения, наличие деформированных ушных раковин, атрезию трехстворчатого клапана, микрофалию. В связи с этим ребенок был направлен в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», где был установ-

лен диагноз синдрома Холла–Хиттнера. Пациенту в детском возрасте проведено двухэтапное лечение по поводу атрезии трехстворчатого клапана в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева».

В 2021 г. пациент обратился в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России с жалобами на низкую остроту зрения обоих глаз с раннего детского возраста.

Общеофтальмологические исследования, проведенные пациенту В., включали проверку остроты зрения, измерение внутриглазного давления, авторефрактометрию, исследование полей зрения, В-сканирование, офтальмоскопию с исследованием центральных и периферических областей глазного дна, специальные исследования — кератотопографию, оценку биометрических показателей на аппарате «ИОЛ-мастер 700» (IOLmaster 700, Carl Zeiss, Германия), определение ретиальной остроты зрения.

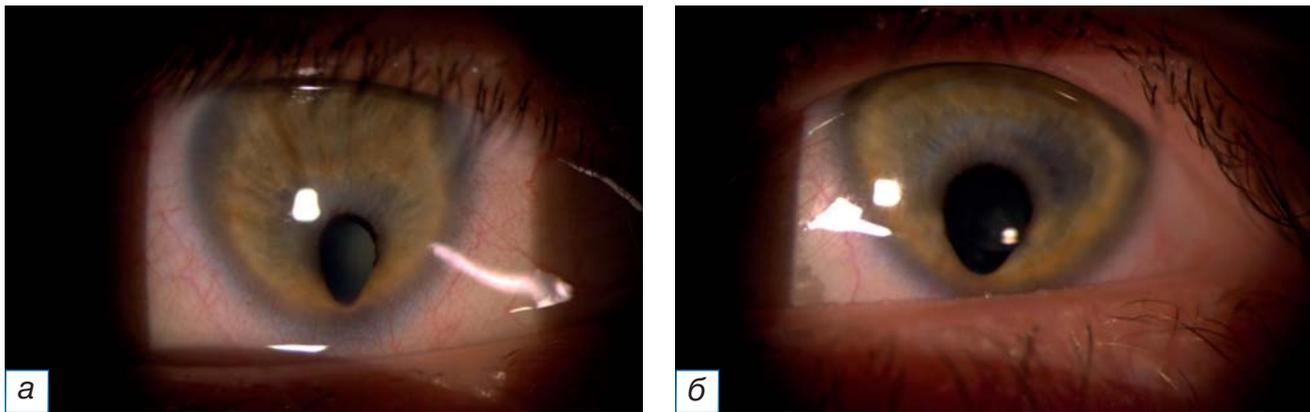


Рис. 1. Биомикроскопия: а — правого глаза (OD); б — левого глаза (OS).

Fig. 1. Biomicroscopy: a — right eye (OD); б — left eye (OS).

Предварительный диагноз

Выставлен диагноз на оба глаза (oculus uterque, OU): «Анизометропия; врожденная колобома радужки и хориоидеи, диска зрительного нерва; амблиопия; врожденная катаракта. Vis OD=0,05, Vis OS=0,1. При использовании очковой коррекции испытывает зрительный дискомфорт».

Рекомендовано проведение факоемульсификации катаракты с имплантацией торической интраокулярной линзы (ИОЛ) сначала на правый (oculus dexter, OD), а затем на левый (oculus sinister, OS) глаз.

Динамика и исходы

Согласно литературным данным, на сегодняшний день выделяют следующие основные противопоказания к имплантации торической ИОЛ [13]: сахарный диабет в сочетании с диабетической ретинопатией; дегенеративные и дистрофические заболевания роговицы; заболевания сетчатки и диска зрительного нерва; слабость связочного аппарата хрусталика.

На момент обследования перед операцией факоемульсификации катаракты с имплантацией торической ИОЛ на OD были получены следующие данные: Vis OD=0,05, Vis OS=0,1 (visus — острота зрения).

Результаты биомикроскопии для правого глаза (OD): роговица каплевидной формы, передняя камера мелкая, влага передней камеры прозрачная, на 6 ч отмечаются колобома радужки, эктопия зрачка, диффузное помутнение хрусталика; глубже лежащие структуры не офтальмоскопируются; для левого глаза (OS): уменьшение глазного яблока в размерах, роговица прозрачна, каплевидной формы, мелкая передняя камера, колобома на 6 ч, эктопия зрачка, диффузное помутнение хрустали-

ка; глубже лежащие структуры не офтальмоскопируются (рис. 1).

Пневмотонометрия OD 15 мм рт.ст., OS — 16 мм рт.ст. Биометрические показатели OD на аппарате «ИОЛ-мастер 700»: длина глаза 25,07 мм, глубина передней камеры 1,99 мм, толщина хрусталика 4,7 мм, центральная толщина роговицы 607 мкм. Результаты кератометрии: K1 31,18 дптр 1°, K2 37,83 дптр 91°.

На кератотопограмме OD (рефракционная карта роговицы, или тангенциальная карта) показана иррегулярность поверхности роговицы (рис. 2).

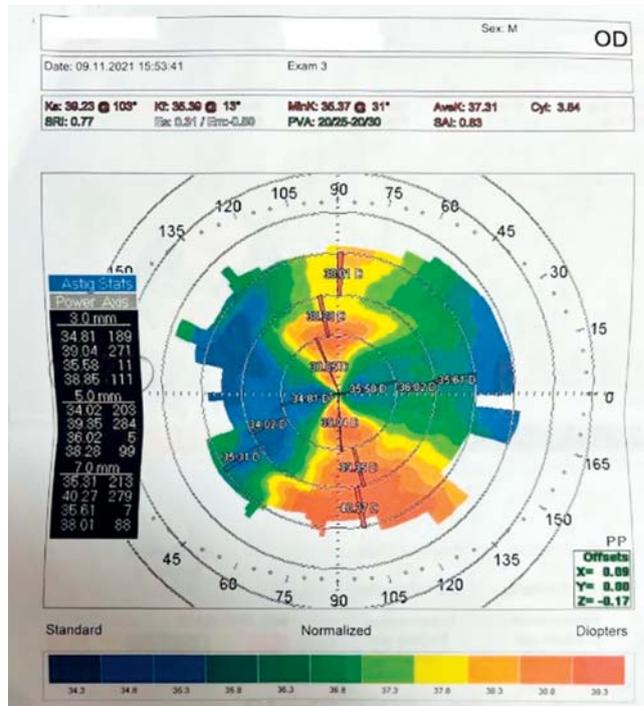


Рис. 2. Кератотопограмма правого глаза (OD): иррегулярность поверхности роговицы.

Fig. 2. Keratotopogram of the right eye (OD): irregularity of the corneal surface.

В-скан OD (ультразвуковое сканирование правого глаза) продемонстрировал изменения в заднем полюсе по типу колобомы сосудистой оболочки и диска зрительного нерва. В зоне колобомы просматривается сетчатая оболочка кнутри от диска зрительного нерва на высоте 0,71 мм. На остальном протяжении оболочки прилежат. Деструкция стекловидного тела. Подвижная задняя отслойка стекловидного тела, фиксированная к оболочкам по краю колобомы (рис. 3).

Ретиальная острота зрения: OD=0,1, OS=0,1.

При расчете оптической силы торической ИОЛ и ее расположения возникли сложности: наличие осевой миопии, каплевидная форма роговицы, нюан-

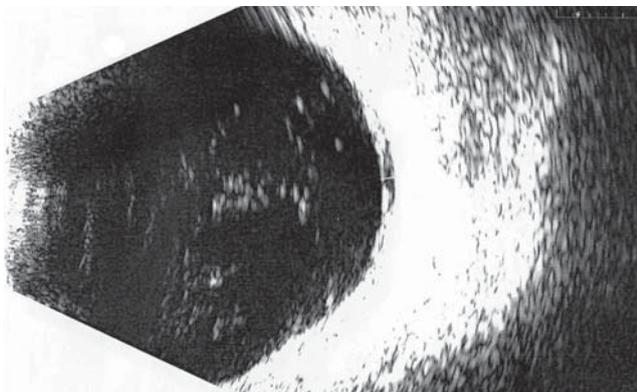


Рис. 3. В-скан правого глаза (OD): изменения в заднем полюсе по типу колобомы сосудистой оболочки и диска зрительного нерва.

Fig. 3. B-scan of the right eye (OD): changes in the posterior pole by the type of coloboma of the choroid and optic disc.

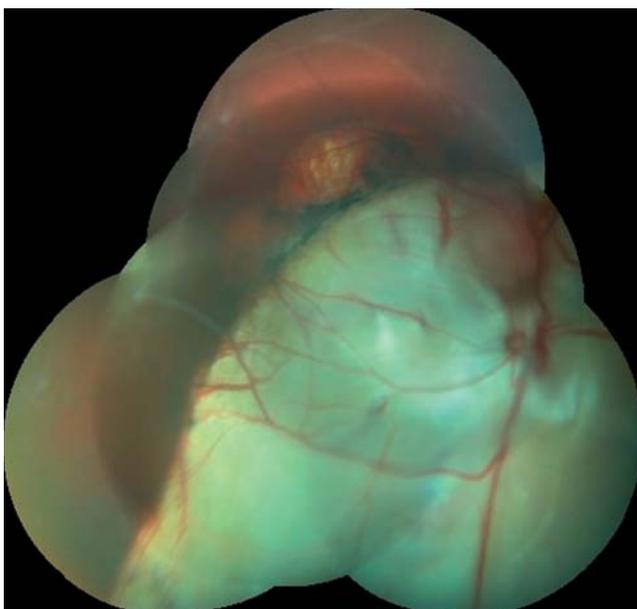


Рис. 4. Колобома хориоидеи.

Fig. 4. Coloboma of the choroid.

сы при получении данных исследования на аппарате «ИОЛ-Мастер 700» (топографически выявлена врожденная патология роговицы в виде прямого гиперметропического астигматизма), расположение гаптической части торической ИОЛ (проекция в зоне колобомы радужки). Вышеперечисленные аспекты требовали получения благоприятного прогноза по зрительным функциям, в связи с чем пациенту В. проведена на OD факоэмульсификация катаракты с имплантацией торической ИОЛ (SN6AT4 32D) согласно основным стандартным этапам операции по оси-разметке основного меридиана на 97° с предварительной имплантацией внутрикапсульного кольца для дополнительной фиксации торической ИОЛ с целью профилактики интраоперационного повреждения капсульного мешка ввиду деформации радужки.

Через 1 сут после операции пациент В. субъективно удовлетворен полученными зрительными функциями на OD. Биомикроскопия OD: роговица каплевидной формы, передняя камера мелкая, влага передней камеры прозрачная, на 6 ч отмечается колобома радужки, эктопия зрачка, ИОЛ в капсульном мешке расположена согласно оси торической разметки ИОЛ, диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие; колобома диска зрительного нерва. В области нижнего сегмента глазного дна с 5 до 6:30 ч отмечается колобома хориоидеи в виде округлой формы, белого цвета очага без проминенции диаметром 3,5 диска зрительного нерва, тянувшегося к центральной части сетчатки с захватом парамакулярной области, что показано на рис. 4. Vis OD=0,6. Пневмотонометрия OD: 16 мм рт.ст.

Через 1 мес после оперативного лечения Vis OD=0,6; пневмотонометрия OD 15 мм рт.ст.

В последующем планируется хирургическое лечение левого глаза (факоэмульсификация катаракты с имплантацией торической ИОЛ).

ОБСУЖДЕНИЕ

CHD7 (OMIM 214800) был обнаружен в 2004 г. в качестве основного гена, участвующего в синдроме CHARGE (OMIM 608892) [14]. С тех пор каждый год публикуется все больше статей о фенотипическом спектре синдрома и лежащих в его основе патогенетических механизмах. Фундаментальные исследования функции *CHD7* также способствовали пониманию этого фенотипически сложного и очень изменчивого синдрома. Подтверждение диагноза молекулярно-генетическим методом позволило более точно описать весь фенотипический спектр [15, 16]. В литературе имеются разночтения о том,

кто впервые признал комбинацию клинических особенностей, которые в 1981 г. были представлены в аббревиатуре CHARGE (колобома – порок сердца – атрезия хоаны – отсталость – гениталии – аномалии уха). У большинства людей с синдромом CHARGE наблюдаются варианты *CHD7*, которые легко обнаруживаются с помощью секвенирования по Сэнгеру или методов секвенирования следующего поколения (next generation sequencing, NGS).

Планом хирургического лечения представленного пациента являлась факоэмульсификация катаракты правого глаза на фоне врожденной патологии. Нам потребовалось проанализировать возможные варианты исходов лечения, а также оценить вероятные осложнения. По данным литературы [17], катаракта у пациентов с хориоретинальной колобомой обычно прогрессирует быстрее, чем у возрастных пациентов со старческой катарактой. Так, в работе P. Sahay и соавт. [17] были проанализированы 38 пациентов с хориоретинальной колобомой. Средняя скорректированная острота зрения на расстоянии (corrected distance visual acuity, CDVA) при поступлении составила $1,83$ минимального угла разрешения [$\log\text{MAR}] \pm 0,31$ (SD). Развернутый ядерный склероз имел место в 61,4% случаев, подвывих хрусталика — в 10,2%. Факоэмульсификация (56,4%) была наиболее часто выполняемой операцией по удалению катаракты, за ней следовали аспирация хрусталика (12,8%) и экстракапсулярная хирургия катаракты (12,8%). В 69,2% случаев проведена безболезненная операция по удалению катаракты с имплантацией ИОЛ. Интраоперационные осложнения включали случаи диализа мешка (у 7), разрыва задней капсулы (у 3) и удлинения капсулорексиса (у 1). Средняя послеоперационная CDVA через 6 нед и 1 год составила $1,64 \pm 0,51$ и $1,51 \pm 0,58$ $\log\text{MAR}$ соответственно. Послеоперационные осложнения включали повышение внутриглазного давления и отек роговицы (по 11 случаев); децентрацию ИОЛ, фимоз капсулы и отек роговицы (по 2 случая), а также помутнение задней капсулы (у 1). Повторное вмешательство потребовалось в 4 случаях: в 2 — эндотелиальная кератопластика, в 1 — эксплантация ИОЛ, в 1 — YAG-капсулотомия. Авторы пришли к выводу, что отсроченная операция приводит к неоптимальным результатам, в том числе ко многим послеоперационным осложнениям. Операция должна быть запланирована в короткие сроки после установления диагноза катаракты. При этом расположение предполагаемой торической ИОЛ должно попадать в зону колобо-

мы радужки и сосудистой оболочки при наличии несостоятельности связочного аппарата. В нашем случае наличие осевой миопии у пациента (длинный глаз) обязывало безошибочный расчет ИОЛ, поскольку ИОЛ-Мастер 700 не позволяет выполнить такие расчеты. Несмотря на это, риск операции не превышал риск наличия осложненной катаракты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует успешное проведение факоэмульсификации катаракты с имплантацией торической интраокулярной линзы пациенту с осложненной катарактой на фоне сочетанной врожденной патологии глаз.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию клинического случая (дата подписания 17.05.2022).

INFORMED CONSENT

A written voluntary informed consent was received from the legal representative for the publication of the description of the clinical case (date of signing 17.05.2022).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Ю.В. Григорьева — поисково-аналитическая работа, обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; С.Ю. Колаев — лечение пациентов, руководство лечением пациентов и обсуждение результатов исследования; М.Р. Образцова — поисково-аналитическая работа, обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; К.Г. Хлиян — обследование пациентов. 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).

Authors' contribution. Yu.V. Grigoryeva — search and analytical work, discussion of the results of the study, writing the text of the article; S.U. Kopyayev — treatment of patients, management of patient treatment and discussion of the results of the study, M.R. Obratsova — search and analytical work, discussion of the results of the study, writing the text of the article; K.G. Khliyan — examination of patients. The 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.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках научной тематики Центра.

Funding source. The study was carried out within the framework of the scientific topics of the Center.

Конфликт интересов. Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Батьков Е.Н., Зотов В.В. Случай хирургического лечения врожденной катаракты с дефектом задней капсулы, колобмой хрусталика и атипичной колобмой радужки // Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии: X Международная научно-практическая конференция. Москва, 2009. С. 16–19. [Batkov EN, Zotov VV. Case of surgical treatment of congenital cataract with posterior capsule defect, lens coloboma and atypical iris coloboma. In: Modern Technologies Cataract Refractive Sur: X International Scientific and Practical Conference. Moscow; 2009. P. 16–19. (In Russ).]
2. Li B, Lu B, Guo X, et al. Two pathogenic gene mutations identified associating with congenital cataract and iris coloboma respectively in a chinese family. *J Ophthalmol*. 2020;19:7054315. doi: 10.1155/2020/7054315
3. Сташкевич С.В., Шантурова М.А. Врожденные колобомы радужки (обзор литературы) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2009. Т. 5, № 6. С. 69–70. [Stashkevich SV, Shanturova MA. Congenital colobomas of the iris (literature review). *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2009;5(6):69–70. (In Russ).]
4. Сташкевич С.В. Хирургия врожденных колобом радужки, осложненных катарактой // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2011. Т. 2, № 4. С. 12–15. [Stashkevich SV. Surgery of congenital iris colobomas complicated by cataract. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2011;2(4):12–15. (In Russ).]
5. Архангельский В.Н. Руководство по глазным болезням. Москва: Медгиз, 1962. С. 65–78. [Arkhangelsky VN. Manual of eye diseases. Moscow: Medgiz; 1962. P. 65–78. (In Russ).]
6. Zentner GE, Layman WS, Martin DM, Scacheri PC. Molecular and phenotypic aspects of CHD7 mutation in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(3):674–686. doi: 10.1002/ajmg.a.33323
7. Vissers LE, van Ravenswaaij CM, Admiraal R. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nat Genet*. 2004;36(9):955–957. doi: 10.1038/ng1407
8. Morgan D, Bailey M, Phelps P, et al. Ear-nose-throat abnormalities in the CHARGE association. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993;119(1):49–54. doi: 10.1001/archotol.1993.01880130051006
9. Pagon RA, Graham JM, Zonana J, Yong SL. Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. *J Pediatr*. 1981;99(2):223–227. doi: 10.1016/s0022-3476(81)80454-4
10. Raqbi F, Le Bihan C, Morisseau-Durand MP. Early prognostic factors for intellectual outcome in CHARGE syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45(7):483–488. doi: 10.1017/s0012162203000896
11. Bauer PW, Wippold FJ, Goldin J, Lusk RP. Cochlear implantation in children with CHARGE association. *Archives Otolaryngology-Head Neck Sur*. 2002;128(9):1013–1017. doi: 10.1001/archotol.128.9.1013
12. Issekutz KA, Graham JM, Prasad C. An epidemiological analysis of CHARGE syndrome: Preliminary results from a canadian study. *Am J Med Genetics Part A*. 2005;133A(3):309–317. doi: 10.1002/ajmg.a.30560
13. Braga-Mele R, Chang D, Dewey S, et al. ASCRS Cataract Clinical Committee Multifocal intraocular lenses: relative indications and contraindications for implantation. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(2):313–322. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.12.011
14. Vissers LE, van Ravenswaaij CM, et al. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nature Genetics*. 2005;36(9):955–957. doi: 10.1038/ng1407
15. Bergman JE, Janssen N, Hoefsloot LH, et al. CHD7 mutations and CHARGE syndrome: The clinical implications of an expanding phenotype. *J Med Genetics*. 2014;48(5):334–342. doi: 10.1136/jmg.2010.087106
16. Zentner GE, Layman WS, Martin DM, Scacheri PC. Molecular and phenotypic aspects of CHD7 mutation in CHARGE syndrome. *Am J Med Genetics Part A*. 2010;152A(3):674–686. doi: 10.1002/ajmg.a.33323
17. Sahay P, Maharana PK, Mandal S, et al. Cataract surgery outcomes in eyes with chorioretinal coloboma. *J Cataract Refract Surg*. 2019;45(5):630–638. doi: 10.1016/j.jcrs.2019.01.016

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Григорьева Юлия Валериевна, ординатор;
адрес: Россия, 127486,
Бескудниковский бульвар, д. 59а;
е-mail: prostoboss2202@bk.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5075-0772>

Соавторы:

Копяев Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор;
е-mail: kopayevsu@yahoo.com; eLibrary SPIN: 4270-0480
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5085-6788>

Образцова Мария Романовна, аспирант;
е-mail: obrastsova.maria@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9933-9754>

Хлиян Кристина Григорьевна, аспирант;
е-mail: kristy-ribka@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5814-3368>

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Yuliya V. Grigoryeva, MD;
address: 59A, Beskudnikovsky blvd,
Moscow 127486, Russia;
е-mail: prostoboss2202@bk.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5075-0772>;

Co-authors:

Sergei U. Kopayev, MD, PhD, Professor;
е-mail: kopayevsu@yahoo.com; eLibrary SPIN: 4270-0480
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5085-6788>

Maria R. Obrastsova, Graduate Student;
е-mail: obrastsova.maria@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9933-9754>

Kristina G. Khliyan, Graduate Student;
е-mail: kristy-ribka@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5814-3368>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ОСТРЫЙ ПАРАПРОКТИТ, ФЛЕГМОНА ФУРНЬЕ. РАДИКАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ С ПЛАСТИКОЙ РАНЫ ПРОМЕЖНОСТИ И МОШОНКИ

© Д.Л. Давидович, А.Я. Соломка, А.К. Буровский, Г.С. Томашевский, Д.В. Разбирин

Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Гангрена Фурнье — острая некротизирующая инфекция кожи и мягких тканей полимикробной этиологии, характеризующаяся поражением наружных половых органов и промежности. Прогноз при гангрене Фурнье определяется в основном сроками оказания хирургической помощи. В статье представлены этапы и результат лечения пациента с жизнеугрожающим состоянием, обусловленным острым парапроктитом, осложненным некротизирующим фасциитом промежности и мошонки (гангрена Фурнье). **Описание клинического случая.** В ФНКЦ ФМБА России в экстренном порядке госпитализирован 62-летний пациент с диагнозом остроугольного заднего парапроктита, неклостридиальной флегмоны промежности и мошонки, сепсисом. Пациент оперирован в экстренном порядке: выполнена тотальная некрэктомия с широким иссечением пораженных тканей, выявлен и дренирован затек по левому паховому канатику в брюшную полость. Состояние пациента через несколько часов после операции имело выраженную положительную динамику, явления интоксикации купированы. Повторного оперативного лечения с ревизией ран не потребовалось. Через 16 нед выполнено плановое оперативное вмешательство с иссечением свища прямой кишки, пластикой промежности и мошонки поворотным лоскутом. Раны зажили первичным натяжением. Функции органов малого таза восстановлены в полном объеме. **Заключение.** Представленный клинический пример можно использовать в качестве поэтапного руководства по лечению пациентов с гангреней Фурнье.

Ключевые слова: клинический случай; острый парапроктит; флегмона Фурнье; некротизирующий фасциит.

Для цитирования: Давидович Д.Л., Соломка А.Я., Буровский А.К., Томашевский Г.С., Разбирин Д.В. Клинический случай: острый парапроктит, флегмона Фурнье. Радикальное лечение с пластикой раны промежности и мошонки. *Клиническая практика*. 2022;13(3):101–108. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract111006>

Поступила 21.08.2022

Принята 20.09.2022

Опубликована 30.09.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Гангрена Фурнье является частным случаем некротизирующего фасциита полимикробной этиологии, характеризующегося поражением наружных половых органов и промежности. Заболевание отличается тяжелым фульминантным течением. Прогноз при гангрене Фурнье определяется в основном сроками оказания хирургической помощи, но даже при своевременном начале лечения летальность может достигать 50% и более. Задержка в проведении лечебных мероприятий обуславливает повышение летальности, отсутствие хирургического лечения в 100% случаев заканчивается смертью вследствие развития септического и инфекционно-токсического шока и их осложнений. В этой связи пациентам с выявленной гангреней Фурнье крайне

важно проведение экстренного хирургического вмешательства с санацией гнойно-некротических очагов [1–4].

Во время операции объем иссекаемой пораженной ткани определяется визуально: измененные ткани, как правило, сильно отличаются от здоровых: у них тусклый цвет, возможное наличие пузырьков газа, они пропитаны гноем или серозным отделяемым. При пальцевой ревизии ран часто определяется наличие затеков. Важно помнить, что у данной категории пациентов высока вероятность повторных санаций [5]. Антимикробная терапия начинается уже в операционной или сразу же после операции. После получения результата на чувствительность к антибиотикам проводится коррекция антибактериальной терапии [5].

ACUTE PARAPROCTITIS, FOURNIER'S PHLEGMON: A CLINICAL CASE. RADICAL TREATMENT WITH THE PLASTY OF THE WOUND OF THE PERINEUM AND SCROTUM

© D.L. Davidovich, A.Y. Solomka, A.K. Burovskiy, G.S. Tomashevskiy, D.V. Razbirin

Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Background: The article presents the stages and results of treating a patient with a life-threatening condition caused by acute paraproctitis complicated by necrotizing fasciitis of the perineum and scrotum (Fournier's gangrene). The patient underwent a radical surgical treatment with the removal of the affected tissues, and, in the delayed period, a plastic surgery of the perineum and scrotum with a pedicled flap.

Clinical case description: Patient Sh., 62 years old, was hospitalized at the Federal Research and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia on an emergency basis with the following diagnosis: acute horseshoe-shaped posterior paraproctitis; non-clostridial phlegmon of the perineum and scrotum; sepsis. The patient was operated on urgently: a total necrectomy was performed with a wide excision of the affected tissues, excision of the anterior fistula, and a leak along the left inguinal cord into the abdominal cavity was identified and drained. The patient's condition in a few hours after the operation was characterized by pronounced positive dynamics, the effects of intoxication were stopped. 7 hours after the operation, the patient was transferred from the ICU to the department of coloproctology. A repeated surgical treatment with the revision of wounds was not required. 16 weeks after the first operation, a planned operation was performed with an excision of the fistula of the rectum and plasty of the perineum and scrotum with a rotary flap. The wounds healed by first intention. The patient recovered with all the pelvic functions completely restored. **Conclusion:** This clinical example can be used as a guide for the step-by-step treatment in this category of patients.

Keywords: clinical case; acute paraproctitis; Fournier's phlegmon; necrotizing fasciitis; perineal plasty; skin movable flap.

For citation: Davidovich DL, Solomka AY, Burovskiy AK, Tomashevskiy GS, Razbirin DV. Acute Paraproctitis, Fournier's Phlegmon: a Clinical Case. Radical Treatment with the Plasty of the Wound of the Perineum and Scrotum. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(3):101–108. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract111006>

Submitted 21.08.2022

Revised 20.09.2022

Published 30.09.2022

Единственно верным методом лечения некротизирующего фасциита является агрессивное хирургическое лечение с широким иссечением всех пораженных некрозом тканей, вскрытием и дренированием затеков, флегмон мягких тканей, включая мягкие ткани половых органов [6]. Пациент должен быть госпитализирован в экстренном порядке и как можно раньше подан в операционную после минимальной, при необходимости, предоперационной подготовки [7].

Полная ликвидация гнойно-воспалительного очага в течение первых 3–4 сут от начала заболевания вместе с адекватной антибактериальной, дезинтоксикационной и противовоспалительной терапией обычно приводит к выздоровлению большей части пациентов. Однако если помощь не будет оказана своевременно, существует большая вероятность развития сепсиса, инфекционно-ток-

сического шока и полиорганной недостаточности. Полное иссечение пораженных тканей не является гарантией выздоровления пациента, так как в данном случае заболевание носит уже системный характер, о чем свидетельствуют высокие маркеры системной воспалительной реакции и склонность к лейкопении у этой категории пациентов [5].

Необходимость широкого иссечения пораженных тканей с формированием обширных ран промежности представляет психологическую проблему для оперирующего хирурга, поскольку в большинстве случаев возникает необходимость поэтапной пластической хирургии по закрытию дефектов тканей. Однако это не должно влиять на радикализм оперативного лечения: жизненно важно как можно более полное удаление пораженных тканей [5, 8].

Значимые разногласия вызывает вопрос превентивной колостомии у пациентов с гангреной

Фурнье. Имеются разнонаправленные данные о влиянии этого вмешательства на неблагоприятный исход заболевания. Так, в рандомизированном исследовании M. Korkut и соавт. [9] с участием 45 пациентов показано, что смертность после превентивной колостомии была выше (38% против 7% у пациентов без колостомии). В исследовании H.R. Unalp и соавт. [10], включившем 68 пациентов, летальный исход, напротив, отмечался реже после проведения колостомии (4,5% против 13% у пациентов без колостомии). Схожие результаты отмечены в исследованиях под руководством A. Аксан и O. Estrada [11, 12]. Так, в исследовании A. Аксан и соавт. [11] у 37 пациентов колостомия в отсроченном периоде значимо влияла на увеличение смертности: 42% и 29% в группе исследуемых без колостомии ($p=0,031$).

В настоящее время превентивная колостомия не носит обязательного характера при данном заболевании и должна выполняться при наличии строгих показаний [13].

Антимикробная терапия при гангрене Фурнье проводится в обязательном порядке и должна начинаться одномоментно с оперативным лечением. Применяются антибиотики широкого спектра действия с учетом чувствительности основных возбудителей заболевания, таких как золотистый стафилококк, стрептококки, а также клостридиальной флоры при соответствующей клинической картине [6]. Основными антибактериальными препаратами в данном случае являются цефтриаксон, цiproфлоксацин и метронидазол [14]. При быстром распространении гнойно-некротического процесса, а также клинической картине клостриальной флегмоны целесообразно использовать карбапенемы. В качестве антибиотиков резерва допускается назначение макролидов, а при наличии в анамнезе ранее проведенных курсов антибактериальной терапии применяется линезолид [14].

Пластические операции на промежности выполняются по всей поверхности открытых ран после полного их очищения и формирования грануляционной ткани. Наиболее часто применяются пластика местными тканями, аутодермопластика перфорированным или расщепленным лоскутом, пластика на ножке и их различные сочетания [15].

В случае поражения кожи мошонки менее 50% пластику обычно выполняют местными тканями, если площадь поражения выше, то пластика выполняется полнослойным кожным лоскутом [6, 8]. Если яичко или половой член полностью обнажены,

то наиболее простым считается метод помещения их под кожу паховых областей, бедер и/или лобковой области, после чего в отсроченном периоде выполняется реконструктивная операция [8].

Представленный клинический случай является примером успешного лечения гангрены Фурнье — редкого смертельно опасного осложнения острого парапроктита. При лечении данного пациента авторы руководствовались как клиническими рекомендациями, так и обширным личным клиническим опытом лечения гнойных заболеваний промежности.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент Ш., 62 года, европеоид, житель Москвы, обратился в клинику в октябре 2021 года с жалобами на общую слабость, повышение температуры до 39,5°C в течение недели, скудное серозное отделяемое в промежности, увеличение мошонки и ее болезненность, отсутствие аппетита. Со слов самого пациента, болен в течение 4 дней, лечился самостоятельно (принимал анальгетики и антипиретики без эффекта). Аллергию отрицает. Вредные привычки отрицает. Состояние при поступлении средней тяжести, обусловлено интоксикационным синдромом. Телосложение нормостеническое. Частота дыхания 18/мин, артериальное давление 125/75, пульс 100/мин. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах.

Физикальная и лабораторная диагностика

Перианальная область, мошонка, половой член резко отечны, гиперемированы (рис. 1). Отмечается наличие некроза кожи в перианальной области кпереди от ануса и на мошонке. Пальпация мошонки резко болезненна, попытка ректального осмотра также резко болезненна, в связи с чем исследование прекращено.

При лабораторном обследовании обращали на себя внимание выраженный лейкоцитоз ($31 \times 10^9/\text{л}$ при норме 4–9), повышение концентрации общего билирубина (37,6 мкМ/л), мочевины (19,3 ммоль/л), глюкозы (9,6 ммоль/л).

Предварительный диагноз

Острый парапроктит. Неклостридиальная флегмона промежности и мошонки (флегмона Фурнье).

Лечение, прогноз

Пациент взят в операционную в экстренном порядке. Выполнена широкая некрэктомия в пре-



Рис. 1. Пациент Ш., 62 года, диагноз острого подковообразного заднего парапроктита, неклостридиальной флегмоны промежности и мошонки, сепсис (флегмона Фурнье): локальный статус на момент поступления.

Fig. 1. Patient Sh., 62 years old, diagnosis of acute horseshoe-shaped posterior paraproctitis, non-clostridial phlegmon of the perineum and scrotum, sepsis (Fournier's phlegmon): local status at the time of admission.



Рис. 2. Тот же пациент. Вид операционной раны после некрэктомии и дренирования.

Fig. 2. The same patient. Type of surgical wound after necrectomy and drainage.

делах здоровых тканей с иссечением нежизнеспособных кожных участков в перианальной области, промежности, а также иссечение мошонки с частичным иссечением оболочек обоих яичек. Выполнена ревизия паховых каналов, выявлено наличие затека по ходу левого пахового канала, иссечена пораженная клетчатка и выполнено дренирование по ходу канала (рис. 2). Раны многократно и обильно обработаны раствором перекиси водорода, тампонированы марлевыми салфетками с левомеколем.

В послеоперационном периоде в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии пациенту проводились антибактериальная терапия (цефоперазон+сульбактам в дозе 2 г 2 раза в день), вазопрессорная поддержка, дезинтоксикационная и антикоагулянтная терапия, коррекция уровня глюкозы крови, переливание компонентов крови (альбумин 20%), обезболивающая терапия.

На фоне лечения уже в первые часы после проведенной операции отмечалась выраженная положительная динамика. Через 7 ч пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии вазопрессорная поддержка постепенно отменена, и пациент переведен в отделение колопроктологии, где продолжено начатое лечение с промыванием

ран растворами антисептиков и перевязками до 2–3 раз в день с использованием антибактериальных мазей. Через 2 нед пациент выписан с рекомендациями по вторичному заживлению ран.

Повторная госпитализация для пластической операции — в феврале 2022 года. Пациенту выполнена пластика промежности и мошонки перемещаемым кожным лоскутом на ножке из кожи бедра. Раны ушиты узловыми швами (рис. 3). Через 2 нед раны зажили первичным натяжением.

Прогноз благоприятный, функции органов малого таза восстановлены в полном объеме (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным ретроспективного анализа подобных заболеваний за 11 лет [16], из 33 пациентов разных возрастных групп (от 30 до 85 лет) большинство перенесли более одной операции (максимально 7, в среднем 3,25); все пациенты получали антибиототики широкого спектра действия; трое умерли, смертность составила 9%. По мнению авторов статьи, главным фактором, определявшим исход заболевания, являлась быстрая и агрессивная хирургическая тактика. В двух других клинических наблюдениях [17, 18] определяющими названы те же факторы.



Рис. 3. Тот же пациент. Состояние до и спустя 3 мес после некрэктомии: а — локальный статус перед операциями; б — результат пластики промежности и мошонки перемещаемым кожным лоскутом на ножке из кожи бедра.

Fig. 3. The same patient. The condition before and 3 months after necrectomy: а — local status before surgery; б — the result of plastic surgery of the perineum and scrotum with a movable skin flap on the leg of the thigh skin.

Ряд публикаций свидетельствует об эффективности лечения с применением гипербарической оксигенации. Так, К. Korhonen [19] и группа авторов под руководством М. Sroczyński [20] предполагают, что наличие гипербарической оксигенотерапии является таким же важным компонентом лечения, как и агрессивная хирургическая тактика и антибиотикотерапия.

В исследовании 2018 года [21] проведен анализ последних статей, включающих исследования и обзоры, опубликованные в 2005–2016 гг. Клинические случаи изучены в отделении гнойной хирургии ЦКБ № 1, где диагностированы и пролечены 7 больных с обсуждаемым диагнозом. Учитывая неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию по сифилису в России и рост заболеваемости осложненным атипичным шанкром, автор указывает на необходимость дифференциальной диагностики гангрены Фурнье с такими проявлениями сифилиса, как некротизирующий, эстиоменозный шанкр и индуративный отек.

В исследовании J.C. Hagedorn и соавт. [22] разработано несколько прогностических и диагностических инструментов, способствующих принятию клинических решений после постановки диагноза гангрены Фурнье, в первую очередь на основе

медицинского осмотра в сочетании с лабораторными данными и результатами лучевых методов исследования. Авторы утверждают, что экстренное лечение с введением антибиотиков и быстрой обширной хирургической обработкой раны, в том числе в условиях реанимации, являются ключевыми элементами терапии. Послеоперационные



Рис. 4. Тот же пациент. Результат пластической операции.
Fig. 4. The same patient. The result of plastic surgery.

манипуляции включают тщательный уход за раной и, при необходимости, повторные хирургические санации гнойных и некротических очагов. После того, как будет купирован гнойно-воспалительный процесс, целесообразно рассматривать варианты реконструкции гениталий и промежности с целью улучшения функциональности, косметического эффекта и психологического комфорта пациента [22].

По мнению T. Gadler с колл. [23], раннее вмешательство является ключевым компонентом плана лечения гангрены Фурнье. Первичное вмешательство подразумевает хирургическую обработку некротизированных тканей. При наличии абсцесса показаны разрез и дренирование. В дополнение к хирургической обработке требуются назначение антибиотиков широкого спектра действия и гемодинамическая стабилизация.

Согласно результатам систематического обзора и метаанализа по 38 исследованиям А.Е. El-Qushayri и соавт. [24], более высокий риск смертности при гангрене Фурнье выявлен у пациентов с такими сопутствующими патологиями, как сахарный диабет, заболевания сердца, заболевания почек с почечной недостаточностью, при этом отношение рисков (ОР) и 95% доверительные интервалы (95% ДИ) составляли 0,72 (0,59–0,89), 0,39 (0,24–0,62), 0,41 (0,27–0,63) и 0,34 (0,16–0,73) соответственно. Однако связи между показателями смертности и коморбидной гипертензией, заболеваниями легких, печени или злокачественными новообразованиями ($p > 0,05$) не выявлено. Самые высокие показатели смертности были связаны с сепсисом (76%) и полиорганной недостаточностью (66%); респираторная (19,4%), почечная (18%), сердечно-сосудистая (15,7%) и печеночная (5%) смертность имела более низкие показатели. Авторы статьи рекомендуют внести изменения в индекс тяжести гангрены Фурнье (Fournier's gangrene severity index, FGSi), чтобы включить сопутствующие заболевания в качестве важного прогностического инструмента смертности от гангрены Фурнье [24].

В графическом обзоре S. Wongwaisayawan и соавт. [25] предлагается активнее использовать компьютерную томографию (КТ) для постановки первоначального диагноза. КТ позволяет подтвердить диагноз в сомнительных случаях, определить источник инфекции и оценить степень распространения гнойно-некротических изменений. Знание различных проявлений гангрены Фурнье при КТ необходимо для постановки точного диагноза, а оценка степени распространения заболевания

имеет решающее значение для определения оптимальной хирургической тактики.

В обзоре A. Singh с колл. [26] проведен поиск всех применимых исследований: клинические обзоры, ретроспективные исследования и отчеты о случаях гангрены Фурнье. В дополнение к этому проведен поиск самых последних рекомендаций в докладах Европейской ассоциации урологов, Британской ассоциации хирургов-урологов и публикаций в Британском медицинском журнале. Авторы пришли к выводу, что немедленная антибиотикотерапия широкого спектра действия и срочная хирургическая обработка раны являются основными принципами лечения гангрены Фурнье. Использование дополнительных методов лечения, таких как гипербарическая оксигенация и вакуумные повязки, поддерживается в одних аспектах литературы и оспаривается в других. Отсутствие рандомизированных контролируемых исследований ограничивает использование этих потенциальных дополнительных методов лечения описанием случаев пациентов, не реагирующих на традиционное лечение. В литературе подчеркивается ценность необработанного меда в качестве местного противомикробного средства при небольших поражениях у пациентов без осложнений. Агрессивный характер инфекции диктует необходимость раннего выявления, допускающего немедленное хирургическое вмешательство. Противоречивые результаты доступных исследований, а также отсутствие высококачественных доказательств в отношении неотложной терапии не позволяют их рутинное использование при лечении гангрены Фурнье. Отсутствие конкретного алгоритма терапии может препятствовать эффективному лечению гангрены Фурнье [26].

Тактика лечения пациентов с острыми парапроктитами, осложненными флегмонами, отличается от общепринятой при обычных гнойных парапроктитах. Недостаточно просто выпустить гной из гнойной полости. В данном случае гнойная полость отсутствует как таковая. Вместо этого имеется большое количество инфицированной клетчатки и инфекция, которая быстро распространяется по фасциальным пространствам промежности. Внешние проявления инфекции при этом не соответствуют тяжести инфекционного процесса и могут дезориентировать даже опытного врача. В данном случае косвенными признаками тяжести инфекционного процесса могут быть симптомы интоксикации, выраженный лейкоцитоз в общем анализе крови, а также наличие нескольких обширных участков

некрозов кожи, что является признаком глубокого и обширного поражения подкожной клетчатки. Важно быстро и наиболее полно удалить пораженные ткани. В то же время выполнение реконструктивно-пластической операции не представляется проблемой в связи с наличием большого количества хорошо кровоснабжаемых местных тканей.

Таким образом, данный клинический случай является частным подтверждением основных правил лечения таких пациентов:

- как можно более раннее оперативное лечение в экстренном порядке (интоксикационный синдром и поражение тканей у таких пациентов прогрессируют и распространяются крайне быстро, и в течение нескольких часов, а то и десятков минут могут стать жизнеугрожающими);
- как можно более полное удаление пораженных тканей, адекватное вскрытие и дренирование всех затеков способствуют быстрому купированию сепсиса и интоксикационного синдрома;
- адекватная антибактериальная и дезинтоксикационная терапия критически важны у данной категории пациентов;
- яички в связи с наличием большого количества оболочек редко страдают при данном заболевании и нуждаются в сохранении;
- за счет адекватного кровоснабжения этой зоны возможно заживление обширных раневых дефектов вторичным натяжением;
- высокая эффективность пластических операций с заживлением первичным натяжением при условии адекватной подготовки пациента и соблюдения чистоты послеоперационной раны в до- и послеоперационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический пример можно использовать в качестве руководства поэтапного лечения гангрены Фурнье.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациента получено добровольное письменное информированное согласие на публикацию его изображений в научных целях в медицинском издании «Клиническая практика», включая электронную версию журнала (дата подписания 19.09.2022).

INFORMED CONSENT

A voluntary written informed consent was obtained from the patient for the publication of his images for scientific purposes in the medical Journal of Clinical

Practice, including the online version of the journal (date of signing 09/19/2022).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Д.Л. Давидович, А.Я. Соломка — оперативное лечение, руководство лечением пациента, написание статьи; А.К. Буровский, Г.С. Томашевский, Д.В. Разбирин — лечение пациента. 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. D.L. Davidovich, A.Ya. Solomka — surgical treatment, management of the patient's treatment, manuscripts writing; A.K. Burovskiy, G.S. Tomashevskiy, D.V. Razbirin — treatment of the patient. The 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.

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Funding source. The study had no sponsorship.

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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Прохоров А.В. Гангрена Фурнье: современные подходы к лечению (обзор литературы) // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2016. № 2. С. 106–177. [Prokhorov AV. Fournier's gangrene: modern approaches to treatment (literature review). *Experimental and Clinical Urology*. 2016;(2): 106–177. (In Russ).]
2. Mallikarjuna MN, Vijayakumar A, Patil VS, Shivswamy BS. Fournier's gangrene: current practices. *ISRN Surgery*. 2012; 2012:942437. doi: 10.5402/2012/942437
3. Новошинов Г.В., Шереметьева А.А., Старченкова Л.П. Гангрена Фурнье у ребенка 1 месяца // *Детская хирургия*. 2016. Т. 20, № 1. С. 51–52. [Novoshinov GV, Sheremeteyeva AA, Starchenkova LP. Fournier's gangrene in a 1 month old baby. *Pediatric Surgery*. 2016;20(1):51–52. (In Russ).] doi: 10.18821/1560-9510-2016-20-1-51-52
4. Привольнев В.В., Плешков В.Г., Козлов Р.С., и др. Диагностика и лечение некротических инфекций кожи и мягких тканей на примере гангрены Фурнье // *Амбулаторная хирургия*. 2015. № 3-4. С. 50–57. [Privolnev VV, Pleshkov VG, Kozlov RS,

- et al. Diagnosis and treatment of necrotic infections of the skin and soft tissues on the example of Fournier's gangrene. *Ambulatory Surgery*. 2015;(3-4):50-57. (In Russ.)]
5. Черепанин А.И., Светлов К.В., Чернов А.Ф., Бармин Е.В. Другой взгляд на «болезнь Фурнье в практике хирурга» // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2009. № 10. С. 47-50. [Cherepanin AI, Svetlov KV, Chernov AF, Barmin EV. Another look at «Fournier's disease in the practice of a surgeon». *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2009;(10):47-50. (In Russ.)]
 6. Егоркин М.А. Современные подходы к лечению острого анаэробного парапроктита // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2011. Т. 21, № 3. С. 74-79. [Egorkin MA. Modern approaches to the treatment of acute anaerobic paraproctitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2011;(3):74-79. (In Russ.)]
 7. Алиев С.А., Алиев Е.С., Зейналов В.М. Болезнь Фурнье в свете современных представлений // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014. № 4. С. 34-39. [Aliiev SA, Aliev ES, Zeinalov VM. Fournier's disease in the light of modern concepts. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2014;(4):34-39. (In Russ.)]
 8. Ягудаев Д.М., Дербенев В.А., Айвазян Д.Р., Соколов Д.А. Современный взгляд на лечение гнойных ран мошонки (обзор литературы) // *Лазерная медицина*. 2015. Т. 19, № 2. С. 57-65. [Yagudaev DM, Derbenev VA, Aivazyan DR, Sokolov DA. A modern view on the treatment of purulent wounds of the scrotum (literature review). *Laser Medicine*. 2015;19(2):57-65. (In Russ.)]
 9. Korkut M, İçöz G, Dayangaç M, et al. Outcome analysis in patients with Fournier's gangrene: report of 45 cases. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(5):649-652. doi: 10.1007/s10350-004-6626-x
 10. Unalp HR, Kamer E, Derici H, et al. Fournier's gangrene: evaluation of 68 patients and analysis of prognostic variables. *J Postgrad Med*. 2008;54(2):102-105. doi: 10.4103/0022-3859.40775
 11. Akcan A, Sözüer E, Akyıldız H, et al. Necessity of preventive colostomy for Fournier's gangrene of the anorectal region. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2009;15(4):342-346.
 12. Estrada O, Martinez I, Del Bas M, et al. Rectal diversion without colostomy in Fournier's gangrene. *Tech Coloproctol*. 2009;13(2):157-159. doi: 10.1007/s10151-009-0474-6
 13. Erol B, Tuncel A, Hanci V, et al. Fournier's gangrene: overview of prognostic factors and definition of new prognostic parameter. *Urology*. 2010;75(5):1193-1198. doi: 10.1016/j.urology.2009.08.090
 14. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2015 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):147-159. doi: 10.1093/cid/ciu296
 15. Yanar H, Taviloglu K, Ertekin C, et al. Fournier's gangrene: risk factors and strategies for management. *World J Surg*. 2006;30(9):1750-1754. doi: 10.1007/s00268-005-0777-3
 16. Norton KS, Johnson LW, Perry T, et al. Management of Fournier's gangrene: an eleven year retrospective analysis of early recognition, diagnosis, and treatment. *Am Surg*. 2002;68(8):709-713.
 17. Pol AG, Groeneveld AE, de Jong IJ, Mensink HJ. Fournier's gangrene. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1999;143(44):2177-2181. (In Dutch).
 18. Huang CS. Fournier's gangrene. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1158. doi: 10.1056/NEJMicm1609306
 19. Korhonen K. Hyperbaric oxygen therapy in acute necrotizing infections with a special reference to the effects on tissue gas tensions. *Ann Chir Gynaecol Suppl*. 2000;(214):7-36.
 20. Sroczyński M, Sebastian M, Rudnicki J, et al. A complex approach to the treatment of Fournier's gangrene. *Adv Clin Exp Med*. 2013;22(1):131-135.
 21. Chernyadyev SA, Ufimtseva MA, Vishnevskaya IF, et al. Fournier's gangrene: literature review and clinical cases. *Urol Int*. 2018;101(1):91-97. doi: 10.1159/000490108
 22. Hagedorn JC, Wessells H. A contemporary update on Fournier's gangrene. *Nat Rev Urol*. 2017;14(4):205-214. doi: 10.1038/nrurol.2016.243
 23. Gadler T, Huey S, Hunt K. Recognizing Fournier's gangrene in the emergency department. *Adv Emerg Nurs J*. 2019;41(1):33-38. doi: 10.1097/TME.0000000000000221
 24. El-Qushayri AE, Khalaf KM, Dahy A, et al. Fournier's gangrene mortality: a 17-year systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;92:218-225. doi: 10.1016/j.ijid.2019.12.030
 25. Wongwaisayawan S, Krishna S, Haroon M, et al. Fournier gangrene: pictorial review. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(11):3838-3848. doi: 10.1007/s00261-020-02549-9
 26. Singh A, Ahmed K, Aydin A, et al. Fournier's gangrene. A clinical review. *Arch Ital Urol Androl*. 2016;88(3):157-164. doi: 10.4081/aiua.2016.3.157

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Соломка Александр Ясонович;

адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28;

e-mail: dr.solomkaa@gmail.com;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9515-6371>

Соавторы:

Давидович Денис Леонидович, к.м.н.;

e-mail: denisdavidovich@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2406-037X>

Буровский Андрей Константинович;

e-mail: Drun-bur@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4225-8635>

Томашевский Герман Сергеевич;

e-mail: german.tomash@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1108-0443>

Разбирин Дмитрий Владимирович;

e-mail: razbirin@gmail.com;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2644-6153>

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Alexander Ya. Solomka;

address: 28, Orekhovy blvd, Moscow, 115682, Russia;

e-mail: dr.solomkaa@gmail.com;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9515-6371>

Co-authors:

Denis L. Davidovich, MD, PhD;

e-mail: denisdavidovich@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2406-037X>

Andrey K. Burovskiy;

e-mail: Drun-bur@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4225-8635>

German S. Tomashevskiy;

e-mail: german.tomash@mail.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1108-0443>

Dmitry V. Razbirin;

e-mail: razbirin@gmail.com;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2644-6153>

ИЗМЕНЕНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© С.Н. Лагутина, А.А. Зуйкова, И.С. Добрынина, П.А. Чижков, О.С. Скуратова

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

Обоснование. В настоящее время фиксируется рост онкологических заболеваний среди лиц пожилого возраста. Несмотря на явные успехи здравоохранения, связанные с диагностированием болезни и ее лечением, онкопатология занимает высокие позиции в структуре общей заболеваемости.

Описание клинического случая. К терапевту с жалобами на боли внизу живота, чередующиеся запоры и диарею, присутствие крови в кале на протяжении последних 6 мес, снижение веса на 8 кг за последние 4 мес обратилась 62-летняя пациентка. Жалобы на расстройства желудочно-кишечного тракта появились два года назад, обследовалась самостоятельно, по результатам исследований значительных отклонений не выявлено. В рамках диагностического поиска пациентке было выполнено 16s-ПНК секвенирование микробиома кишечника, обнаружившее значительные изменения во многих кластерах бактерий (снижение количественного состава *Lactobacterium*, *Bifidobacterium*, *Akkermansia*, а также *Faecalibacterium*, являющейся основным представителем нормальной флоры кишечника, что может указывать на снижение защитной барьерной функции слизистой, увеличение *Fusobacterium* до 1,3%, а также других представителей патогенной флоры). В рамках лабораторно-инструментального обследования в настоящее время был поставлен диагноз: «Злокачественное образование ободочной кишки (колоректальный рак). Т3М0N1». Проведено повторное исследование кишечной микробиоты, по результатам которого наблюдалось резкое снижение представителей нормофлоры (<1%) и увеличение *Fusobacterium* до 7,5%. **Заключение.** Изменение различных кластеров бактерий кишечной микробиоты может служить ранним маркером для верификации злокачественных новообразований толстого кишечника. Определение количества *Fusobacterium* в микробиоме кишечника может служить показателем первой диагностической линии, что способствует выявлению патологического процесса на стадии предрака, проведению своевременных лечебных мероприятий, улучшению качества жизни и увеличению ее продолжительности.

Ключевые слова: колоректальный рак; микробиота кишечника; *Fusobacterium*; онконастороженность; клинический случай.

Для цитирования: Лагутина С.Н., Зуйкова А.А., Добрынина И.С., Чижков П.А., Скуратова О.С. Изменение кишечной микробиоты как предиктор развития колоректального рака у лиц пожилого возраста: клинический случай. *Клиническая практика*. 2022;13(3):109–113.

doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract110706>

Поступила 30.08.2022

Принята 15.09.2022

Опубликована 30.09.2022

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время онкологические заболевания занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности в развитых странах. Несмотря на явные успехи здравоохранения, связанные с диагностированием и лечением онкопатологии, более 40% впервые выявленных злокачественных новообразований имеют III–IV стадию заболевания, что объясняет высокие показатели летальных исходов. Максимальное число выявленных случаев заболевания приходится на возрастную группу старше 60 лет (36,5%): 20,5% среди мужчин, 16,0% среди женщин. В то же время в большинстве развитых стран увеличивается число пожилых людей, что делает актуальным разра-

ботку научно обоснованных подходов профилактики и лечения пациентов с данной патологией.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка Т., 62 года, 17.06.2021 обратилась к участковому терапевту поликлиники г. Воронежа с жалобами на боли в нижней части живота, расстройство стула (чередующиеся запоры и диарея, наличие крови в кале на протяжении последних 6 мес, похудение на 8 кг за последние 4 мес.

Из анамнеза. Обследовалась самостоятельно в 2019 г. (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, копрограмма общая, 16s-ПНК секвенирование кала, колоноскопия), ког-

CHANGES IN THE INTESTINAL MICROBIOTA AS A PREDICTOR OF THE DEVELOPMENT OF COLORECTAL CANCER IN THE ELDERLY PERSONS: A CASE STUDY

© S.N. Lagutina, A.A. Zuikova, I.S. Dobrynina, P.A. Chizhkov, O.S. Skuratova

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation

Background: Currently, there is an increase in cancer among the elderly. Despite the obvious advances in the healthcare related to the diagnosis of the disease and its treatment, oncopathology occupies a high position in the structure of the overall morbidity. **Clinical case description:** Patient T., 62 years old, came to an internist with the complaints of constant pulling pains in the lower abdomen, a stool disorder in the form of alternating constipation and diarrhea, presence of blood in the stool over the past 6 months, a weight loss of 8 kg over the past 4 months. She was examined independently two years ago, when the disorders of the gastrointestinal tract appeared for the first time, which she associated with constant stressful situations at work. According to the study results, no significant deviations were found. The patient also underwent 16s-RNA sequencing of the intestinal microbiome, which revealed significant changes in many clusters of bacteria (a decrease in the quantitative composition of *Lactobacterium*, *Bifidobacterium*, *Akkermansia*, *Faecalibacterium*, which is the main representative of the normal intestinal flora, that may indicate a decrease in the protective barrier function of the colonic mucosa, an increase in *Fusobacterium*, as well as other representatives of the pathogenic flora). Presently, within the framework of laboratory and instrumental studies, the following diagnosis was established: "Malignant formation of the colon (colorectal cancer). T3MON1". A repeated study of the intestinal microbiota was carried out, according to the results of which an increase in *Fusobacterium* up to 7.5% was observed, along with a sharp decrease in the representatives of the normoflora (<1%). **Conclusion:** Changes in various bacterial clusters of the intestinal microbiota can serve as an early marker for the verification of malignant neoplasms of the large intestine. Determining the amount of *Fusobacterium* in the intestinal microbiome can be an indicator of the first diagnostic line, which helps to identify the pathological process at the stage of precancer, take timely therapeutic measures, improve the quality of life, and increase its longevity.

Keywords: colorectal cancer; intestinal microbiota; *Fusobacterium*; cancer alertness; clinical case.

For citation: Lagutina SN, Zuikova AA, Dobrynina IS, Chizhkov PA, Skuratova OS. Changes in the Intestinal Microbiota as a Predictor of the Development of Colorectal Cancer in the Elderly Persons: a Case Study. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(3):109–113. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract110706>

Submitted 30.08.2022

Revised 15.09.2022

Published 30.09.2022

да впервые появились расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, которые связывала с постоянным стрессом. По результатам лабораторных и инструментальных исследований, отклонений от нормы выявлено не было. В рамках диагностического поиска выполнено секвенирование микробиома кишечника, показавшее изменения во многих кластерах бактерий, при этом, со слов пациентки, антибиотики перед сдачей анализа она не принимала. Самостоятельно при болях принимала спазмолитические препараты (дротаверин по 40 мг/сут) без положительного эффекта.

Аллергологический и наследственный анамнез не отягощены. Вредные привычки отрицает. Сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца. Стабильная стенокардия напряжения. Функциональный класс II.

Объективно. Общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное, активна. Кожные покровы бледные, периферические лимфоузлы не пальпируются. При объективном исследовании костно-мышечной, дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем патологии не выявлено. Печень, селезенка не пальпируются. При поверхностной и глубокой пальпации живота отмечается болезненность в нижних отделах. Стул, со слов пациентки, неоформленный, с примесью крови.

Инструментальная и лабораторная диагностика

Данные лабораторного исследования пациентки в период первого обращения и в настоящее время представлены в табл. 1. В период первого обращения изменений в лабораторных показателях вы-

явлено не было. При секвенировании микробиоты кишечника обнаружена сниженная концентрация *Lactobacterium*, *Bifidobacterium*, *Akkermansia*, *Faecalibacterium*, увеличение рода *Bacteroides*, а также кластера патогенных микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Eggerthella*, *Streptococcus*, *Fusobacterium*). В рамках инструментального обследования проведена колоноскопия с прицельной биопсией. Заключение: морфологическая картина соответствует гиперпластическому полипу с воспалением низкой активности, данных за опухолевый рост нет.

При повторном обследовании (спустя 1 год): в общем анализе крови анемия легкой степени тяжести (Hb 92 г/л); кал на скрытую кровь: положительная реакция; колоноскопия: заболевание ректосигмоидного перехода (взята биопсия), дивертикулез толстой кишки, колопатия с атрофией слизистой оболочки. Результаты цитологического исследования: обнаружены скопления и структуры из эпителиальных клеток слизистой оболочки, комплексы из клеток железистого эпителия с выраженными признаками атипии и полиморфизма. Цитологическая картина соответствует аденокарциноме. Заключение мультисрезовой спиральной компьютерной томографии брюшной полости и забрюшинного пространства: компьютерно-томографическая картина опухоли ободочной кишки с инвазией в клетчаточное пространство таза.

На основании проведенных исследований поставлен диагноз: «Злокачественное образование ободочной кишки (колоректальный рак). Т3М0N1».

С целью определения микробиоты кишечника пациентка самостоятельно пересдала анализ кала (табл. 2, 3), по результатам которого была направлена на лечение в онкологический диспансер.

Клинический диагноз

На основании полученных данных пациентке поставлен диагноз: «Резектабельный локализованный и местнораспространенный рак ободочной кишки II–III стадии, Т3М0N1».

Динамика и исходы

Пациентка направлена в онкологический диспансер для дальнейшего лечения (проведения радикальной операции и лучевой терапии). В настоящее время продолжает лечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Высокая представленность в кишечной микробиоте у пациентки *Fusobacterium*, выявленная при первом секвенировании, может настораживать в отношении воспалительных процессов и новообразований в кишечнике. Это связано с тем, что *Fusobacterium* выделяет мощные метаболиты, которые способствуют значительному снижению барье-

Таблица 1 / Table 1

Показатели общего и биохимического анализа крови при первичном и повторном обращении /
Indicators of the general and biochemical analysis of blood during the initial and repeated treatment

Показатель	Первичное обращение	Повторное обращение	Норма
Гемоглобин, г/л	126	92	120–140
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,12	2,08	3,5–5,6
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	288	160	180–320
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,9	14,8	4–9
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	21	46	0–15
С-реактивный белок, г/л	4,3	36	0–5

Таблица 2 / Table 2

Показатели родового биоразнообразия нормофлоры при первичном и повторном секвенировании микробиоты кишечника, % /
Indices of generic biodiversity of normoflora in primary and secondary sequencing of the intestinal microbiota, %

Показатель	Первичное обращение	Повторное обращение	Норма
<i>Lactobacterium</i>	0	0	0–0,02
<i>Bifidobacterium</i>	0	0	0,1–1
<i>Akkermansia</i>	0,01	0	0,02–2,5
<i>Faecalibacterium</i>	4,1	1,9	5–9
<i>Bacteroides</i>	5,3	0,6	9–19

Таблица 3 / Table 3

**Показатели родового биоразнообразия патогенного кластера при первичном и повторном секвенировании микробиоты кишечника, % /
Indicators of generic biodiversity of the pathogenic cluster in primary and secondary sequencing of the intestinal microbiota, %**

Показатель	Первичное обращение	Повторное обращение	Норма
<i>Escherichia coli</i>	1,6	6,3	0–1
<i>Eggerthella</i>	0,08	0,03	0–0,02
<i>Streptococcus</i>	2,1	2,5	0–1
<i>Fusobacterium</i>	1,3	7,5	0–0,02
<i>Campylobacter</i>	1,1	2,6	0–0,02

ра слизистой оболочки. Недавние исследования показали, что эпителиальные клетки толстой кишки и иммунные клетки слизистой оболочки экспрессируют несколько рецепторов клеточной поверхности и ядерных рецепторов, которые активируются специфическими бактериальными метаболитами, которые влияют на множественные сигнальные пути и экспрессию многих генов, что напрямую может способствовать развитию новообразований [1–6].

При повторном обследовании пациентки было выявлено повышение *Fusobacterium* до 7,5%, что, вероятно, является максимальным ответом со стороны бактерии на рост опухоли. Помимо этого, другие представители микробиоты кишечника — онкогенные бактерии — способны напрямую взаимодействовать с эпителиальными клетками толстой кишки, усиливая воспалительный процесс. Кроме того, некоторые бактериальные метаболиты также обладают способностью вызывать эпигенетические изменения в этих клетках посредством ингибирования селективных ферментов, участвующих в поддержании ацетилирования гистонов и метилирования ДНК. Бактерии толстой кишки связываются с хозяином с помощью селективных метаболитов, которые взаимодействуют с молекулярными мишенями хозяина. Эта химическая связь лежит в основе широкого спектра биологии и функции эпителиальных клеток толстой кишки и иммунных клеток слизистой оболочки, которые защищают от воспаления и канцерогенеза в толстой кишке при нормальных физиологических условиях. Микробиота кишечника может изменять восприимчивость и способствовать прогрессированию колоректального рака за счет модуляции таких механизмов, как воспаление и повреждение ДНК, а также путем производства метаболитов. У пациентов с данной патологией наблюдается выраженный дисбиоз кишечной микробиоты с уменьшением количества комменсальных видов бактерий (бактерий, продуцирующих бутират) и увеличением популяции патогенных, провоспалительных условно-патогенных бактерий. В настоя-

щее время известно, что бактерии *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* и *Streptococcus gallolyticus* показывают высокую численность у пациентов с данной патологией, что может быть связано с мощным иммуномодулирующим действием активных метаболитов, тогда как *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Faecalibacterium*, *Bacteroides*, *Roseburia* имеют достаточно низкие значения [4].

При повторном секвенировании у пациентки отмечалось отсутствие или крайне низкое значение данных кластеров бактерий. Увеличение представителей рода *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* на ранней стадии заболевания может ингибировать рост опухоли за счет подавления воспаления и ангиогенеза, а также усиления функции кишечного барьера вследствие секреции короткоцепочечных жирных кислот, что может являться новым перспективным направлением в лечении пациентов с данной патологией [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании имеющихся в литературе данных, а также собственных исследований следует сделать вывод, что изменение различных кластеров бактерий микробиоты кишечника может служить ранним маркером для верификации злокачественных новообразований толстого кишечника.

Требуются дальнейшие исследования роли *Fusobacterium* в микробиоме кишечника в развитии колоректального рака. Если эта роль подтвердится, анализ *Fusobacterium* в микробиоте может стать одним из диагностических показателей раннего патологического процесса (стадия предрака), столь необходимого для своевременных лечебно-профилактических мероприятий, улучшения качества жизни и увеличения ее продолжительности.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациента получено добровольное информированное согласие на публикацию медицинских данных в научных целях в журнале «Клиническая практика».

INFORMED CONSENT

Written voluntary informed consent was received from the patient for the publication medical data for scientific purposes in the journal "Clinical Practice".

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. П.А. Чижков — лечение пациентов; О.С. Скуратова — лабораторные исследования биологических образцов пациентов; С.Н. Лагутина, П.А. Чижков — обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; И.С. Добрынина — поисково-аналитическая работа, обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; А.А. Зуйкова — руководство лечением пациентов и обсуждение результатов исследования. 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. P.A. Chizhkov — treatment of patients; O.S. Skuratova — laboratory studies of biological samples of patients; S.N. Lagutina, P.A. Chizhkov — processing and discussion of the results of the study, writing the text of the article; I.S. Dobrynina — search and analytical work, discussion of the results of the study, writing the text of the article; A.A. Zuykova — management of the treatment of patients and discussion of the results of the study. The 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.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. The authors declare that there is no funding for the study.

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Competing interests. The authors of this article have confirmed that there is no conflict of interest to report.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lin L, Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunology*. 2017;18(1):2. doi: 10.1186/s12865-016-0187-3
2. Derovs A, Laivacuma S, Krumina A. Targeting microbiota: what do we know about it at present? *Med (Kaunas)*. 2019;55(8):459. doi: 10.3390/medicina55080459
3. Burakova I, Smirnova Y, Gryaznova M, et al. The effect of short-term consumption of lactic acid bacteria on the gut microbiota in obese people. *Nutrients*. 2022;14(16):3384. doi: 10.3390/nu14163384
4. Chattopadhyay I, Dhar R, Petusami K, et al. Exploring the role of the gut microbiome in colon cancer. *Applied Biochemistry Biotechnol*. 2021;193(6):1780–1799. doi: 10.1007/s12010-021-03498-9
5. Loke YL, Chew MT, Ngeow YF, et al. Colon carcinogenesis: the interplay between diet and gut microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:603086. doi: 10.3389/fcimb.2020.603086
6. Sanchez-Alcoholado L, Ramos-Molina B, Otero A, et al. The role of the gut microbiome in colorectal cancer development and therapy response. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1406. doi: 10.3390/cancers12061406

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Лагутина Светлана Николаевна;

адрес: Россия, 394036, Воронеж,

ул. Студенческая, д. 10;

e-mail: svlagutina97@mail.ru; eLibrary SPIN: 3165-2380;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3730-5265>

Соавторы:

Зуйкова Анна Александровна, д.м.н., профессор;

e-mail: zuikova-terapia23@vrngmu.ru;

eLibrary SPIN: 7605-1630;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5378-4959>

Добрынина Ирина Сергеевна, к.м.н., доцент;

e-mail: dobrynina84@yandex.ru; eLibrary SPIN: 9143-8583;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4849-0200>

Чижков Павел Андреевич;

e-mail: qooleer@yandex.ru; eLibrary SPIN: 5108-3444;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5626-0579>

Скуратова Ольга Сергеевна;

e-mail: prokopova15@mail.ru; eLibrary SPIN: 5178-7940

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Svetlana N. Lagutina, MD;

address: Studencheskaya st., 10,

Voronezh, 394036, Russia;

e-mail: svlagutina97@mail.ru; eLibrary SPIN: 3165-2380;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3730-5265>

Co-authors:

Anna A. Zuikova, MD, PhD, Professor;

e-mail: zuikova-terapia23@vrngmu.ru;

eLibrary SPIN: 7605-1630;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5378-4959>

Irina S. Dobrynina, MD, PhD, Associate Professor;

e-mail: dobrynina84@yandex.ru; eLibrary SPIN: 9143-8583;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4849-0200>

Pavel A. Chizhkov, MD;

e-mail: qooleer@yandex.ru; eLibrary SPIN: 5108-3444;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5626-0579>

Olga S. Skuratova, MD;

e-mail: prokopova15@mail.ru; eLibrary SPIN: 5178-7940

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ COVID-19-ИНФЕКЦИИ У МОЛОДОГО ПАЦИЕНТА С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

© О.В. Воробьева

Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Российская Федерация

Обоснование. Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 явилась причиной стремительного роста числа заболевших и высокой смертности во всем мире. Представляем описание клинического случая COVID-19 тяжелого течения с развитием летальных осложнений у молодого пациента с неблагоприятным коморбидным фоном. **Описание клинического случая.** Больной в возрасте 36 лет поступил в инфекционное отделение с жалобами на частый непродуктивный кашель, пиретическую температуру тела, головную боль. По результатам компьютерной томографии органов грудной клетки выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония с 65%-ным поражением легочной ткани, тест на мПНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции положительный. В анамнезе артериальная гипертензия в течение 5 лет, ожирение (индекс массы тела 41,5). Заболевание длилось около 7 дней, пациент принимал жаропонижающие, антибактериальные средства без видимого улучшения. Несмотря на проводимую терапию в течение двух суток нарастали явления легочно-сердечной недостаточности, завершившиеся остановкой сердца, безуспешными реанимационными мероприятиями и биологической смертью пациента. При секционном исследовании признаки выраженного отека в легких с геморрагическим компонентом, в просвете альвеол гемолизированные эритроциты. При гистологическом исследовании неравномерно гипертрофированные кардиомиоциты в сердце с участками фрагментации. В эпителии почечных канальцев признаки кариорексиса, в строме множественные участки эритроцитарной инфильтрации. **Заключение.** Клинический случай демонстрирует фульминантное течение COVID-19 у молодого пациента с артериальной гипертензией и ожирением, у которого возникла вирусно-бактериальная пневмония, приведшая к развитию легочно-сердечной недостаточности, отеку легких, некронефрозу.

Ключевые слова: COVID-19; артериальная гипертензия; ожирение; пневмония; некронефроз.

Для цитирования: Воробьева О.В. Клинический случай COVID-19-инфекции у молодого пациента с коморбидной патологией. *Клиническая практика.* 2022;13(3):114–120.

doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract90909>

Поступила 22.12.2021

Принята 23.06.2022

Опубликована 09.08.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 явилась причиной стремительного роста числа заболевших и высокой смертности во всем мире [1, 2]. У больных с симптомным течением COVID-19 часто регистрируются сердечно-сосудистые заболевания и такие кардиоваскулярные факторы риска, как ожирение и сахарный диабет. В исследованиях, посвященных пневмониям, вызванным COVID-19, показано, что сердечно-сосудистые заболевания являются одними из самых частых сопутствующих процессов [3–5], при этом в одном из исследований гипертоническая болезнь признана наиболее распространенной (58 из 191 пациента; 30%), в другом исследовании гипертоническая болезнь у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом при COVID-19 встречалась в 2 раза чаще (23 из 84;

27,4%), чем у пациентов с легким течением этой инфекции (16 из 117; 13,7%) [2–4].

Как известно, COVID-19 преимущественно поражает эпителий респираторного тракта. Размножаясь в клетках цилиндрического эпителия, вирус вызывает дегенеративные изменения. Патологический воспалительный процесс в большей степени выражен в легких, с развитием некроза вирус быстро попадает в кровь, и инфекция приобретает генерализованную форму [2–4]. Вирус оказывает токсическое влияние на сердечно-сосудистую систему, что проявляется повышением проницаемости сосудов, ломкостью сосудистых стенок, нарушением капиллярного кровообращения, нарушением межклеточных контактов в кардиомиоцитах. Весь комплекс повреждений сказывается также и на почечной гемодинамике [3, 4].

A CLINICAL CASE OF COVID-19 INFECTION IN A YOUNG PATIENT WITH A COMORBID PATHOLOGY

© O.V. Vorobeva

Chuvash State University, Cheboksary, Russian Federation

Background: The COVID-19 pandemic has caused a rapid increase in the number of cases and high mortality worldwide. Here we report a clinical case of severe COVID-19 with the development of lethal complications in a young patient with an unfavorable comorbid background. **Description of the case:** Patient R., a 36-year-old male, was admitted to the infectious diseases department with the complaints of frequent unproductive cough, pyretic body temperature, headache. Computed tomography of the chest revealed bilateral polysegmental pneumonia with the damage of up to 65% of the lung tissue. PCR for SARS-CoV-2 mRNA was positive. The medical history mentioned arterial hypertension for five years, obesity (BMI 41.5). The disease lasted for about 7 days, the patient took antipyretic, antibacterial medication without noticeable improvement. Despite the ongoing therapy for two days, the signs of pulmonary heart failure increased, culminating in the cardiac arrest, unsuccessful resuscitation and biological death of the patient. A sectional study revealed signs of pronounced edema in the lungs with a hemorrhagic component, hemolyzed erythrocytes were found in the lumen of the alveoli. In the heart, a histological examination revealed unevenly hypertrophied cardiomyocytes with areas of fragmentation. In the epithelium of the renal tubules, signs of karyorrhexis were found, and multiple areas of erythrocyte infiltration were found in the stroma. **Conclusion:** The clinical case demonstrates a rapid fulminant course of COVID-19 in a young patient with arterial hypertension and obesity, who developed viral-bacterial pneumonia, which led to the development of pulmonary heart failure, pulmonary edema, and necronephrosis.

Keywords: COVID-19; arterial hypertension; obesity; pneumonia; necronephrosis.

For citation: Vorobeva OV. A Clinical Case of COVID-19 Infection in a Young Patient with a Comorbid Pathology. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(3):114–120. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract90909>

Submitted 22.12.2021

Revised 23.06.2022

Published 09.08.2022

В связи с актуальностью проблемы цель публикации — описание клинического случая тяжелого течения COVID-19 с развитием осложнений у молодого пациента.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Больной Р., 36 лет, с 20.12.2021 по 22.12.2021 находился на стационарном лечении в инфекционном отделении Новочебоксарской горбольницы Минздрава Чувашии. Поступил в сопровождении бригады скорой медицинской помощи в диагностическое отделение в связи с жалобами на частый непродуктивный кашель, пиретическую температуру тела, головную боль. По результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки определялась картина двусторонней полисегментарной пневмонии с поражением 65% легочной ткани (КТ-3). Тест методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на коронавирусную инфекцию положительный.

Из анамнеза заболевания: заболел остро, около 7 дней назад, когда впервые повысилась темпе-

ратура тела до 38,9°C; в течение 2 дней принимал жаропонижающие средства. Отмечал повышение артериального давления (АД) до 170/100 мм рт.ст. На 3-й день в связи с отсутствием положительной динамики (температура тела оставалась в пределах 37,9–38,3°C) начал пероральный прием азитромицина в дозе 500 мг 1 раз в сутки. В течение 5 дней приема антибактериального средства состояние не улучшалось: появился кашель с гнойным экссудатом, температура тела в вечернее время достигала 37,7°C.

Эпидемиологический анамнез: отрицал контакт с подтвержденными случаями COVID-19-инфекции.

Из анамнеза жизни известно, что пациент наблюдался с артериальной гипертензией около 5 лет с максимальным повышением АД до 180/100 мм рт.ст., адаптирован к АД 130–140/80–90 мм рт.ст. Были рекомендованы моксонидин (Moxonidinum) в дозе 0,2 мг при АД выше 150/90 мм рт.ст.; каптоприл (Captoprilum) 25 мг по 1 таблетке под язык при АД выше 140/90 мм рт.ст.; ацетилсалициловая кислота (Acidum acetylsalicyli-

sum) 100 мг по 1 таблетке 1 раз в день; метопролол (Metoprololum) 5,0 мг по 0,5 таблетке 2 раза в день; лизиноприл (Lisinoprilum) 5 мг по 1 таблетке 1 раз в день под контролем АД. Лекарственную терапию принимал не всегда.

Физикальная диагностика

При поступлении в стационар: общее состояние тяжелое, кожные покровы с цианотическим оттенком, пастозность голеней и стоп. Уровень насыщения крови кислородом (SpO₂) 63% при дыхании атмосферным воздухом. После интубации индекс оксигенации (PaO₂/FiO₂) 100 мм рт.ст. Пациент повышенного питания, абдоминальное ожирение: избыточная масса тела (индекс массы тела 41,5 кг/м²; рост 170 см, вес 120 кг. Температура тела 37,6°C.

При объективном осмотре. Пульс 114 уд./мин, нестабильная гемодинамика. Тоны сердца приглушены. Число дыханий 34 в 1 мин. При аускультации выслушивались сухие хрипы в нижних отделах с обеих сторон, больше справа.

Инструментальная и лабораторная диагностика

Общий анализ крови от 20.12.2021: лейкоциты 2,14×10⁹/л (норма: 3,80–8,76); эритроциты 4,98×10¹²/л (4,54–6,00), гемоглобин 110 г/л (132–166), тромбоциты 116×10⁹/л (173–360), нейтрофилы 9,46×10⁹/л (1,65–4,97), относительное содержание нейтрофилов 99,0% (40,1–67,0); лимфоциты 0,68×10⁹/л (1,17–3,17), относительное содержание лимфоцитов 11,0% (23,6–48,0), моноциты 0×10⁹/л (0,23–0,68), нейтрофилы сегментоядерные 84% (47–72), палочкоядерные 15% (1–6), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 64,0 мм/ч (0,0–30,0).

Биохимический анализ крови от 20.12.2021: мочевины: 3,9 ммоль/л (2,8–8,3), аспаратаминотрансфераза 198,0 Ед/л (1,0–50,0), аланинаминотрансфераза 155,0 Ед/л (1,0–45,0), креатинин 135,0 мкмоль/л (62,0–120,0), С-реактивный белок 224 мг/л (0–6), глюкоза крови 5,90 ммоль/л (3,50–5,80).

Коагулограмма от 20.12.2021: активированное частичное тромбопластиновое время 23,7 сек (23,0–34,7), тромбиновое время 17,4 сек (14,0–21,0), протромбиновый индекс 110,1% (80,0–125,0). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формулам СКД-ЕРІ 58 мл/мин/1,73 м², MDRD 55 мл/мин/1,73 м², Кокрофта–Голта 114 мл/мин/1,73 м² (86). Заключение: умеренное снижение СКФ, III стадия хронической болезни почек.

Электрокардиограмма от 20.12.2021: отклонение электрической оси влево (от 00 до -90°); RІ >10 мм; S (Q) aVr >14 мм; T aVr >0 при S (Q) ≥ R aVr; R v5, v6 >16 мм; R aVІ >7 мм; T v5, v6 ≤1 мм при R v5, v6 >10 мм и T v1–v4 >0 (где R, S, Q, T — зубцы; I, aVr, aVІ — отведения). Частота сердечных сокращений 95 уд./мин.

Клинический диагноз

Новая коронавирусная инфекция, COVID-19, подтвержденная форма (ПЦР на COVID-19 от 20.12–21.12.2021 положительный), тяжелое течение.

Динамика и исходы

Проведенное лечение включало респираторную поддержку в виде неинвазивной вентиляции легких, антибактериальную (цефалоспорины 2-го поколения и макролиды), гормональную (дексаметазон, 4 мг/мл, внутривенно по 2 ампулы 4 раза в день) терапию, кардиотоническое средство (дофамин 40 мг/мл 5 мл), антиагреганты (фраксипарин, 0,3 мл, подкожно по 1 шприцу 1 раз в день), ингибиторы рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб).

Несмотря на проводимое лечение состояние больного прогрессивно ухудшалось, нарастали явления сердечно-легочной недостаточности. Были выявлены признаки прогрессирования дыхательной недостаточности, на контрольной КТ — признаки диффузного уплотнения легочной ткани по типу матового стекла, значительное поражение легких (80%; КТ-4). Внезапно появились боли в области сердца, которые сопровождались выраженной одышкой, ощущением удушья, признаки артериальной гипотонии. На фоне проводимой искусственной вентиляции легких произошла остановка сердечной деятельности; были начаты реанимационные мероприятия: непрямой массаж сердца, внутривенное введение адреналина по 1 мг каждые 3 мин, последовательная дефибриляция (160–300–360 Дж). Сердечная деятельность не восстановилась. Реанимационные мероприятия в течение 30 мин оказались неэффективными, по ЭКГ-монитору асистолия, аускультативно сердечные сокращения не выслушивались, фотореакция отсутствовала, была констатирована биологическая смерть.

Посмертный клинический диагноз

Основное заболевание. Новая коронавирусная инфекция, COVID-19, подтвержденная форма (ПЦР на COVID-19 от 20.12–21.12.2021 положительный), тяжелое течение.

Осложнения основного заболевания: двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелой степени. Острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Сопутствующее заболевание. Гипертоническая болезнь 2-й стадии. Алиментарно-конституциональное ожирение 3-й степени. Индекс массы тела +41,5 кг/м².

Клинически выявлено тяжелое течение заболевания: частота дыхательных движений >30/мин; SpO₂ ≤93%; PaO₂/FiO₂ ≤300 мм рт.ст. Нестабильная гемодинамика: систолическое АД <90 мм рт.ст. или диастолическое АД <60 мм рт.ст., диурез <20 мл/ч.

Аутопсия

При патологоанатомическом вскрытии обнаружены признаки геморрагического некротического трахеобронхита и бронхиолита с потерей нормальных реснитчатых эпителиальных клеток, просветы бронхов заполнены десквамированным эпителием. Макроскопически легкие полуспавшиеся, тяжелые, плотной консистенции, на разрезах темно-красного цвета, с поверхности срезов стекает жидкая кровь (рис. 1).

При гистологическом исследовании в легких определяются дистрофические изменения реснитчатых клеток с базофильными включениями в цитоплазме, десквамация и некроз эндотелиальных

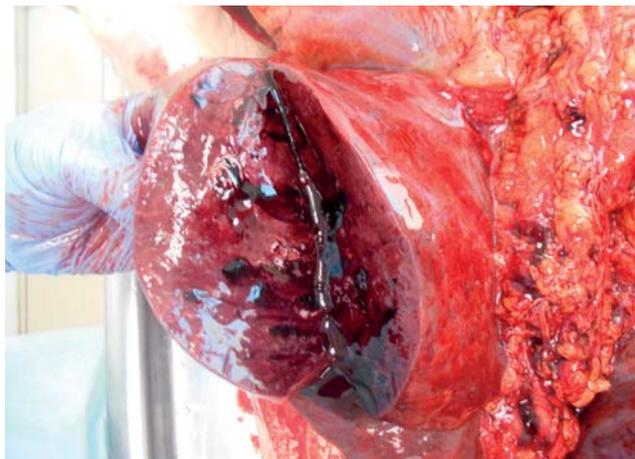


Рис. 1. Макроскопическая картина легких у пациента с тяжелым течением COVID-19: легкие темно-красного цвета, плотные, с поверхности разреза стекает жидкая кровь.

Fig. 1. Macroscopic picture of viral pneumonia: the lungs are dark red, liquid blood flows from the cut surface.

и эпителиальных клеток, отек, выраженная метаплазия эпителия, мононуклеарная инфильтрация, местами по контуру альвеол — гиалиновые мембраны. В просвете альвеол определяются признаки выраженного отека с геморрагическим компонентом, встречаются гемолизированные эритроциты, местами инфильтрация эритроцитами легочной паренхимы (рис. 2). Альвеолы заполнены экссудатом,

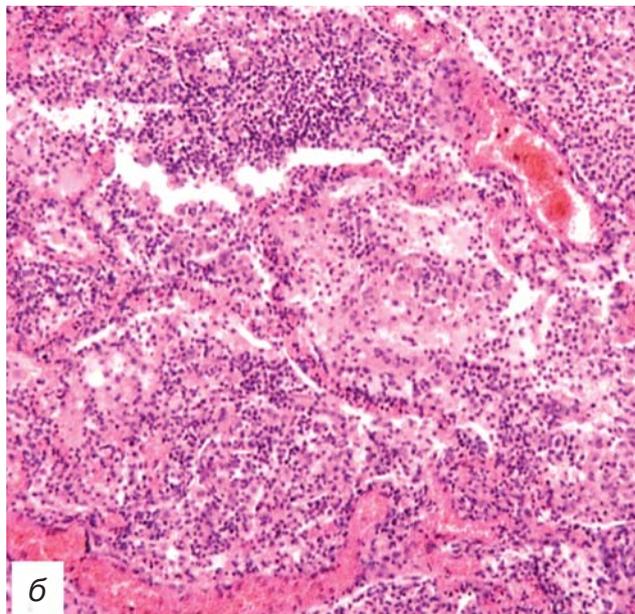
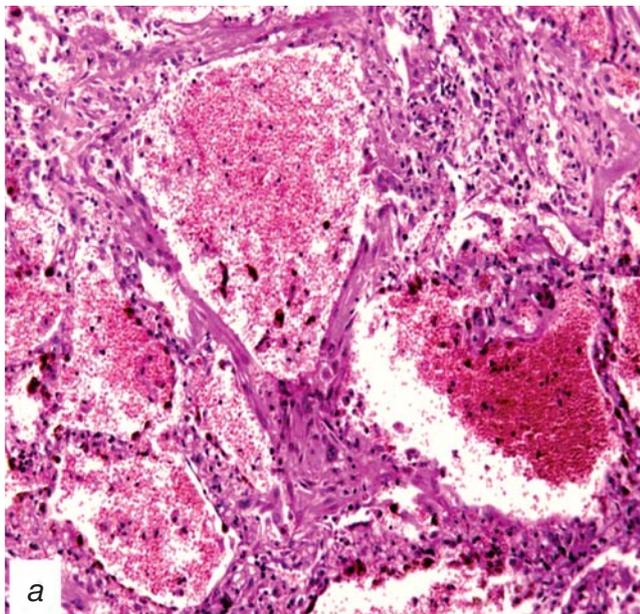


Рис. 2. Микроскопическая картина изменений в легких: а — признаки выраженного отека с геморрагическим компонентом, в просвете альвеол гемолизированные эритроциты; б — в просвете альвеол нейтрофильная инфильтрация, гиалиновые мембраны, эритроцитарные сладжи в капиллярах. Окраска гематоксилином и эозином, ×400.

Fig. 2. Microscopic picture of changes in the lungs: а — signs of severe edema with a hemorrhagic component, hemolyzed erythrocytes in the lumen of the alveoli; б — in the lumen of the alveoli, neutrophilic infiltration, hyaline membranes, erythrocyte sludge in the capillaries. Staining with hematoxylin and eosin, ×400.

присутствуют как мононуклеарные, так и нейтрофильные инфильтраты с интраальвеолярными геморрагиями, десквамацией эпителия.

Со стороны сердца: миокард на разрезах красно-коричневый, с серо-белесоватыми периваскулярными прожилками. Масса сердца 344,0 г. Толщина миокарда правого желудочка сердца 0,3 см, левого — 1,8 см. При гистологическом исследовании выявлены неравномерно гипертрофированные кардиомиоциты с участками фрагментации (рис. 3). Дистрофические изменения, вакуолизация цитоплазмы кардиомиоцитов, волнообразная деформация, смазанность поперечной исчерченности.

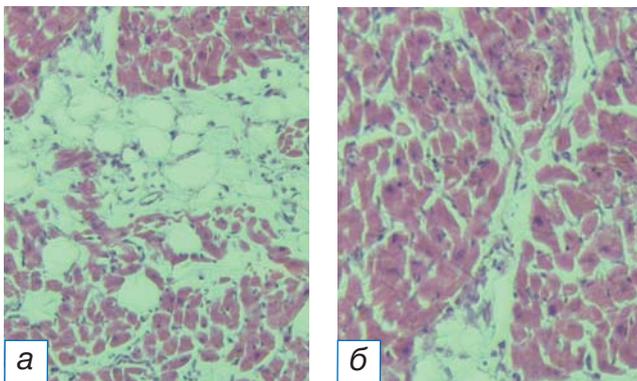


Рис. 3. Микроскопическая картина изменений в сердце: а — жировая дистрофия миокарда; б — фрагментация мышечных волокон, неравномерная гипертрофия кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Fig. 3. Microscopic picture of changes in the heart: а — layers of adipose tissue between cardiomyocytes; б — fragmentation of muscle fibers, uneven hypertrophy of cardiomyocytes. Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$.

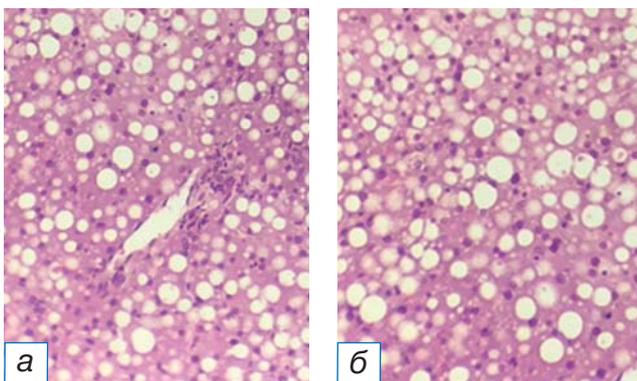


Рис. 4. Микроскопическая картина жирового стеатоза печени: признаки мелко- (а) и среднекапельной (б) дистрофии с периферическим расположением ядер. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Fig. 4. Microscopic picture of fatty steatosis of the liver: signs of small- (а) and medium-drop (б) dystrophy with a peripheral arrangement of nuclei. Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$.

В сосудистой системе плазморрагия, фибриноидный некроз, эритроцитарные сладжи, артериологиалиноз и прекапиллярный склероз.

В брюшной полости определяются следы прозрачной жидкости, органы расположены анатомически правильно, листки брюшины влажные, гладкие, блестящие. Желудок в форме рога, в просвете слизи с примесью желчи в объеме до 100,0 мл, складки слизистой хорошо выражены. В просвете кишечника скудное содержимое соответственно отделам, без примесей. Печень размером $27 \times 16 \times 13 \times 10 \times 9$ см, нижний край закруглен на уровне края реберной дуги. Вещество печени на разрезах желто-красного цвета, полнокровное. Желчный пузырь размером $11 \times 7 \times 4$ см, в просвете темно-зеленого цвета желчь, слизистая пузыря бархатистая, желчевыводящие пути проходимы. При гистологическом исследовании отмечается мелко- и среднекапельная жировая дистрофия печени. В портальных трактах признаки клеточной инфильтрации с полнокровием сосудов (рис. 4).

В почках поля почечной паренхимы с признаками кариорексиса и лизиса в эпителии канальцев. Множественные участки эритроцитарной инфильтрации. Субкапсулярно прослойки соединительной ткани с умеренно выраженной круглоклеточной инфильтрацией.

Результат вирусологического исследования: в легких обнаружена РНК COVID-19. Результат микробиологического исследования ткани легкого: скудный рост *Staphylococcus epidermidis*, *Acinetobacter baumannii*.

Патологоанатомический диагноз

Основное заболевание. COVID-19, острая двусторонняя вирусно-бактериальная геморрагическая пневмония (результат микробиологического исследования ткани легкого: скудный рост *S. epidermidis*, *A. baumannii*).

Осложнения основного заболевания. Отек легких. Острая легочно-сердечная недостаточность. Двусторонний некронефроз.

Сопутствующие заболевания. Концентрическая гипертрофия миокарда (масса сердца 344,0 г, толщина стенки левого желудочка 1,8 см, правого — 0,3 см). Ожирение 2–3-й стадии, жировой гепатоз.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема преморбидного фона и коморбидной патологии у больных с присоединением инфекционного процесса имеет значимую роль и остается актуальной в современном мире [2–5].

В литературе представлен тяжелый случай сердечной дисфункции после инфицирования COVID-19, возникший у 39-летней пациентки без признаков нарушений функции дыхания. На фоне медикаментозной терапии так и не восстановилась сердечная деятельность. Морфологически выявлялись диффузный интерстициальный макрофагальный инфильтрат и тромбоз мелких сосудов [4].

Описывается также случай развития миокардита и полиорганной недостаточности у 45-летней здоровой женщины, инфицированной COVID-19. Первоначальные исследования выявили подъем сегмента ST на электрокардиограмме, повышенный уровень тропонина и положительную ПЦР на коронавирус (SARS-CoV-2). Внезапно возникло ухудшение состояния с развитием кардиогенного шока в течение нескольких часов после поступления в стационар. Этот случай демонстрирует молниеносное течение атипичной формы COVID-19 [5].

COVID-19 может вызывать широкий спектр желудочковой дисфункции — от легкого течения до молниеносного миокардита с гемодинамической нестабильностью [6]. Так, описан случай летального исхода у 56-летнего мужчины с положительным результатом на коронавирус (SARS-CoV-2), у которого клинически развился обморок. При физикальном обследовании были выявлены тахикардия и гипотония. Через два часа после поступления в стационар у пациента отмечались изменения психического статуса, брадикардия, гипотензия и остановка сердца. В анализе крови выявлялось повышенное содержание тропонина Т. При инструментальном исследовании выявлена дилатационная кардиомиопатия [7].

По данным отечественных исследователей [8–10], морфологические признаки фульминантной фазы прогрессирующего тяжелого течения COVID-19-интерстициальной пневмонии, приводящей к быстрому летальному исходу (до 10 сут), соответствуют экссудативной стадии острого респираторного дистресс-синдрома в сочетании с моноцитарно-макрофагальной гипериммунной реакцией и развитием обструктивных тромбовоспалительных процессов в микроциркуляторном русле легких, либо носят генерализованный характер. Патоморфологические признаки персистирующей фазы прогрессирующего тяжелого течения COVID-19-интерстициальной пневмонии, приводящей к летальному исходу (до 20 сут), соответствуют пролиферативной стадии острого респираторного дистресс-синдрома. В этой фазе имеет место пер-

систенция изменений экссудативной стадии в сочетании с моноцитарно-макрофагальной гипериммунной реакцией, развитием генерализованных обструктивных тромбовоспалительных процессов не только в микроциркуляторном русле, но и в более крупных сосудах, а также распространенных тромбозов и тромбозэмболических осложнений.

В представленном случае при инфицировании SARS-CoV-2 возникла тяжелая пневмония, которая привела к необратимому иммуноопосредованному поражению легочной ткани, развитию полиорганной недостаточности и летальному исходу, несмотря на терапию иммунобиологическими препаратами. При микроскопическом исследовании в респираторных отделах легких обнаруживались скопления микроорганизмов в серозно-геморрагическом экссудате с преобладающим числом лейкоцитов. Экссудат в альвеолах встречался разнообразный, определялись участки гнойно-геморрагического экссудата, а также очаги нагноения с некрозом и наличием в них колоний микроорганизмов. Фактором риска явилась артериальная гипертензия на фоне предсуществующих изменений в сердце и сосудах. Чередование гипертрофированных кардиомиоцитов в сочетании с плазматизацией сосудистой стенки, развившихся на фоне расстройств микроциркуляции в виде эритроцитарных стазов с явлениями сладж-феномена и прекапиллярного склероза, указывали на нарушения микроциркуляции и клеточного метаболизма с развитием гипоксии в сердечной мышце. Выявлялись изменения в сосудах в виде гиалиноза, плазморрагии с развитием фибриноидного некроза с нарушением транскапиллярного обмена, что привело к структурным изменениям. На фоне цитокинопосредованного нарушения проницаемости альвеолокапиллярной мембраны и снижения онкотического давления в легочных капиллярах развился отек легкого. В почках наблюдалось снижение скорости клубочковой фильтрации (СКД-EPI 58 мл/мин/1,73 м²), что отражало острое почечное повреждение с развитием некронефроза. Все эти данные свидетельствуют о тяжелом полиорганном поражении, возникшем у нашего пациента вследствие фульминантного течения COVID-19 на фоне коморбидной патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует, насколько быстро могут развиваться необратимое поражение легочной ткани и прогрес-

сирующая полиорганная недостаточность при фульминантном течении тяжелой формы COVID-19 с коморбидной сердечно-сосудистой патологией и преморбидным ожирением. При микроскопическом исследовании в респираторных отделах легких обнаруживались скопления микроорганизмов в серозно-геморрагическом экссудате с преобладающим числом лейкоцитов. Экссудат в альвеолах встречался разнообразный, определялись участки гнойно-геморрагического экссудата, а также очаги нагноения с некрозом и наличием в них колоний микроорганизмов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад автора. Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (концепция и дизайн, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование, одобрение финальной версии статьи перед публикацией).

Author contribution. The author has made a significant contribution to the development of the concept of the work, collection, analysis, interpretation of data for the work, compilation and revision of the work, final approval of the version to be published, and agrees to be responsible for all aspects of the work.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The author declare that they have no competing interests.

ОБ АВТОРЕ

Воробьева Ольга Васильевна, к.м.н.;
адрес: Россия, 428015, Чебоксары,
Московский пр-т, д. 45;
e-mail: olavorobeva@mail.ru; eLibrary SPIN: 5084-1379;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3259-3691>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report 48. Available from: https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situation-reports/20200308sitrep48covid19.pdf?sfvrsn=16f7ccef_4. Accessed: March 9, 2020.
2. Klausberger M, Leneva IA, Egorov A, Strobl F. Off-target effects of an insect cell-expressed influenza HA-pseudotyped Gag-VLP preparation in limiting postinfluenza *Staphylococcus aureus* infections. *Vaccine*. 2020;38(4):859–867. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.10.083
3. Ostroverkhova DS, Kuzmich NN, Kadochnikov VV. Elucidating binding sites and affinities of era agonists and antagonists to human alpha-fetoprotein by in silico modeling and point mutagenesis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):893–897. doi: 10.3390/ijms21030893
4. Thomson A, Totaro R, Cooper W. Fulminant Delta COVID-19 myocarditis: a case report of fatal primary cardiac dysfunction. *Eur Heart J Case Rep*. 2022;6(4):ytac142. doi: 10.1093/ehjcr/ytac142
5. Milla-Godoy GC, Park R, Jiang W. Fulminant COVID-19-associated myocarditis in an otherwise healthy female. *Cureus*. 2021;13(1):e12736. doi: 10.7759/cureus.12736
6. Liu J, Deswal A, Khalid U. COVID-19 myocarditis and long-term heart failure sequelae. *Curr Opin Cardiol*. 2021;36(2):234–240. doi: 10.1097/HCO.0000000000000832
7. Guerra MA, Lappot R, Urena AP. COVID-induced fulminant myocarditis. *Cureus*. 2022;14(4):e23894. doi: 10.7759/cureus.23894
8. Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Летуновский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований // *Клиническая практика*. 2020. Т. 11, № 2. С. 21–37. [Zabozlaev FG, Kravchenko EV, Gallyamova AR, Letunovsky NN. Pathological anatomy of the lungs in new coronavirus infection (COVID-19). Preliminary analysis of autopsy studies. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):21–37. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract34849
9. Воробьева О.В., Ласточкин А.В. Изменения в головном мозге, легких и сердце при COVID-19 на фоне цереброваскулярной патологии // *Профилактическая медицина*. 2020. Т. 23, № 7. С. 43–46. [Vorobeva OV, Lastochkin AV. Changes in the brain, lungs and heart with COVID-19 against the background of cerebrovascular pathology. *Prevent Med*. 2020;23(7):43–46. (In Russ).]
10. Воробьева О.В., Ласточкин А.В. Острый инфаркт миокарда и коронавирусная инфекция (COVID-19) // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2021. Т. 10, № 1. С. 93–97. [Vorobeva OV, Lastochkin AV. Acute myocardial infarction and coronavirus infection (COVID-19). *Infectious Diseases News Opinions Education*. 2021;10(1):93–97. (In Russ).] doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-1-93-97

AUTHOR'S INFO

Olga V. Vorobeva, MD, PhD;
address: 15, Moskovskii, Cheboksary,
428015, Russia;
e-mail: olavorobeva@mail.ru; eLibrary SPIN: 5084-1379;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3259-3691>